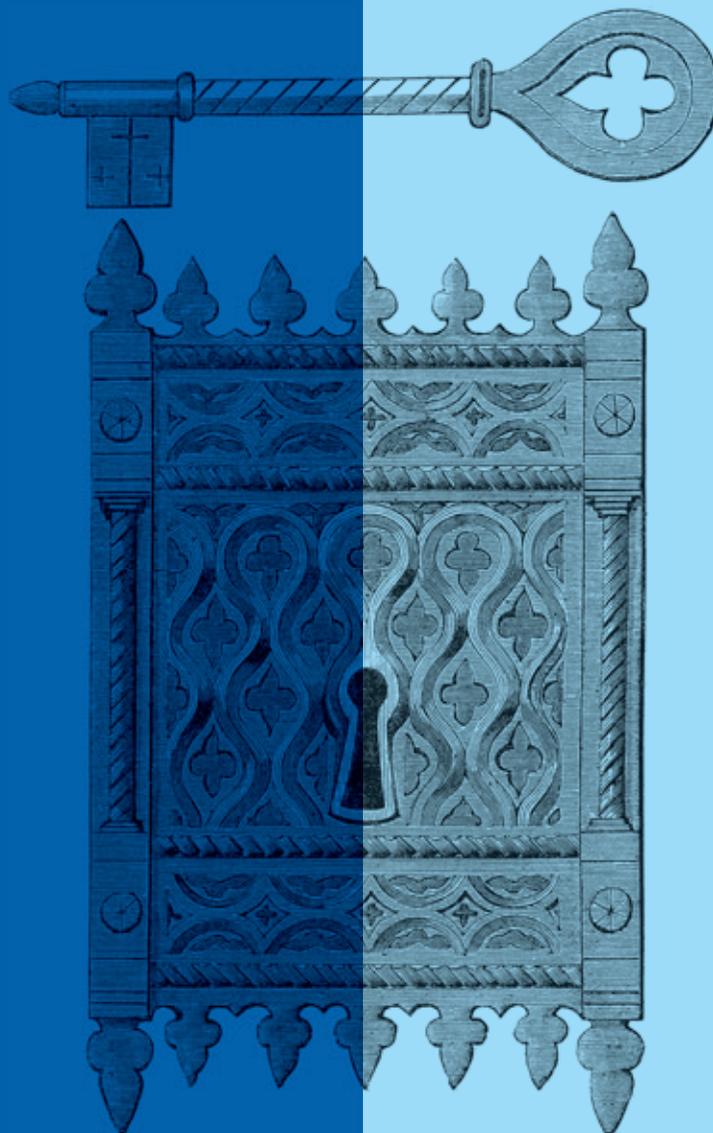


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

# ФАРМАКОТЕРАПИЯ

эндокринология №2, 2016



№

28

ТЕМА НОМЕРА

**Сердечно-сосудистые  
осложнения  
у пациентов  
с эндокринными  
патологиями**



[umedp.ru](http://umedp.ru)

Свежие выпуски и архив журнала

Общими усилиями и многофакторным  
подходом в борьбе против диабета!



ШКОЛЫ  
ЭНДОКРИНОЛОГОВ  
2016

Осенняя сессия:  
6 сентября  
13 декабря

Здание правительства Москвы,  
Новый Арбат, 36

**МЕД**ЗНАНИЯ<sup>+</sup>

+7(495) 614 43 63, 614 40 61  
[www.medQ.ru](http://www.medQ.ru) [info@medQ.ru](mailto:info@medQ.ru)

Эффективная  
фармакотерапия. 28/2016.  
Эндокринология. № 2

ISSN 2307-3586

**Главный редактор**

член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

**Ответственный секретарь**

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

**Редакционная коллегия**

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

**Научный редактор направления «Эндокринология»**

А.М. МКРТУМЯН

**Редакционный совет направления «Эндокринология»**

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ,

Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,

В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, О.М. ЛЕСНЯК,

Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,

В.А. ПЕТЕРКОВА, Н.А. ПЕТУНИНА,

О.М. СМИРНОВА, В.П. СМЕТНИК,

В.А. ТЕРЕЩЕНКО, М.В. ШЕСТАКОВА, Ю.Ш. ХАЛИМОВ

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор

А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта

«Эндокринология»

Г. МАНУКЯН (g.manukyan@medforum-agency.ru)

Выпускающий редактор Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Тираж 17 500 экз.

Выходит 8 раз в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию журнала

на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru)

Редакция не несет ответственности

за содержание рекламных материалов

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения редакции

журнала. Мнение редакции может не совпадать

с мнением авторов

**Авторы, присылающие статьи для публикации,**

**должны быть ознакомлены с инструкциями**

**для авторов и публичным авторским договором.**

**Информация размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru)**

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен

в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

# Содержание

## Люди. События. Даты

Инновационные технологии для уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа 4

## Клиническая практика

Ф.В. ВАЛЕЕВА, Т.А. КИСЕЛЕВА, М.Р. ШАЙДУЛЛИНА, З.Р. АЛИМЕТОВА, Ю.У. ШАРИПОВА, Д.С. ТАЮПОВА

Помповая инсулинотерапия при различных состояниях у пациентов с сахарным диабетом 1 типа 8

## Тема номера: сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с эндокринными патологиями

Р.И. СТРЮК, Я.В. БРЫТКОВА

Клиническая эффективность антигипертензивной терапии у беременных с артериальной гипертензией и различной прибавкой массы тела за период беременности 14

И.З. БОНДАРЕНКО

Клиническое применение Эгипреса у пациентов с нарушением углеводного обмена и сердечно-сосудистыми заболеваниями: в чем преимущество? 22

А.М. МКРТУМЯН

Телмисартан – эффективный антигипертензивный препарат с выраженными метаболическими эффектами 28

Г.Н. ГОРОХОВСКАЯ, М.М. ПЕТИНА, К.В. УЛЬЯНОВА, Е.Ю. МАЙЧУК, А.И. МАРТЫНОВ

Роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в коррекции эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией 36

Г.А. БАРЫШНИКОВА, С.А. ЧОРБИНСКАЯ, И.И. СТЕПАНОВА

Роль моксонидина в лечении артериальной гипертензии 42

Ю.Н. БЕЛЕНКОВ, Е.В. ПРИВАЛОВА, В.Ю. КАПЛУНОВА, И.С. ЧЕКНЕВА, Г.А. ЩАКАРЬЯНЦ, М.В. КОЖЕВНИКОВА

Гипертрофическая кардиомиопатия: формы и варианты течения, подходы к медикаментозной терапии 48

**Editor-in-Chief**

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

**Executive Editor**

I.S. BAZIN, MD, DMSci

**Editorial Board**

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

**Scientific Editor for Endocrinology**

A.M. MKRTUMYAN

**Editorial Council**

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR,

S.V. DOGADIN, G.R. GALSTYAN,

Yu.Sh. KHALIMOV, O.M. LESNYAK,

Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,

V.A. PETERKOVA, N.A. PETUNINA,

M.V. SHESTAKOVA, V.P. SMETNIK,

O.M. SMIRNOVA, V.A. TERESCHENKO,

V.S. ZADIONCHENKO

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

**General Manager**

A. SINICHKIN

**Advertising Manager**

G. MANUKYAN

g.manukyan@medforum-agency.ru

# Contents

## People. Events. Date

Innovative Technologies for Lowering Risk of Cardiovascular Complications  
in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus 4

## Clinical Practice

F.V. VALEYEVA, T.A. KISELEVA, M.R. SHAYDULLINA, Z.R. ALIMETOVA,  
Yu.U. SHARIPOVA, D.S. TAYUPOVA  
Insulin Pump Therapy during Various Conditions  
in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus 8

## Subject of Issue: Cardiovascular Complications in Patients with Endocrine Disorders

R.I. STRYUK, Ya.V. BRYTKOVA  
Clinical Efficacy of Antihypertensive Therapy in Pregnant Women  
with Arterial Hypertension and Varying Weight Gain during the Pregnancy 14

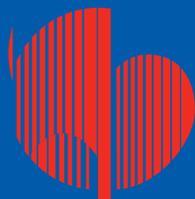
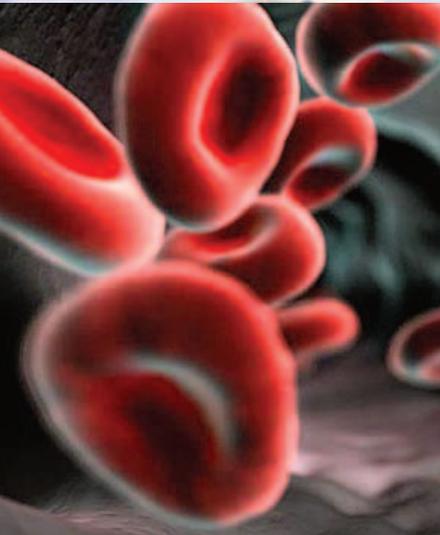
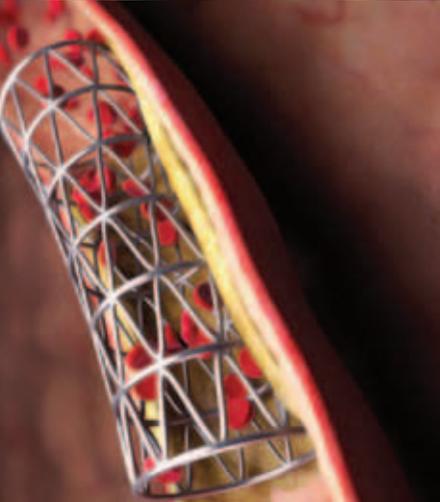
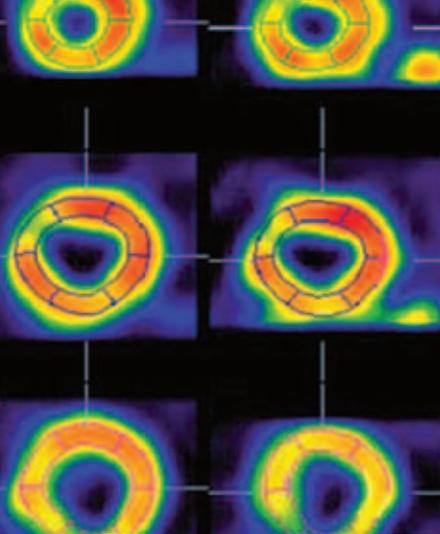
I.Z. BONDARENKO  
Clinical Use of Egipres in Patients with Impaired Carbohydrate Metabolism  
and Cardiovascular Disorders: What Is a Benefit? 22

A.M. MKRTUMYAN  
Telmisartan – an Efficient Anti-Hypertensive Drug with Marked Metabolic Effects 28

G.N. GOROKHOVSKAYA, M.M. PETINA, K.V. ULYANOVA,  
Ye.Yu. MAYCHUK, A.I. MARTYNOV  
A Role of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in Correction  
of Endothelial Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus  
and Arterial Hypertension 36

G.A. BARYSHNIKOVA, S.A. CHORBINSKAYA, I.I. STEPANOVA  
A Role of Moxonidine in Treatment of Arterial Hypertension 42

Yu.N. BELENKOV, Ye.V. PRIVALOVA, V.Yu. KAPLUNOVA, I.S. CHEKNEVA,  
G.A. SHCHAKARYANTS, M.V. KOZHEVNIKOVA  
Hypertrophic Cardiomyopathy: Forms and Course,  
Approaches to Medical Therapy 48



Министерство здравоохранения  
Российской Федерации

Общество специалистов по неотложной кардиологии

Российское научное медицинское общество  
терапевтов



Российский кардиологический  
научно-производственный комплекс  
Министерства здравоохранения РФ

# ВОПРОСЫ НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ 2016

*IX Всероссийский форум*

**23 – 25 ноября 2016 г.**  
**г. Москва**

*Прием тезисов до 1 октября 2016 г.*

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

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

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



## Инновационные технологии для уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа



Сердечно-сосудистые осложнения считаются основной причиной смерти больных сахарным диабетом (СД), поэтому профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на протяжении многих десятилетий является актуальной проблемой здравоохранения. В связи с этим обнадеживающими стали результаты долгосрочного исследования EMPA-REG OUTCOM, которые были представлены 27 мая 2016 г. на пресс-конференции, состоявшейся на базе ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России.

В мероприятии приняли участие ведущие отечественные и зарубежные эксперты в области эндокринологии: Иван Иванович ДЕДОВ, президент общественной организации «Российская ассоциация эндокринологов», директор Эндокринологического научного центра, главный специалист – эндокринолог Минздрава России, вице-президент Российской академии наук (РАН), академик РАН; Марина Владимировна ШЕСТАКОВА, заместитель директора по научной работе Эндокринологического научного центра, директор Научно-исследовательского института диабета, член-корреспондент РАН; Бернард ЗИНМАН (Bernard ZINMAN), руководитель Центра по лечению диабета больницы Маунт-Синай, профессор медицины Университета Торонто, глава научного комитета Всемирной федерации диабета; Гунтрам ШЕРНТАНЕР (Guntram SCHERNTHANER), профессор, заведующий кафедрой терапии Венского университета, заведующий отделением внутренней медицины госпиталя Rudolfstiftung (Вена), член Европейской исследовательской группы GUIDE, член Австрийской диабетической ассоциации.



## Здравоохранение сегодня

Эффективная терапия сахарного диабета (СД) остается одной из наиболее актуальных задач национальной системы здравоохранения, что обусловлено не только значительным увеличением числа больных, но и высоким риском развития осложнений и смерти. Решение вопроса комплексной профилактики осложнений СД, в том числе и сердечно-сосудистых, важно и для улучшения качества жизни пациентов, и для экономики страны. Как отметил академик И.И. Дедов, расходы на такие значимые неинфекционные заболевания, как сердечно-сосудистые заболевания, СД, являются существенным бременем для бюджета любой страны. Однако с учетом важности проблемы сегодня в России делается все необходимое, чтобы новейшие мировые и отечественные разработки, инновационные технологии были внедрены в стандарты оказания высокопрофессиональной помощи пациентам с СД.

Согласно регистру больных СД, в нашей стране таковых насчитывается 4,3 млн. Из них 95% страдают СД 2 типа. Полные данные по России будут получены только к концу 2016 г., когда к онлайн-регистру подключатся все 85 регионов. На данный момент подключено только 75. По словам профессора М.В. Шестаковой, онлайн-регистр открывает новую возможность – отследить судьбу каждого пациента, включенного в базу данных.

Реальное количество больных может быть в два раза больше. Так, проведенное в 2014–2015 гг. всероссийское эпидемиологическое исследование NATION показало, что распространенность СД 2 типа в стране составляет 5,4%. Другое исследование по раннему выявлению диабета у пациентов с сердеч-

но-сосудистой патологией, проведенное совместно с московскими кардиологами, подтвердило взаимосвязь между сердечно-сосудистыми событиями и диабетом. В 15% случаев кардиологическим больным был поставлен диагноз СД 2 типа.

По данным регистра, среди причин смерти доминируют сердечно-сосудистые заболевания – 60% случаев при СД 2 типа, более 30% – при СД 1 типа. На втором месте у пациентов с СД 2 типа стоят онкологические заболевания, у пациентов с СД 1 типа – заболевания почек. Патология почек развивается у каждого третьего страдающего СД. Она в свою очередь является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Приходится констатировать, что диабет снижает ожидаемую продолжительность жизни на шесть лет, при сочетании с ССЗ – в среднем на 12 лет по сравнению с таковой в общей популяции. Именно поэтому сегодня столь принципиальное значение имеет разработка противодиабетического препарата, который не только позволял бы эффективно контролировать глюкозу в крови, был безопасным, но и предупреждал бы развитие сердечно-сосудистых осложнений и снижал риск смерти от них.

Профессор Б. Зинман представил результаты рандомизированного клинического исследования EMPA-REG OUTCOM, проведенного в соответствии с требованиями Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration – FDA) и Европейского медицинского агентства (European Medicines Agency – EMA) к исследованиям сердечно-сосудистой безопасности новых противодиабетических

препаратов. В качестве исследуемого препарата был взят эмпаглифлозин.

Эмпаглифлозин относится к ингибиторам натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT-2). По словам Б. Зинмана, на сегодняшний день это единственное исследование такого уровня для препарата класса ингибиторов SGLT-2. Результаты аналогичных исследований с другими противодиабетическими препаратами, например TECOS<sup>1</sup> с ингибитором дипептидилпептидазы 4 ситаглиптином или ELIXA<sup>2</sup> с инъекционным агонистом глюкагоноподобного пептида 1 ликсисенатидом, продемонстрировали лишь нейтральный эффект или безопасность в отношении риска сердечно-сосудистой смерти.

В исследовании EMPA-REG OUTCOM<sup>3</sup> участвовали 530 центров из 42 стран. В него были включены 7020 пациентов с СД 2 типа и подтвержденными ССЗ (у 50% – инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, инсульт, стенокардия в анамнезе), более половины из них страдали диабетом более 10 лет.

Больные были рандомизированы в соотношении 1 : 1 : 1 на три группы. На фоне стандартной терапии первая группа получала эмпаглифлозин в дозе 10 мг/сут, вторая – эмпаглифлозин в дозе 25 мг/сут, третья – плацебо.

Первичная конечная комбинированная точка включала три неблагоприятных сердечно-сосудистых события (МАСЕ): сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт. Медиана длительности наблюдения – 3,1 года. Вторичная конечная точка – комбинация одной первичной конечной точки и госпитализации по поводу сердечной недостаточности.

<sup>1</sup> Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E. et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369. № 14. P. 1317–1326.

<sup>2</sup> Pfeffer M.A., Claggett B., Diaz R. et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. № 23. P. 2247–2257.

<sup>3</sup> Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. № 22. P. 2117–2128.

## Здравоохранение сегодня

Результаты в двух группах эмпаглифлозина были объединены и оказались во многом неожиданными для исследователей, исходивших из гипотезы, что эмпаглифлозин не хуже плацебо в отношении достижения первичной конечной точки. Эмпаглифлозин продемонстрировал кардиопротективное преимущество.

На фоне терапии эмпаглифлозином отмечено статистически значимое снижение риска наступления трех основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий первичной комбинированной конечной точки – на 14% (рис. 1). Коэффициент риска 0,86 при 95,2%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,74–0,99,  $p = 0,0382$ .

Эмпаглифлозин с высокой статистической достоверностью ( $p < 0,0001$ ) уменьшал риск сердечно-сосудистой смерти на 38%

(рис. 2). Коэффициент риска 0,62 (95% ДИ 0,49–0,77).

Кроме того, прием эмпаглифлозина позволил снизить уровень общей смертности на 32% и частоту госпитализаций по причине сердечной недостаточности на 35%.

«Таким образом, на данный момент эмпаглифлозин является единственным сахароснижающим препаратом, который продемонстрировал статистически значимое снижение не только сердечно-сосудистых рисков, но и смертности», – констатировал профессор Б. Зинман.

Данные подгруппового анализа показали и нефропротективное действие препарата – эмпаглифлозин предупреждал прогрессирование хронической болезни почек.

Профессор Г. Шернтанер отметил, что сегодня проблема про-

грессирования заболеваний почек у пациентов с СД приобретает все большую актуальность. Если в 1980-е гг. больных СД на гемодиализе было мало, к 2006-му цифры достигли пиковых значений. В европейских странах в настоящее время 30–50% больных СД находятся на гемодиализе. Причина – увеличение продолжительности жизни пациентов благодаря современным методам лечения. «Чтобы предотвратить развитие заболевания почек, нужны хороший гликемический контроль и контроль артериального давления, кроме того, пациент не должен курить», – подчеркнул Г. Шернтанер.

Далее выступающий обратил внимание аудитории на характеристики участников исследования EMPA-REG OUTCOM: у 74% больных СД 2 типа функция почек была сохранной (скорость клубочковой фильтрации (СКФ)  $> 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), однако у 8,4% из них выявлена макроальбуминурия (экскреция альбумина  $> 300$  мг/сут); у 26% – отмечено снижение почечной функции (СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), у 46,6% из них установлена нормаальбуминурия (экскреция альбумина  $< 30$  мг/сут). Полученные данные свидетельствуют, что снижение СКФ и микро- и макроальбуминурии связаны, однако эта связь не прямая. Поэтому для оценки почечного статуса необходимо определять и СКФ, и уровень экскреции альбумина.

В исследовании выраженное почечное заболевание определялось при СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и наличии макроальбуминурии. Результаты анализов продемонстрировали нефропротективное преимущество эмпаглифлозина над плацебо. В частности, на фоне терапии эмпаглифлозином в когорте пациентов с нарушенной почечной функцией и макроальбуминурией достоверно сни-

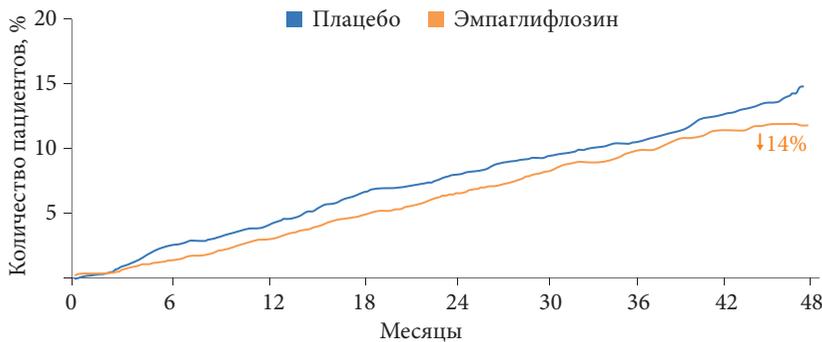


Рис. 1. Достижение первичной конечной комбинированной точки

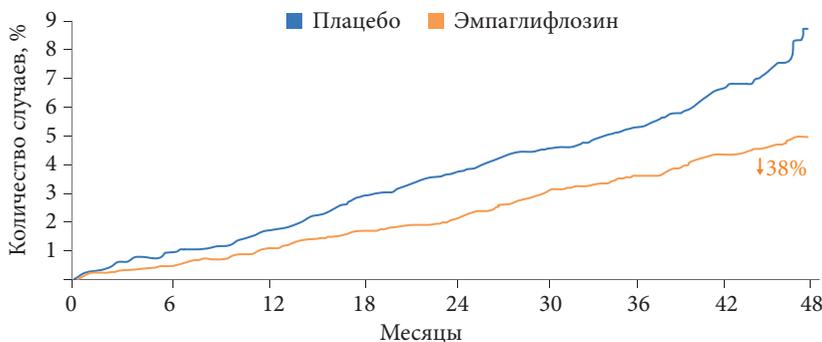


Рис. 2. Смерть по причине сердечно-сосудистого события

<sup>4</sup> Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D.H. et al. Empagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease // J. Am. Soc. Nephrol. 2015. Vol. 26. Abstract Edition. P. B1. Oral Abstr. HI-OR01.



## Здравоохранение сегодня

зились следующие показатели: на 31% – дебют или ухудшение нефропатии или сердечно-сосудистая смерть; на 32% – дебют или ухудшение нефропатии; на 31% – прогрессирование макроальбуминурии; на 42% – удвоение сывороточного креатинина; на 50% – начало заместительной почечной терапии; на 45% – удвоение сывороточного креатинина, начало заместительной почечной терапии или смерть в результате почечного события<sup>4</sup>.

Только по одному параметру – дебют макроальбуминурии у пациентов с нормоальбуминурией – не удалось достичь статистически достоверного снижения, что, по словам профессора Г. Шертанера, вполне ожидаемо, поскольку для выявления ухудшения данного показателя требуется чуть больше времени.

«На сегодняшний день эмпаглифлозин – единственный сахароснижающий препарат, который продемонстрировал невероятное улучшение почечной составляющей у пациентов с СД 2 типа. Теперь у нас появилась возможность использовать один препарат и для коррекции СД 2 типа, и для снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти от них, и для профилактики прогрессирования заболеваний почек», – констатировал выступающий.

Отвечая на вопросы журналистов, Б. Зинман и Г. Шертанер отметили, что эмпаглифлозин, несмотря на эффективность в моно- и комбинированной терапии, включая инсулин, предназначен только для лечения СД 2 типа. На вопрос о возможном применении эмпаглифлозина в качестве препара-

та стартовой терапии профессор Б. Зинман высказался за назначение ингибитора SGLT-2 в комбинации с метформином или ингибитором ДПП-4.

Профессор М.В. Шестакова в свою очередь пояснила, что в последних национальных клинических рекомендациях тактика лечения больных СД 2 типа предусматривает в дебюте заболевания монотерапию определенными классами препаратов, в качестве альтернативы – использование ингибиторов SGLT-2. В 2017 г. Совет экспертов Российской ассоциации эндокринологов будет пересматривать алгоритмы ведения больных СД 2 типа, одновременно с этим будет решаться вопрос об изменении статуса ингибиторов SGLT-2 – с альтернативных препаратов на препараты первой линии. 🌐

## Интернет-магазин медицинской книги

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



- 🌀 Только **НОВИНКИ**
- 🌀 Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

- 🌀 Ежедневное обновление
- 🌀 Без регистрации
- 🌀 **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- 🌀 Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- 🌀 Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.  
**Зайдите к нам!**



Казанский  
государственный  
медицинский  
университет

# Помповая инсулиноterapia при различных состояниях у пациентов с сахарным диабетом 1 типа

Ф.В. Валеева, Т.А. Киселева, М.Р. Шайдуллина, З.Р. Алиметова,  
Ю.У. Шарипова, Д.С. Таюпова

Адрес для переписки: Фарида Вадуговна Валеева, val-farida@yandex.ru

*Эффективность помповой инсулинотерапии превышает эффективность режима многократных инъекций. Это подтверждено результатами ряда клинических исследований. На фоне помповой инсулинотерапии улучшаются показатели углеводного обмена, уменьшается частота тяжелых гипогликемий. Как следствие – замедление прогрессирования микрососудистых осложнений и улучшение качества жизни пациентов.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, помповая инсулинотерапия, эффективность лечения

**А**декватная инсулиноterapia играет важную роль в профилактике сосудистых осложнений и предполагает максимальное достижение у пациентов с сахарным диабетом (СД) параметров углеводного обмена, характерных для здорового человека. Современные препараты инсулина отличаются меньшей иммуногенностью и более высокой скоростью абсорбции. Внедрение в практику базисно-болюсного режима инсулина с самоконтролем показателей углеводного обмена позволило резко сократить риск развития микрососудистых осложнений.

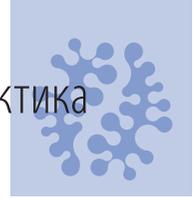
Тем не менее даже введение современных препаратов инсулина в режиме интенсифицированной терапии не способно полностью имитировать физиологическую пульсирующую секрецию эндогенного инсулина.

Решением данной проблемы является внедрение в клиническую практику носимых дозаторов инсулина, так называемых инсулиновых помп. К несомненным преимуществам подобного способа введения инсулина относится возможность точного подбора дозы базального инсулина, имитирующей физиологическую секрецию у конкретного больного СД.

Нами были проведены исследования, посвященные сравнительной оценке двух способов введения инсулина – многократных подкожных инъекций инсулина (МПИИ) и постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ) при различных состояниях у пациентов с СД 1 типа. Во всех исследованиях использовались носимые дозаторы инсулина – Акку-Чек Спирит Комбо (Accu-Chek Spirit Combo) в комбинации с экспресс-анализатором (глюкопультом) Акку-Чек Перформа Комбо (Accu-Check Performa Combo) или без него.

## **Автономная кардиоваскулярная нейропатия у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа**

Одним из наиболее грозных осложнений СД считается поражение вегетативной нервной системы, ответственной за регуляцию ритма сердца. Снижение вариабельности сердечного ритма – наиболее ранний признак кардиальной дисавтономии. В связи с этим нами был проведен анализ параметров вариабельности ритма сердца (ВРС) как маркера нарушения вегетативной регуляции функци-



онирования сердечно-сосудистой системы в зависимости от способа введения инсулина – МПИИ или ППИИ.

У 101 пациента, госпитализированного в отделение эндокринологии детской республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Республики Татарстан с 2009 по 2011 г., изучали особенности поражения автономной нервной системы, регулирующей деятельность сердца

и кровеносных сосудов, на фоне СД 1 типа. Средний возраст больных составил 12,5 года: 8 (7,9%) пациентов были в возрасте от 5 до 9 лет, 58 (57,4%) – от 10 до 14 лет, 35 (34,7%) – от 15 до 17 лет.

Все пациенты, участвовавшие в исследовании, находились на базисно-болюсной инсулинотерапии в режиме многократных подкожных инъекций (n = 89) или постоянной подкожной инфузии с помощью носимых дозаторов

инсулина (n = 12) с использованием аналогов инсулина пролонгированного (гларгин, детемир) и/или ультракороткого действия (аспарт, лизпро).

Как показали результаты, доля пациентов с патологическими значениями тех или иных параметров ВРС не различалась в группах детей и подростков, получавших инсулин с помощью инсулиновой помпы или шприц-ручек (табл. 1).

Таблица 1. Число пациентов с патологическими параметрами ВРС при различных способах введения инсулина

Параметры ВРС	Способ введения инсулина				$\chi^2$	p
	МПИИ (n = 89)		ППИИ (n = 12)			
	абс.	%	абс.	%		
↓VLF	58	65,2	6	50,0	1,69	> 0,25
↓LF	51	57,3	5	41,7	1,55	> 0,25
↓HF	17	19,1	2	16,7	0,67	> 0,5
↓Дыхательный коэффициент	17	19,1	2	16,7	0,0	> 0,5
↓Коэффициент 30:15	20	22,5	2	16,7	0,51	> 0,5
↓Коэффициент Вальсальвы	18	20,2	1	8,3	0,62	> 0,5
↓VLF + ↓LF	44	49,4	2	16,7	3,49	> 0,1
↓VLF + ↓LF + ↓HF	17	19,1	1	8,3	0,67	> 0,5
↑HF	30	33,7	6	50,0	1,69	> 0,25

Примечание. VLF – относительный уровень активности симпатического звена регуляции, LF – относительный уровень активности вазомоторного центра, HF – относительный уровень активности парасимпатического звена регуляции.

Таблица 2. Параметры ВРС в зависимости от способа введения инсулина

Параметры ВРС	Способ введения инсулина		p (критерий Манна – Уитни)
	МПИИ (n = 89)	ППИИ (n = 12)	
TP, мс <sup>2</sup>	2659,0 (1404,0; 5222,0)	4326,5 (3176,8; 9235,3)	0,033
VLF, мс <sup>2</sup>	591,0 (349,5; 973,5)	894,5 (457,8; 2063,3)	0,132
LF, мс <sup>2</sup>	559,0 (333,0; 1108,5)	718,5 (426,3; 961,0)	0,45
HF, мс <sup>2</sup>	1084,0 (488,0; 2904,0)	2406,0 (1126,8; 8023,5)	0,051
LF/HF	0,55 (0,28; 1,02)	0,27 (0,12; 0,71)	0,034
ИН, у.е.	104,0 (54,5; 185,8)	66,6 (37,9; 97,8)	0,016
BP, с	0,29 (0,20; 0,35)	0,35 (0,29; 0,49)	0,030
Дыхательный коэффициент	1,32 (1,22; 1,42)	1,34 (1,22; 1,42)	0,469
Коэффициент 30:15	1,35 (1,24; 1,59)	1,48 (1,36; 1,73)	0,192
Коэффициент Вальсальвы	1,52 (1,32; 1,78)	1,66 (1,45; 1,87)	0,044
Ортостатическая проба, мм рт. ст.	-5,0 (-8,0; -1,5)	-8,0 (-10,0; -4,0)	0,816

Примечание. VLF – относительный уровень активности симпатического звена регуляции, LF – относительный уровень активности вазомоторного центра, HF – относительный уровень активности парасимпатического звена регуляции, TP – общая мощность спектра, ИН – индекс напряжения, BP – вариабельность ритма.

Эндокринология



На первый взгляд, у пациентов, получавших инсулин с помощью носимого дозатора, более выраженная ВРС практически по всем параметрам. Между тем статистически значимы только повышение общей мощности спектра, коэффициента пробы Вальсальвы и изменение показателей геометрического анализа ВРС – вариационного размаха и индекса напряжения. Для показателей больных, получавших инсулин в режиме МПНИ, характерно существенное преобладание в спектре низкочастотного диапазона, что свидетельствует о преимущественном симпатическом влиянии на сердечно-сосудистую систему (табл. 2).

Таким образом, достоверно более низкие значения индекса напряжения у детей и подростков позволяют предположить, что при ППИИ напряжение адаптационных систем организма меньше, чем при МПИИ [1, 2].

### Беременность и сахарный диабет

Сахарный диабет и беременность отрицательно влияют друг на друга. Особенно неблагоприятно влияние СД матери на внутриутробное развитие плода, следствием которого нередко становятся гибель плода, формирование пороков развития или рождение больного ребенка. Сказанное позволяет относить беременных, больных сахарным диабетом, и их детей к группе высокого риска.

Была проведена оценка состояния 42 детей, рожденных на сроке 38–40 недель у больных СД 1 типа, сопоставимых по степени компенсации углеводного обмена, в зависимости от метода введения инсулина у матери. Оценивали вес при рождении, состояние ребенка

по шкале Апгар, необходимость реанимационных мероприятий, частоту гипогликемий.

В зависимости от метода введения инсулина было сформировано две группы: с введением инсулина в виде МПИИ ( $n = 16$ ) и с введением инсулина в виде ППИИ ( $n = 26$ ). По возрасту матери, длительности диабета, степени компенсации и стадии диабетической нефропатии группы были сопоставимы ( $p > 0,05$ ). Возраст родильниц в группе МПИИ составил 26 лет (24,0; 29,0), в группе ППИИ – 26,5 года (24,3; 29,8) ( $p = 0,8$ ), длительность диабета – 5,5 года (2,3; 9,0) и 7,0 года (3,3; 14,0) соответственно ( $p = 0,2$ ). Степень компенсации оценивалась по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c). В группе МПИИ уровень HbA1c составил 6,9% (6,2; 7,4), в группе ППИИ – 5,2% (4,7; 6,2) ( $p = 0,1$ ).

Как показали результаты, в группе МПИИ вес ребенка при рождении составил 3615,0 г (3512,5; 4142,5), что было статистически значимо выше, чем в группе ППИИ – 3060,0 г (2900,0; 3707,5) ( $p = 0,01$ ) (табл. 3).

По шкале Апгар группы статистически значимо не различались: 7,5 балла (7,5; 8,0) – в группе МПИИ и 7,8 балла (7,5; 8,5) – в группе ППИИ ( $p = 0,04$ ). Необходимость в реанимационных мероприятиях, зарегистрированная у 20% новорожденных группы МПИИ, была связана с асфиксией плода. В группе ППИИ реанимационные мероприятия не потребовались ни одному ребенку. Гипогликемии отмечались более чем у половины детей (64,3%) группы МПИИ. В группе ППИИ этот показатель составил 22,2% ( $p = 0,04$ ) (табл. 3).

При анализе исходов беременности установлено, что процент беременных с СД 1 типа, родоразрешение у которых произошло на сроке 38–40 недель, был выше при использовании ППИИ. При досрочном родоразрешении средний срок гестации на помповой инсулинотерапии составил 34 недели, на общепринятой схеме с помощью шприц-ручек – 30 недель. Это также влияло на состояние новорожденных.

Таким образом, состояние детей, рожденных в срок у больных СД 1 типа, при использовании ППИИ по сравнению с МПИИ улучшается. Значительно меньше наблюдается проявлений диабетической фетопатии в виде макросомии, гипогликемии при рождении. Снижается необходимость в реанимационных мероприятиях. Инсулиновая помпа позволяет сохранить и пролонгировать беременность даже при тяжелых осложнениях диабета. Применение помпы во время беременности также способствует лучшей адаптации новорожденных, поскольку снижает частоту макросомии, неонатальных гипогликемий, морфофункциональной незрелости и ишемического поражения головного мозга. В настоящее время помповая инсулинотерапия считается наиболее эффективным средством, позволяющим улучшить гликемический контроль и получить лучшие исходы беременности при СД [3].

### Диабетическая гастропатия у больных сахарным диабетом 1 типа

Клинические симптомы диабетической гастропатии у больных СД 1 типа появляются спустя не-

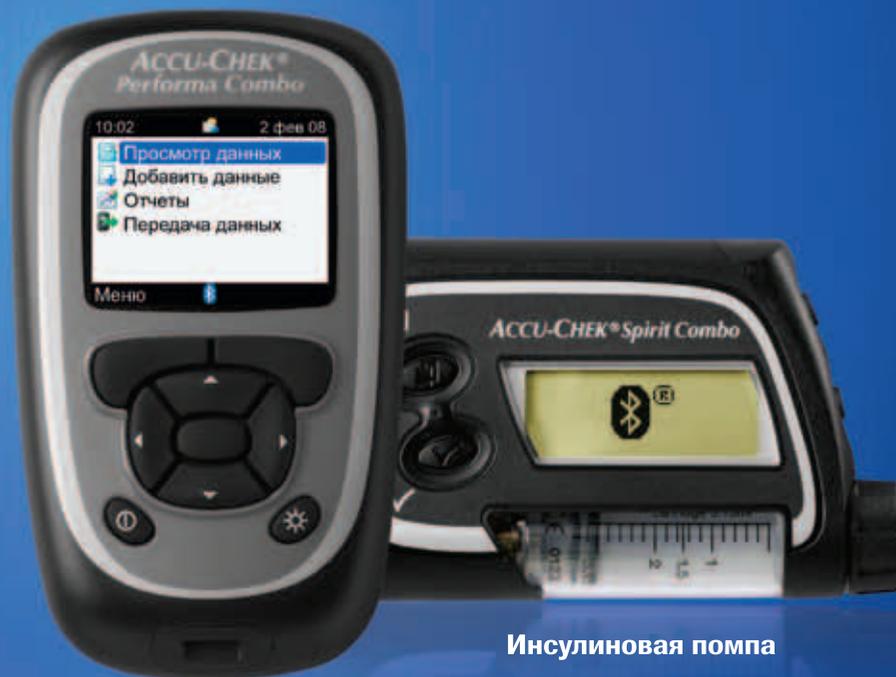
Таблица 3. Состояние детей, рожденных в срок у больных СД 1 типа, в зависимости от способа введения инсулина матери

Показатель	Способ введения инсулина		p
	МПИИ (n = 16)	ППИИ (n = 26)	
Вес плода при рождении, г	3615,0 (3512,5; 4142,5)	3060,0 (2900,0; 3707,5)	0,01
Оценка по шкале Апгар, балл	7,5 (7,5; 8,0)	7,8 (7,5; 8,5)	0,4
Необходимость в реанимационных мероприятиях, %	20,0	–	–
Гипогликемии у детей, %	64,3	22,2	0,04

АККУ-ЧЕК® Комбо

Roche

# Акку-Чек® Комбо



Пульт дистанционного управления

Инсулиновая помпа

## Управляй диабетом

- Незаметно.** Полностью дистанционное управление
- Удобно.** Полная история данных самоконтроля и терапии
- Эффективно.** Советник болюса для правильных решений



**Информационный центр: 8-800-200-88-99**  
(звонок бесплатный для всех регионов России)  
Адрес в интернете: [www.accu-check.ru](http://www.accu-check.ru)

Номер регистрационного удостоверения: № ФСЗ 2010/08117

Акку-Чек является товарным знаком Рош

Товар сертифицирован

Реклама

**АККУ-ЧЕК®**



которое время после верификации диагноза СД. Выраженные нарушения эвакуации из желудка выявляются у 25–55% больных СД 1 типа и 30% пациентов с СД 2 типа [4, 5]. В ходе исследования оценивали характер моторно-эвакуаторных нарушений методом ультразвука (УЗ) у больных СД 1 типа на доклинической стадии в зависимости от режима инсулинотерапии и показателей контроля гликемии. Обследовано 50 пациентов с СД 1 типа. Они были разделены на две группы. Пациенты первой группы получали лечение методом непрерывной подкожной инфузии инсулина с помощью носимого инсулинового дозатора, пациенты второй – лечение методом многократных подкожных инъекций. Больные обеих групп были сопоставимы по половозрастным характеристикам и длительности СД 1 типа. Контрольную группу составили 15 здоровых добровольцев. Всем участникам проводилось исследование на УЗ-аппаратах

ЕКО7 (Samsung Medison). Для оценки гликемического контроля проводили анализ HbA1c, суточное мониторирование глюкозы (CGMS System MMT – 7310 3.0C), благодаря которым были рассчитаны основные параметры вариабельности гликемии (SD, CONGA, LI, JINDEX, LBGi, HBGi, MODD, MAGE, ADDR, MVALUE, MAG). Средний возраст пациентов составил  $28,2 \pm 5,2$  года, средняя длительность СД –  $11,9 \pm 5,6$  года. Как показали результаты, в первой группе средний уровень HbA1c составил  $6,56 \pm 0,9\%$ , во второй –  $8,89 \pm 1,6\%$ . Гипомоторная функция выявлена у 33,3% больных первой группы и у 42,1% второй. Гастропарез зафиксирован в 6,7 и 36,8% случаев соответственно. Эвакуаторная функция не нарушена у 60% больных первой группы и 21,1% пациентов второй. Проведенный анализ данных вариабельности гликемии (SD, LI, JINDEX, LBGi, HBGi, MODD, MAGE, ADDR, MVALUE,

MAG) показал статистически значимые различия между группами ( $p < 0,03$ ).

Таким образом, нарушения моторно-эвакуаторной функции желудка на ранней стадии развития диабетической гастропатии позволяет выявить УЗ-диагностика. В отличие от многократных подкожных инъекций инсулина при использовании постоянных подкожных инфузий инсулина отмечается снижение вариабельности гликемии в течение суток, что приводит к уменьшению нарушений моторно-эвакуаторной функции желудка у пациентов с СД 1 типа [6, 7].

Контроль постпрандиальной гликемии с помощью индивидуальных коэффициентов на еду, уменьшение количества инъекций, снижение вариабельности гликемии и связанное с этим улучшение самочувствия больных делают метод помповой инсулинотерапии привлекательным для врачей и пациентов. ☼

## Литература

1. Шайдуллина М.Р., Валеева Ф.В., Якупов Э.З. Факторы риска развития диабетической автономной кардиоваскулярной нейропатии у детей и подростков, страдающих сахарным диабетом 1 типа // Сахарный диабет. 2013. № 3 (60). С. 84–89.
2. Валеева Ф.В., Шайдуллина М.Р. Вариабельность сердечного ритма у детей и подростков Республики Татарстан, страдающих сахарным диабетом 1 типа // Терапевт. 2012. № 5. С. 10–14.
3. Валеева Ф.В., Алиметова З.Р. Влияние способа введения инсулина у больных сахарным диабетом 1 типа во время беременности на состояние их детей при рождении // Украинский журнал детской эндокринологии. 2012. № 3 (3). С. 31–34.
4. Шульпекова Ю.О. Гастроэнтерологические проявления автономной диабетической нейропатии // Русский медицинский журнал. 2011. Т. 19. № 17. С. 1111–1116.
5. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. 2-е изд. М.: Медицинское информационное агентство, 2003.
6. Таюпова Д.С., Валеева Ф.В., Сафиуллина Л.Р. Диабетический гастропарез // Практическая медицина. 2014. № 8 (84). С. 76–80.
7. Таюпова Д.С., Валеева Ф.В., Сафиуллина Л.Р., Бареева Л.Т. Функциональная диагностика гастроинтестинальной формы диабетической автономной нейропатии // Практическая медицина. 2015. № 4–2. С. 136–138.

## Insulin Pump Therapy during Various Conditions in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus

F.V. Valeyeva, T.A. Kiseleva, M.R. Shaydullina, Z.R. Alimetova, Yu.U. Sharipova, D.S. Tayupova

Kazan State Medical University

Contact person: Farida Vadutovna Valeyeva, val-farida@yandex.ru

*Efficacy of insulin pump therapy is superior to the efficacy of split therapy that was confirmed in a number of clinical studies. By using insulin pump therapy it was shown to improve parameters of carbohydrate turnover and decrease rate of severe hypoglycemia. As a result it slows down progression of microvascular complications and improve patients' life quality.*

**Key words:** diabetes mellitus, insulin pump therapy, treatment efficacy



ОРГАНИЗАТОРЫ



II МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС И ВЫСТАВКА

- ФИЗИОТЕРАПИЯ
- ЛЕЧЕБНАЯ ФИЗКУЛЬТУРА
- РЕАБИЛИТАЦИЯ
- СПОРТИВНАЯ МЕДИЦИНА

24-25 ОКТЯБРЯ 2016, МОСКВА,  
HOLIDAY INN SOKOLNIKI (РУСАКОВСКАЯ, 24)

РЕГИСТРАЦИЯ И ПОДРОБНАЯ ПРОГРАММА  
[www.rehabcongress.ru](http://www.rehabcongress.ru)



Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

# Клиническая эффективность антигипертензивной терапии у беременных с артериальной гипертензией и различной прибавкой массы тела за период беременности

Р.И. Стрюк, Я.В. Брыткова

Адрес для переписки: Раиса Ивановна Стрюк, rstryuk@list.ru

*В статье представлены результаты исследования эффективности антигипертензивной терапии у беременных с артериальной гипертензией и различной прибавкой массы тела за период беременности. Показано, что у женщин старше 30 лет с исходно повышенным индексом массы тела достоверно чаще наблюдаются чрезмерная прибавка массы тела во время беременности и более высокие значения артериального давления, соответствующие второй степени. Применение высокоселективного бета-адреноблокатора бисопролола и нифедипина медленного действия как в виде моно-, так и комбинированной терапии приводит к нормализации артериального давления и снижению скорости экскреции альбумина с мочой, частоты выявления микроальбуминурии.*

**Ключевые слова:** беременность, артериальная гипертензия, прибавка массы тела во время беременности, антигипертензивная терапия, бисопролол, нифедипин

В последнее время отмечается повышение распространенности артериальной гипертензии среди беременных [1, 2]. С одной стороны, это обусловлено планированием беременности в более позднем возрасте, с другой – общемировой тенденцией увеличения числа беременных с избыточной массой тела, ожирением и другими метаболическими нарушениями. Так, по данным проспективного когортного исследования в отношении 245 526 практически здоровых беременных,

избыточная масса тела (индекс массы тела (ИМТ)  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>) выявлена у 32,8% из них [3]. Ожирение у матери, так же как и патологическая прибавка массы тела за период беременности, может стать причиной неблагоприятных исходов для женщины и плода. Ретроспективный анализ 2098 беременностей показал, что патологическая прибавка массы тела в первом и втором триместрах ассоциируется с высокой частотой преждевременных родов и оперативного родоразрешения, а также

с недоношенностью и незрелостью новорожденного [4]. В другом масштабном ретроспективном исследовании, включавшем пациенток с многоплодной беременностью, выявлена связь патологической прибавки массы тела с высоким риском развития гестационной артериальной гипертензии и преэклампсии [5].

У пациенток с артериальной гипертензией, так же как и у плода, повышается риск тяжелых осложнений. Кроме того, артериальная гипертензия по-прежнему остается ведущей причиной материнской, фетальной и неонатальной смерти. Именно поэтому поиск оптимальных методов ведения таких пациенток является приоритетным и требует междисциплинарного подхода.

Анализ эффективности антигипертензивной терапии у беременных с легкой и умеренной артериальной гипертензией (46 и 28 исследований с участием 4282 и 3200 пациенток соответственно) показал, что назначение одного препарата или более снижает в два раза риск развития тяжелой артериальной гипертензии (19 исследований (n = 2409)). Относительный риск (ОР) составил 0,50 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,41–0,61. Различия рисков – -0,10 (-0,12–-0,07) [6].

Необходимо констатировать, что на сегодняшний день арсенал антигипертензивных препаратов, которые можно применять во время беременности, достаточно ограничен. Любое воздействие, в том числе медикаментозное, может отрицательно повлиять на плод, при положительном влиянии препарата на плод влияние на организм матери может оказаться субоптимальным.

Кроме того, по этическим причинам рандомизированные клинические исследования препаратов во время беременности практически не проводятся, поэтому сведений об эффективности и безопасности новых препаратов для лечения артериальной гипертензии у данной категории пациенток крайне мало. Согласно рекомендациям Российского кардиологического общества (2013) и экспертов Европейского общества гипертензии/Европейского общества кардиологов (2014) в настоящее время для лечения беременных можно использовать четыре группы антигипертензивных препаратов [7, 8]:

- ✓ препараты центрального действия (метилдопа);
- ✓ антагонисты кальция дигидропиридинового ряда (нифедипин длительного действия);
- ✓ кардиоселективные бета-адреноблокаторы (метопролол, бисопролол);
- ✓ альфа- и бета-адреноблокаторы (лабеталол).

Комбинированная терапия показана в случае неэффективности монотерапии в максимальных дозах. Рациональной комбинацией считается «нифедипин длительного действия + бета-адреноблокатор». При ее неэффективности возможно добавление хлортиазида (Гипотиазид) в малых дозах (6,25–12,5 мг в сутки). Таким образом, артериальная гипертензия и патологическая при-

бавка массы тела во время беременности являются факторами, оказывающими неблагоприятное влияние на течение беременности и перинатальные исходы. Однако в доступной нам литературе работы, в которых рассматривается эффективность антигипертензивной терапии у беременных при сочетании этих двух патологических состояний, не найдены. Это и стало целью настоящего исследования.

### Материал и методы исследования

В исследование было включено 60 пациенток во втором триместре беременности, подписавших информированное согласие на участие. Длительность наблюдения – период беременности.

Обследование участниц осуществлялось по стандартной методике: сбор анамнеза, физикальное обследование, в том числе расчет ИМТ по формуле Кетле, офисное измерение артериального давления (АД) на обеих руках. Контроль АД и самочувствия проводился еженедельно, все лабораторные и инструментальные исследования – исходно и в течение периода наблюдения.

Для суточного мониторирования АД использовали аппарат CardioTens (Meditech Ltd, Венгрия). АД регистрировалось с интервалом 15 минут в период бодрствования (с 07.00 до 23.00) и 30 минут в период сна (с 23.00 до 07.00). Анализировали среднее значение систолического и диастолического АД в дневные (ср. САД дн., ср. ДАД дн.) и ночные (ср. САД н., ср. ДАД н.) часы, максимальное САД дн. и ДАД дн., временной гипертонический индекс (ГИ) САД и ДАД, суточный индекс (СИ) САД и ДАД, среднюю частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Микроальбуминурию (МАУ) определяли с помощью аппарата NemoCue Albumin 201 методом иммунохимической реакции. В качестве анализируемого образца использовали первую утреннюю мочу. МАУ измерялась исходно и три раза во время лечения. В качестве статистических значений брали средний результат. Нормой считалась МАУ < 20 мг/л.

Допустимую физиологическую прибавку массы тела в период беременности рассчитывали с учетом ИМТ до беременности согласно рекомендациям Института медицины и Национального исследовательского совета по увеличению массы тела во время беременности в контексте эпидемии ожирения (2010) [9] (табл. 1).

У всех пациенток была диагностирована гипертоническая болезнь первой-второй стадии первой и второй степени [10]. Примерно треть из них знала о заболевании и эпизодически принимала антигипертензивные препараты. После наступления беременности 85% пациенток применяли метилдопу (средняя доза 1500 мг в сутки), оставшаяся часть – на момент включения в исследование никаких препаратов не получала.

При стойком повышении АД со второго триместра 47 (78%) пациенткам в связи с неэффективностью метилдопы назначили бисопролол (препарат Конкор, компания «Такеда») в дозе 2,5–5,0 мг в сутки, через восемь недель из-за отсутствия должного гипотензивного эффекта 9 (19%) из них в схему лечения был добавлен нифедипин SR/GITS (препарат Нифекард ХЛ, компания «Сандоз») в дозе 30 мг в сутки. 13 (22%) пациенток с начала наблюдения получали комбинацию бисопролола 5,0–10,0 мг и нифедипина SR/GITS

Таблица 1. Параметры физиологической прибавки массы тела в период беременности

Масса тела до беременности	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Общая прибавка массы тела за время беременности, кг	Средняя прибавка массы тела во втором и третьем триместрах, кг/нед
Недостаточная	< 18,5	12,5–18,0	0,51 (0,44–0,58)
Нормальная	18,5–24,9	11,5–16,0	0,42 (0,35–0,50)
Избыточная	25,0–29,9	7,0–11,5	0,28 (0,23–0,33)
Ожирение	> 30,0	5,0–9,0	0,22 (0,17–0,27)



30 мг в сутки. Таким образом, через 14 недель 38 (63%) беременных получали монотерапию бисопрололом и 22 (37%) – терапию бисопрололом и нифедипином SR/GITS. Данные антигипертензивные средства отнесены к категории С по классификации Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США и могут быть использованы у беременных [11]. Если при сроке беременности 20 недель и более обнаруживали  $\geq 300$  мг белка в 24-часовом образце мочи и фиксировали повышение АД, ставили диагноз «преэклампсия».

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). При непараметрическом распределении данных рассчитывали медиану (Me) и интерквартильный размах (25-й квартиль; 75-й квартиль). Сравнение двух независимых групп проводили с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни. Оценку межгрупповых различий по качественным порядковым и бинарным

признакам выполняли с использованием критерия Пирсона (критерия  $\chi^2$ ). Использовали также многофакторный анализ с расчетом ОР и 95% ДИ. Различие считали достоверным при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Ретроспективно в зависимости от прибавки массы тела за время беременности все пациентки были разделены на две группы. В первой группе ( $n = 43$ ) увеличение массы тела было в пределах физиологической нормы (Me 12,9 кг [11,8; 16,1]). Во второй ( $n = 17$ ) – указанный показатель превышал допустимые референсные значения (Me 15,3 кг [11,4; 17,6]).

Анализ полученных данных продемонстрировал, что риск патологической прибавки массы тела у беременных с артериальной гипертензией в возрасте 30 лет и старше увеличивается в 4,8 раза. Неблагоприятное прогностическое значение имеет ИМТ, превышающий  $25 \text{ кг/м}^2$  (ОР 2,80 (95% ДИ 1,35–5,81)) (табл. 2).

Другие факторы не оказывали существенного влияния на динамику данного показателя.

Результаты суточного мониторирования АД через 14 недель лечения в обеих группах свидетельствовали о достоверном снижении всех основных показателей (табл. 3).

Следует отметить, что исходно значения суточного мониторирования АД были выше во второй группе. Около 85% пациенток этой группы имели артериальную гипертензию второй степени. У пациенток первой группы чаще отмечалась первая степень.

Несмотря на достоверное снижение всех показателей АД, через 14 недель от начала терапии целевых значений достигли только 97% беременных первой группы и 82% – второй, что потребовало дальнейшей коррекции антигипертензивной терапии.

Отмечено также положительное влияние антигипертензивной терапии на уровень МАУ и частоту ее выявления. Так, во втором триместре беременности МАУ установлена у 11 пациенток: 4 (9%) из первой группы и 7 (41%) из второй. Через 14 недель лечения число пациенток с МАУ значительно сократилось

Таблица 2. Клиническая характеристика пациенток, Me (25%; 75%)

Показатели	Первая группа (n = 43)	Вторая группа (n = 17)	p/ОР (95% ДИ)
Возраст, лет	29,0 (25,0; 33,0)	35,0 (28,0; 36,0)	p = 0,015
Возраст > 30 лет, абс. (%)	8 (19)	12 (71)	ОР 4,80 (95% ДИ 1,96–11,74)
ИМТ до беременности, $\text{кг/м}^2$	22,4 (20,7; 23,9)	25,7 (24,4; 26,0)	p = 0,0002
ИМТ до беременности > $25 \text{ кг/м}^2$ , абс. (%)	5 (12)	7 (41)	ОР 2,80 (95% ДИ 1,35–5,81)
Курение, абс. (%)	2 (5)	1 (6)	Недостоверно
Продолжительность артериальной гипертензии, лет	2,2 (1,5; 3,5)	2,0 (1,7; 3,2)	Недостоверно до пяти лет
Отягощенная наследственность по ишемической болезни сердца, абс. (%)	3 (7)	2 (12)	Недостоверно
Отягощенная наследственность по артериальной гипертензии, абс. (%)	15 (35)	8 (47)	Недостоверно
Повторнобеременные, абс. (%)	14 (33)	7 (41)	Недостоверно
Искусственные аборты в анамнезе, абс. (%)	5 (12)	2 (12)	Недостоверно
Самопроизвольные аборты в анамнезе, абс. (%)	2 (5)	1 (6)	Недостоверно
Неразвивающиеся беременности в анамнезе, абс. (%)	3 (7)	0 (0)	Недостоверно
Преэклампсия при беременности, абс. (%)	5 (12)	3 (18)	Недостоверно



Таблица 3. Показатели суточного мониторингования АД у беременных исходно и через 14 недель антигипертензивной терапии, Ме (25%; 75%)

Показатели	Первая группа (n = 43)		Вторая группа (n = 17)		Достоверность различий
	исходно (1)	через 14 недель терапии (2)	исходно (3)	через 14 недель терапии (4)	
ГИ САД, %	44 (35; 56)	15 (4; 29)	71 (67; 90)	25 (22; 33)	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{3-4} = 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-4} < 0,0001$
ГИ ДАД, %	38 (24; 48)	10 (2; 22)	70 (45; 82)	24 (13; 29)	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{3-4} < 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0008$ $p_{2-4} = 0,002$
Ср. САД дн., мм рт. ст.	138 (135; 143)	121 (118; 132)	157 (153; 162)	131 (129; 133)	$p_{1-2} = 0,0007$ $p_{3-4} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-4} = 0,0003$
Ср. ДАД дн., мм рт. ст.	88 (86; 92)	74 (71; 79)	101 (96; 107)	84 (79; 89)	$p_{1-2} = 0,0004$ $p_{3-4} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-4} = 0,0005$
Ср. САД н., мм рт. ст.	123 (119; 128)	110 (104; 120)	134 (129; 144)	123 (121; 134)	$p_{1-2} = 0,0006$ $p_{3-4} = 0,0006$ $p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-4} < 0,0001$
Ср. ДАД н., мм рт. ст.	75 (72; 82)	63 (56; 68)	86 (76; 93)	76 (69; 79)	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{3-4} < 0,0001$ $p_{1-3} = 0,016$ $p_{2-4} < 0,0001$
Макс. САД, мм рт. ст.	162 (153; 169)	149 (141; 160)	176 (165; 186)	158 (154; 173)	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{3-4} < 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0002$ $p_{2-4} = 0,015$
Макс. ДАД, мм рт. ст.	104 (97; 110)	95 (86; 100)	113 (104; 123)	100 (98; 106)	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{3-4} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-4} = 0,014$
СИ САД, %	9 (7; 13)	14 (11; 15)	9 (5; 18)	11 (5; 17)	$p_{1-2} = 0,079$ $p_{3-4} = 0,371$ $p_{1-3} = 0,580$ $p_{2-4} = 0,075$
СИ ДАД, %	13 (9; 17)	14 (10; 22)	13 (8; 23)	10 (7; 20)	$p_{1-2} = 0,179$ $p_{3-4} = 0,112$ $p_{1-3} = 0,494$ $p_{2-4} = 0,054$
ЧСС, уд/мин	88 (83; 93)	78 (76; 81)	82 (80; 91)	77 (72; 82)	$p_{1-2} = 0,008$ $p_{3-4} = 0,005$ $p_{1-3} = 0,048$ $p_{2-4} = 0,425$

в обеих группах: в первой – одна больная (2%), во второй – две (11%). Однако у трех пациенток была выявлена протеинурия. Наличие протеинурии в сочетании с артериальной гипертензией дало основание поставить диагноз «преэклампсия» (см. рисунки).

Полученные данные свидетельствуют о том, что адекватная антигипертензивная терапия способствует оптимизации АД, оказывает нефропротективный эффект, улучшает функцию сосудистого эндотелия, одним из ранних маркеров повреждения которого является МАУ.

### Обсуждение результатов

Чрезмерная прибавка массы тела во время беременности – прогностически неблагоприятный фактор. Установлено, что у женщин с нормальной массой тела до беременности и патологической ее прибавкой в течение беременности вероятность развития сердечно-

эндокринология

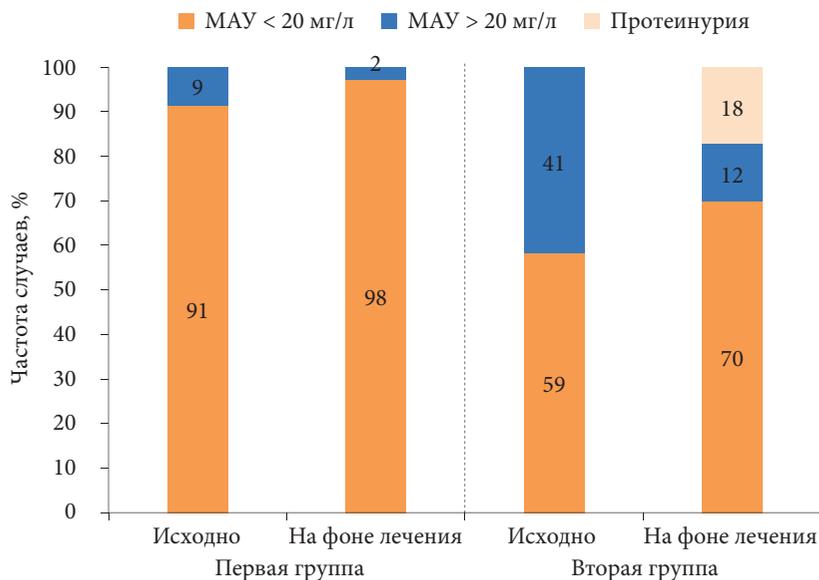


Рисунок. Частота МАУ и протеинурии у пациенток с артериальной гипертонзией исходно и через 14 недель терапии

сосудистых событий, ожирения и дислипидемии в отсроченном послеродовом периоде значительно возрастает [12]. У женщин с избыточной массой тела или ожирением до беременности чрезмерное увеличение массы тела в ряде случаев способствует развитию гестационного сахарного диабета [13]. Наше исследование продемонстрировало, что к факторам, способным повлиять на чрезмерную прибавку массы тела у беременных, относятся возраст старше 30 лет и ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> до беременности – повышение указанного риска в 4,8 и 2,8 раза соответственно. Кроме того, пациенткам с патологической прибавкой массы тела для коррекции АД требовалась комбинированная терапия. При этом положительного ответа через 14 недель лечения достигло меньшее количество больных.

Следует подчеркнуть, что антигипертензивная терапия проводилась современными препаратами, способными оказать органопротективный эффект. Так, дигидропиридиновые антагонисты кальция, к которым относится нифедипин SR/GITS, за счет блокады медленных потенциал-зависимых кальциевых каналов

L-типа, уменьшения внутриклеточной концентрации Ca<sup>2+</sup>, а также стимуляции синтеза эндотелием NO и брадикинина вызывают периферическую вазодилатацию и, как следствие, снижение АД [14, 15]. Компенсаторной реакцией организма на системную вазодилатацию является активация симпатико-адреналовой системы. Однако в ряде исследований показано, что не все препараты данной группы обладают подобным эффектом. Как правило, к симпатической активации с развитием тахикардии приводит применение нифедипина короткого действия, такого эффекта не наблюдается при применении нифедипина пролонгированного действия [16, 17]. Результаты многоцентрового рандомизированного исследования свидетельствуют, что рутинное назначение нифедипина пролонгированного действия при легкой и среднетяжелой артериальной гипертонзии во втором триместре беременности не оказывает положительного влияния на исходы беременности, но и не сопряжено с повышенным риском отрицательного воздействия на плод [18–20]. Исследователи отмечают, что нифедипин не приводит к повышению частоты врожден-

ных аномалий у 57 детей, матери которых применяли препарат с первого триместра беременности [21]. Вместе с тем, по данным баз Medline (1996–2005), EMBASE (1996–2003), BIOSIS (1993–2003), Current contents (1995–2003), DERWENT DRUGFILE (1983–2003) и COCHRANE LIBRARY (2005) – 269 докладов, у 5607 пациенток, получавших нифедипин в дозе более 60 мг в сутки, а также у их плода зарегистрированы неблагоприятные побочные эффекты (отношение шансов (ОШ) 3,78 (95% ДИ 1,27–11,2, p = 0,017)). ОШ в исследованиях с небольшим количеством пациенток по сравнению с контролируемыми исследованиями составило 2,45 (95% ДИ 1,17–5,15), p = 0,018 [22].

Бисопролол, используемый в исследовании как в монотерапии, так и в комбинированной терапии с нифедипином медленного действия, представляет собой высоко-селективный бета-адреноблокатор. Согласно классификации Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США препарат относится к категории С. Механизм его действия заключается в ослаблении или устранении эффектов, связанных с возбуждением катехоламинами бета-1-адренорецепторов, которые вызывают учащение сердечного ритма, повышение автоматизма атриовентрикулярного узла и возбудимости миокарда, скорости проведения импульсов, усиление сократительной способности миокарда, уменьшение рефрактерного периода, активации липолиза. Возбуждение катехоламинами бета-2-адренорецепторов приводит к расширению артериол, снижению тонуса гладкой мускулатуры бронхов, мочевого пузыря, тонуса матки при беременности, тремору скелетной мускулатуры, ингибированию высвобождения гистамина, лейкотриенов в тучных клетках при аллергических реакциях первого типа, гипокалиемии, усилению печеночного гликогенолиза. Бета-адреноблокаторы могут вызвать задержку внутриутробного развития плода вследствие снижения



маточно-плацентарного и фетоплацентарного кровотока, преждевременную родовую деятельность. Это касается в основном низкоселективного атенолола, который входит в категорию D по классификации Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США и который не рекомендуют назначать при беременности. При применении препаратов этой группы у плода могут наблюдаться брадикардия, гипогликемия, апноэ, метаболические расстройства. Однако частота указанных неблагоприятных явлений достаточно низкая и при необходимости назначения бета-адреноблокаторов рассматривается соотношение «риск – польза». В 2003 г. L.A. Magee и соавт. обобщили опыт применения бета-адреноблокаторов при легкой и умеренной артериальной гипертензии у беременных. Для анализа использованы данные Кокрановских обзоров и других регистров [23]. Авторы изучили результаты 29 клинических исследований (примерно 2500 пациенток), в которых сравнивались эффективность и безопасность бета-адреноблокаторов с плацебо, отсутствием терапии или другими антигипертензивными препаратами. Показано, что пероральный прием бета-адреноблокаторов снижает риск развития тяжелой гипертензии (ОР 0,37 (95% ДИ 0,26–0,53) по 11 клини-

ческим исследованиям,  $n = 1128$ ) и необходимость назначения дополнительной антигипертензивной терапии (ОР 0,44 (95% ДИ 0,31–0,62) по семи клиническим исследованиям,  $n = 856$ ). Авторы сделали вывод, что бета-адреноблокаторы не влияют на показатели смертности и преждевременных родов. Однако они отметили, что применение препаратов ассоциировалось с увеличением числа новорожденных с малым гестационным возрастом (ОР 1,36 (95% ДИ 1,02–1,82) по 12 клиническим исследованиям,  $n = 1346$ ), увеличением неонатальной брадикардии и снижением респираторного дистресс-синдрома у новорожденных. Указанные конечные точки анализировались в небольшом количестве исследований. Таким образом, улучшение контроля АД с помощью бета-адреноблокаторов у беременных с артериальной гипертензией может быть показано только при условии существенной пользы для матери и/или ребенка.

Органопротективный эффект антигипертензивной терапии, отмеченный другими авторами [24–26], продемонстрирован и в нашем исследовании: уменьшилось количество пациенток с МАУ, кроме того, снизились ее средние значения. На фоне лечения увеличилось количество пациенток с нормальной МАУ ( $< 20$  мг/л). Если исходно в первой и второй группах таковых было 91 и 59%, на фоне антигипер-

тензивной терапии их доля составила 98 и 70% соответственно.

Однако у пациенток с патологической прибавкой массы тела во время беременности и изначально высокими значениями МАУ (более 100 мг/л) нефропротективный эффект проявился слабее и чаще диагностировалась преэклампсия. Следует отметить, что полученные данные согласуются с данными исследований, показавших важность динамического контроля уровня МАУ, который рассматривается как один из ранних маркеров преэклампсии [27].

### Вывод

Результаты проведенного исследования показали, что у женщин старше 30 лет с исходно повышенным ИМТ достоверно чаще наблюдаются чрезмерная прибавка массы тела во время беременности и более высокие значения АД, соответствующие второй степени по классификации Всемирной организации здравоохранения/Российского медицинского общества по артериальной гипертензии. Применение высокоселективного бета-адреноблокатора биспролола и нифедипина медленного действия как в виде моно-, так и комбинированной терапии способствует нормализации АД и снижению скорости экскреции альбумина с мочой, частоты выявления МАУ. ☺

### Литература

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Альбицкий В.Ю., Терлецкая Р.Н. Закономерности и тенденции младенческой и детской смертности в Российской Федерации // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2015. № 1. С. 35–41.
2. Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Белозерцева Е.П., Лопатина Д.В. Гинекологическая заболеваемость молодежи как медико-социальная и демографическая проблема // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2015. № 1. С. 17–23.
3. Cedergren M. Effects of gestational weight gain and body mass index on obstetric outcome in Sweden // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2006. Vol. 93. № 3. P. 269–274.
4. Cho E.H., Hur J., Lee K.J. Early gestational weight gain rate and adverse pregnancy outcomes in Korean women // PLoS One. 2015. Vol. 10. № 10. ID e0140376.
5. Pettit K.E., Lacoursiere D.Y., Schrimmer D.B. et al. Maternal and neonatal outcomes in women with twin pregnancies with excessive gestational weight gain // J. Matern. Fetal Neonatal Med. 2015. Vol. 15. P. 1–4.
6. Abalos E., Duley L., Steyn D.W., Henderson-Smart D.J. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy // Cochrane Database Syst. Rev. 2007. Vol. 24. № 1. ID CD002252.
7. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Российские рекомендации // Российский кардиологический журнал. 2013. № 4 (102). Приложение 1.
8. European Society of Gynecology, Association for European Paediatric Cardiology, German Society for Gender Medicine et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart. J. 2011. Vol. 32. № 24. P. 3147–3197.

эндокринология



9. Rasmussen K.M., Abrams B., Bodnar L.M. et al. Recommendations for weight gain during pregnancy in the context of the obesity epidemic // *Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 116. № 5. P. 1191–1195.
10. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научно-общества кардиологов) // *Системные гипертензии.* 2010. № 3. С. 5–26.
11. Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk.* Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005.
12. Кисляк О.А., Стародубова А.В., Драенкова О.В. Прибавка массы тела во время беременности и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний // *Consilium Medicum.* 2009. Т. 11. № 6. С. 79–82.
13. Yang Y., Wei Q., Yu H. et al. Higher pre-pregnancy body mass index is associated with excessive gestational weight gain in normal weight Chinese mothers with gestational diabetes // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2016. ID 10.1111/jog.12934.
14. Лупанов В.П. Дигидропиридиновые антагонисты кальция в лечении больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией // *Русский медицинский журнал.* 2005. Т. 13. № 19. С. 1282–1286.
15. Grossman T., Messerli F.H. Calcium antagonists // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2004. Vol. 47. № 1. P. 34–57.
16. Wenzel R.R., Allegranza G., Binggeli C. et al. Differential activation of cardiac and peripheral sympathetic nervous system by nifedipine: role of pharmacokinetics // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997. Vol. 29. № 7. P. 1607–1614.
17. Magee L.A., Schick B., Donnenfeld A.E. et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: a prospective, multicenter cohort study // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996. Vol. 174. P. 823–828.
18. Стрюк Р.И., Брыткова Я.В., Павлова Л.Н., Немировский В.Б. Перинатальные исходы у беременных с артериальной гипертензией, скорректированной бисопрололом и нифедипином SR/GITS // *Системные гипертензии.* 2011. № 2. С. 28–31.
19. Стрюк Р.И., Брыткова Я.В. Место бета-адреноблокаторов в терапии кардиоваскулярных заболеваний у беременных женщин // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2012. Т. 8. № 5. С. 699–702.
20. Bortolus R., Ricci E., Chatenoud L. et al. Nifedipin administered in pregnancy: effect on the development of children at 18 months // *BJOG.* 2000. Vol. 107. № 6. P. 792–794.
21. Hargood J.L., Brown M.A. Pregnancy-induced hypertension: recurrence rate in second pregnancies // *Med. J. Aust.* 1991. Vol. 154. P. 376–377.
22. Khan K., Zamora J., Lamont R.F. et al. Safety concerns for the use of calcium channel blockers in pregnancy for the treatment of spontaneous preterm labour and hypertension: a systematic review and meta-regression analysis // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2010. Vol. 23. № 9. P. 1030–1038.
23. Magee L.A., Duley L. Oral beta-blockers for mild to moderate hypertension during pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003. Vol. 3. ID CD002863.
24. Олейников В.Э., Борисова Н.А., Гришаева Е.Е. и др. Органопротективные эффекты антагониста кальция нифедипина с контролируемым высвобождением у пациентов пожилого возраста с изолированной и систоло-диастолической артериальной гипертензией // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2009. Т. 8. № 7. С. 31–36.
25. Matsuoka H. STONE study and INSIGHT study: efficacy of nifedipine in the prevention of cardiovascular disease in hypertensive patients // *Drugs.* 2006. Vol. 66. № 1. P. 13–15.
26. Yoshino G. J-MIND study: effect of nifedipine on renal function in Japanese hypertensive patients with diabetes mellitus // *Drugs.* 2006. Vol. 66. № 1. P. 22–24.
27. Babu R.P., Christy A., Hegde A. et al. Microalbuminuria – a better marker in hypertensive disorders of pregnancy // *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* 2015. Vol. 26. № 5. P. 941–946.

### Clinical Efficacy of Antihypertensive Therapy in Pregnant Women with Arterial Hypertension and Varying Weight Gain during the Pregnancy

R.I. Stryuk, Ya.V. Brytkova

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Contact person: Raisa Ivanovna Stryuk, rstryuk@list.ru

*Here we present study results on efficacy of antihypertensive therapy in pregnant women with hypertension and varying weight gain during the pregnancy. It was shown that women over 30 having initially increased Body Mass Index were found to have significantly more frequent body gain during pregnancy and higher magnitude of arterial blood pressure, which correspond to stage II. Use of highly selective beta-blocker bisoprolol and slow-release nifedipine both as monotherapy and in a combination therapy results in normalized arterial blood pressure and decreased albumin excretion rate and frequency of microalbuminuria.*

**Key words:** pregnancy, arterial hypertension, body weight gain during pregnancy, antihypertensive therapy, bisoprolol, nifedipine



# МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД ПЕДИАТРОВ

8–10 ноября 2016 года

## ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ В ПЕДИАТРИИ Преодолевая барьеры. Мультидисциплинарный подход

### Организаторы:

- правительство г. Москвы
- департамент здравоохранения г. Москвы
- ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»

### В рамках съезда пройдет представление педиатрических лечебно-профилактических учреждений:

- детских больниц (стационаров)
- детских поликлиник
- диспансеров
- детских отделений родильных домов
- детских санаториев

### Основные темы научной программы:

Модернизация здравоохранения 2011–2014 гг. – достижения и перспективы. Новые возможности специализированной медицинской помощи детям и подросткам Москвы

Персонализированная помощь детям с хроническими, орфанными и другими редкими заболеваниями:

- ревматологические заболевания
- нарушение фосфорно-кальциевого обмена у детей
- метаболические заболевания у детей
- орфанные и другие редкие заболевания в педиатрии
- задержка физического развития у детей
- заболевания легких у детей и подростков
- клиническое значение пропедевтических основ детской кардиологии в работе педиатра
- медико-социальная экспертиза при хронических заболеваниях у детей
- трудный диагноз в педиатрии
- перинатальная специализированная помощь
- репродуктивное здоровье детей и подростков
- патология желудочно-кишечного тракта у детей
- паллиативная медицинская помощь детям и подросткам

Место проведения: конгресс-парк гостиницы «Украина», Москва, Кутузовский проспект, 2/1, стр. 1

Подробности на сайте: [www.pediatr-mos.ru](http://www.pediatr-mos.ru)

#### Технический организатор

Организационно-технические вопросы,  
участие в выставочной экспозиции

**KST** ООО «КСТ Интерфорум»  
Москва, ул. Профсоюзная, 57  
Тел./факс: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70,  
электронная почта: [mail@interforum.pro](mailto:mail@interforum.pro)

#### Научный комитет

По вопросам участия в научной программе –  
Петрайкина Елена Ефимовна  
Москва, 4-й Добрынинский переулок, д. 1/9,  
административный корпус, кабинет 3  
Тел. +7 (903) 170-23-69,  
электронная почта: [lepet\\_morozko@mail.ru](mailto:lepet_morozko@mail.ru)



# Клиническое применение Эгипреса у пациентов с нарушением углеводного обмена и сердечно-сосудистыми заболеваниями: в чем преимущество?

И.З. Бондаренко

Адрес для переписки: Ирина Зиятовна Бондаренко, iz\_bondarenko@mail.ru

*Во многих клинических исследованиях рамиприл и амлодипин доказали свою эффективность в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе у пациентов с сахарным диабетом. Соединение молекул этих лекарственных форм в одной капсуле усиливает гипотензивный и антиангинальный эффекты, является метаболически нейтральным, обладает пролонгированным действием (более суток). Как следствие, повышается приверженность лечению.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, метаболический синдром, артериальная гипертензия, рамиприл, амлодипин, Эгипрес

Одной из главных причин развития и прогрессирования большинства сердечно-сосудистых заболеваний является гиперактивность ренин-ангиотензиновой системы, играющей ключевую роль в формировании артериальной гипертензии (АГ), инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности (ХСН). Для ее подавления применяются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), которые блокируют синтез ангиотензина II [1]. Не менее востребованы при лечении сердечно-сосудистых заболеваний антагонисты кальция, обладающие выраженным антигипертензивным, антиишемическим, антиатеросклеротическим эффектами. Данная группа препаратов не ухудшает электролитный, углеводный и липидный обмен, что чрезвычайно

важно у пациентов с сахарным диабетом (СД) [2, 3].

Препарат Эгипрес (компания EGIS, Венгрия) объединил две молекулы: рамиприла и амлодипина. Первый отличает самый широкий среди современных иАПФ спектр показаний для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, второй – длительный (более суток) гипотензивный эффект и возможность применения при ишемической болезни сердца (ИБС).

В приведенных клинических случаях продемонстрирована патогенетическая целесообразность назначения Эгипреса при АГ, ИБС и ХСН у пациентов с СД и метаболическим синдромом.

## Клинический случай 1

Пациент К., 65 лет, поступил в отделение кардиологии с блоком интенсивной терапии с жалобами на учащение эпизодов повыше-

ния артериального давления (АД) до 170–180/90 мм рт. ст., появление давящих болей за грудиной при минимальной физической нагрузке, сопровождаемых выраженной головной болью, тошнотой, головокружением.

В ночь с 3 на 4 марта 2016 г. пациент проснулся от выраженной боли за грудиной. АД – 220/120 мм рт. ст. С предварительным диагнозом «острый коронарный синдром» госпитализирован в реанимацию. Анамнез. Страдает АГ с 52 лет. Пациент работал шофером-дальнобойщиком, осуществлял пятишестидневные рейсы. АД повышалось эпизодически – до 140/90 мм рт. ст.

Курит с 20 лет, в среднем 10 сигарет в день.

В дебюте заболевания принимал антигипертензивные препараты нерегулярно, преимущественно короткодействующие (каптоприл или Коринфар). Эффект удовлетворительный.

В 2010 г., в возрасте 59 лет, появились одышка и дискомфорт за грудиной при бытовой физической нагрузке. Вес не изменился.

Прошел плановое стационарное обследование по месту жительства, по результатам которого выявлен высокий уровень АД – 160–170/90–100 мм рт. ст. и СД 2 типа (уровень глюкозы в крови при поступлении 8,2 ммоль/л, HbA1c 7,1%). Наличие микрососудистых осложнений СД (микροальбуми-



нурии и диабетической ретинопатии) не подтверждено.

Электрокардиограмма (ЭКГ) (2010 г.): синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 81 в минуту, ЭКГ-признаки гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ).

Эхокардиография (ЭхоКГ, 2010 г.): локальная кинетика не нарушена, фракция выброса (ФВ) 54%, умеренно выраженная концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ, дилатация левого предсердия.

Пациенту в условиях стационара назначены иАПФ (эналаприл в дозе 5 мг утром и вечером), пролонгированная форма нифедипина в дозе 30 мг на ночь, ацетилсалициловая кислота в дозе 100 мг в сутки, статины, гликлазид (Диабетон МВ 30 мг) утром с титрацией дозы под контролем гликемии. На фоне проводимой терапии уровень АД стабилизировался, исчез дискомфорт за грудиной.

Однако, поскольку у больного диагностирован СД 2 типа и отмечается дискомфорт за грудиной при умеренной физической нагрузке, для исключения ИБС выполнено мониторирование ЭКГ под нагрузкой (тредмил-тест). Ишемические изменения индуцированы не были.

В связи с возможностью развития тахикардии к терапии добавлен карведилол в дозе 12,5 мг в сутки. При выписке уровень глюкозы в крови составил 6–7 ммоль/л.

Данной схемы терапии пациент придерживался в течение года. Самочувствие оценивал как удовлетворительное. Симптомов нагрузочной стенокардии не наблюдалось. АД не превышало 130–135/80–85 мм рт. ст. Гликемия в пределах 6–8 ммоль/л. В связи с хорошим самочувствием перестал измерять уровень глюкозы в крови и АД.

Через год после выписки из стационара больной отметил пастозность голеней. Самовольно прекратил прием нифедипина. Пастозность нижних конечностей нивелировалась, однако участились эпизоды повышения АД. Самостоятельно увеличил

дозу эналаприла до 20 мг утром, позднее в связи с недостаточной гипотензивной эффективностью – до 40 мг утром. АД стабилизировалось и составляло 135–140/85 мм рт. ст. (дневной показатель). Пациент перестал измерять АД ежедневно. В то же время его самочувствие оставалось неудовлетворительным: сохранялись одышка, головная боль в вечерние и утренние часы.

*Объективно.* Рост – 176 см, вес – 103 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 33,3 кг/м<sup>2</sup>. Состояние средней тяжести. В сознании. В контакт вступает легко. В легких ослабленное дыхание, в нижних отделах единичные хрипы с обеих сторон. Тоны сердца приглушены, ритм правильный.

На снятой ЭКГ (04.03.2016) синусовый ритм с ЧСС 76 в минуту, депрессия сегмента ST в V4–6 отведениях (рис. 1).

По результатам ЭхоКГ (04.03.2016) ЧСС 74 в минуту, синусовый ритм. Диаметр аорты на уровне Вальсальвы – 39 мм, стенки уплотнены, восходящая аорта – 42 мм. Левое предсердие – 47 мм, объем левого предсердия – 71 мл, межпредсердная перегородка (МПП) не изменена. Левый желудочек: межжелудочковая перегородка (МЖП) – 13 мм, задняя стенка – 11 мм, конечный диастолический размер (КДР) – 47 мм, конечный диастолический объем (КДО) – 75 мл, конечный систолический объем (КСО) – 26 мл, ФВ Симпсон – 44%, кинетика на-

рушена. Правый желудочек: парастернальная позиция – 31 мм. Спадение на вдохе нижней полой вены > 50%. Створки аортального клапана не изменены, V<sub>max</sub> – 120 м/с, dP<sub>max</sub> – 6 мм рт. ст., dP<sub>mean</sub> – 3 мм рт. ст., регургитации не выявлено. Створки митрального клапана не изменены, V<sub>e</sub> – 46 м/с, V<sub>a</sub> – 91 м/с, V<sub>e</sub>/V<sub>a</sub> – 0,5, E/E<sub>m</sub> – 9, регургитация умеренная. Створки трикуспидального клапана не изменены, регургитация умеренная. Пульмональный клапан: V<sub>max</sub> – 94 м/с, регургитация приклапанная.

Сделано заключение: клапанный аппарат без существенной патологии. Умеренное расширение левого предсердия. Нарушение локальной сократимости (гипокинез задних сегментов ЛЖ). Глобальная систолическая функция умеренно снижена.

Допплеркардиография (ДКГ) показала диастолическую дисфункцию первой степени. Митральная регургитация (MP) и трикуспидальная регургитация (TP) незначительные. Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) в норме.

Анализ крови (табл. 1 и 2) показали повышение уровня креатинина – 147,4 мкмоль/л, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 44 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что соответствует хронической болезни почек (ХБП) третьей стадии. Концентрация калия была больше верхней границы нормы на 0,1 ммоль/л, глюко-

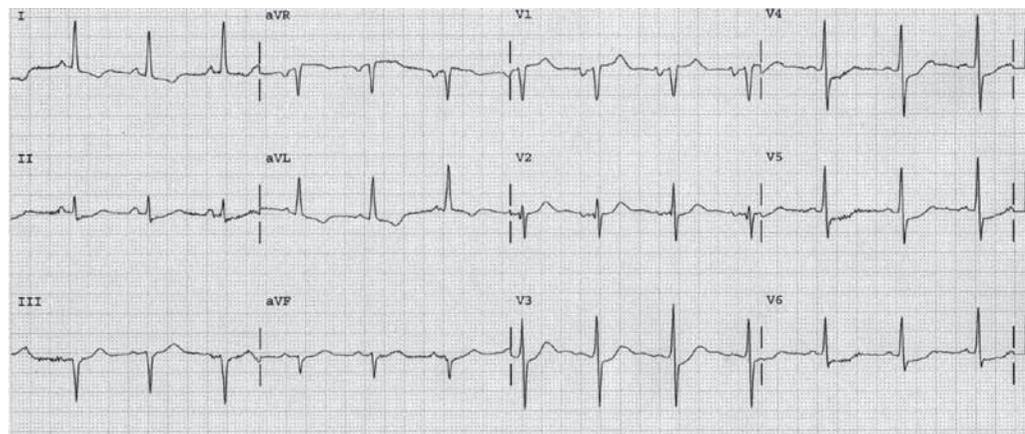


Рис. 1. ЭКГ пациента К. от 04.03.2016



## Тема номера: сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с эндокринными патологиями

Таблица 1. Общеклинический анализ крови пациента К. от 04.03.2016

Показатель	Результат	Единица СИ	Норма
Лейкоциты	9,8	10 <sup>9</sup> кл/л	3,9–10,0
– нейтрофилы	68,8	%	38,0–71,0
– лимфоциты	34,2	%	16,9–47,9
– моноциты	7,4	%	5,8–13,8
– эозинофилы	1,2	%	0,2–5,4
– базофилы	0,4	%	0–1,0
– нейтрофилы	6,0	10 <sup>9</sup> кл/л	1,5–6,8
– лимфоциты	1,97	10 <sup>9</sup> кл/л	1,1–3,4
– моноциты	1,02	10 <sup>9</sup> кл/л	0,3–1,1
– эозинофилы	0,17	10 <sup>9</sup> кл/л	0–0,4
– базофилы	0,05	10 <sup>9</sup> кл/л	0–0,1
Эритроциты	4,18	10 <sup>12</sup> кл/л	4,3–5,8
Гемоглобин	115,0	г/л	132,0–172,0
Гематокрит	37,1	%	40,0–51,0
Тромбоциты	259,0	10 <sup>9</sup> кл/л	148,0–339,0
Средний объем тромбоцитов (MPV)	10,5	фл	8,8–12,1
Тромбоцит (PCT)	0,27	%	0,16–0,34
Индекс распределения тромбоцитов (PDW)	11,7	%	9,7–16,7
СОЭ	18,0	мм/ч	2,0–20,0

Таблица 2. Биохимический анализ крови пациента К. от 04.03.2016

Показатель	Результат	Единица СИ	Норма
Билирубин общий	7,1	мкмоль/л	3,4–20,5
Холестерин общий	4,65	ммоль/л	3,3–5,2
Холестерин липопротеинов низкой плотности	2,8	ммоль/л	1,1–3,0
Белок общий	79,0	г/л	64,0–83,0
Мочевина	6,7	ммоль/л	3,0–9,2
Мочевая кислота	257,58	мкмоль/л	202,0–416,0
Креатинин	147,4	мкмоль/л	63,0–110,0
Триглицериды	0,95	ммоль/л	0,1–1,7
Натрий	137,0	ммоль/л	136,0–145,0
Хлор	107,0	ммоль/л	98,0–107,0
Калий	5,2	ммоль/л	3,5–5,1
Глюкоза	11,0	ммоль/л	3,1–6,1
Аспаргатаминотрансфераза	22,0	Ед/л	5,0–34,0
Аланинаминотрансфераза	32,0	Ед/л	0–55,0
Гамма-глутамилтранспептидаза	13,0	Ед/л	12,0–64,0
Тропонин	Отрицательный		

за в крови – 10,0–11,0 ммоль/л, HbA1c – 7,8%.

По данным ЭхоКГ (по сравнению с 2010 г.) зафиксировано увеличение степени concentрической

гипертрофии миокарда ЛЖ, появление зон с нарушением локальной сократимости и снижение ФВ левого желудочка относительно нормы.

**Проведенное лечение.** Для профилактики контраст-индуцированной нефропатии перед предстоящей коронароангиографией назначены внутривенная инфузия физиологического раствора, двойная анти-тромботическая терапия, терапия бета-адреноблокаторами (продолжен прием карведилола), нитратами, мочегонными препаратами, увеличена доза статинов. АД в условиях блока интенсивной терапии оставалось в пределах 120/75 мм рт. ст. Эналаприл заменен на рамиприл в дозе 2,5 мг с последующей ее титрацией под контролем АД.

Проведена коронароангиография. Выявлен стеноз средней трети передней межжелудочковой артерии 85%, имплантирован стент с лекарственным покрытием. Через 24 часа после эндоваскулярного лечения ИБС в утренние часы вновь отмечено повышение АД до 150/90 мм рт. ст. Рамиприл заменен на Эгипрес (рамиприл 5 мг и амлодипин 10 мг). На фоне проводимой терапии АД стабилизировалось – 120/75 мм рт. ст. Боли ангинозного характера не возобновлялись. Исчезла одышка. Уровень АД оставался в пределах 120–125/75–80 мм рт. ст.

Через четыре дня пациент был выписан в удовлетворительном состоянии с **диагнозом:** ИБС, нестабильная стенокардия, атеросклероз коронарных артерий, стеноз 85% проксимальной трети передней нисходящей артерии, баллонная ангиопластика и стентирование передней нисходящей артерии 04.03.2016 (один стент с лекарственным покрытием), ХБП третьей стадии, нефропатия смешанного генеза, артериальная гипертензия третьей стадии четвертой степени риска, ожирение первой степени, ХСН второй стадии (NYHA).

**Рекомендованная терапия.** Пациенту назначены:

- 1) Эгипрес (5/10) утром;
- 2) Коплавикс (75/100 мг) днем;
- 3) аторвастатин 40 мг на ночь;
- 4) Диувер 2,5 мг утром;
- 5) вилдаглиптин 50 мг утром с титрацией дозы до 100 мг в сутки под контролем гликемии.



**Результат.** Через шесть месяцев пациент прошел плановое контрольное обследование. Его самочувствие характеризовалось как удовлетворительное. Боли ангинозного характера не рецидивировали, пациент оставался физически активным. Уровень АД (измерялся утром и вечером) составлял 120–125/75–80 мм рт. ст. Ишемические изменения при проведении тредмил-теста не выявлены.

Уровень креатинина – 124 мкмоль/л, СКФ – 59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Контрольная ЭхоКГ свидетельствовала о положительной динамике. Фракция выброса ЛЖ увеличилась до 50%, повысилась степень выраженности ремоделирования сердечной мышцы (уменьшение МЖП до 12,5 мм, задней стенки ЛЖ до 10,6 мм), локальная кинетика не нарушена.

**Обсуждение.** Все иАПФ вследствие блокирования активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы очень эффективны для коррекции АГ и ХСН. Поэтому назначение эналаприла во время первой госпитализации больному К. было оправданно. В 2010 г. у пациента по результатам ЭхоКГ были выявлены умеренная гипертрофия миокарда ЛЖ, симптомы начальной стадии ХСН вследствие неоптимального контроля АД, ожирения и СД. Эналаприл доказал эффективность в предупреждении прогрессирования почечной недостаточности у больных СД, в том числе страдающих ИБС, в нескольких крупных рандомизированных клинических исследованиях. Из-за отеков голеней пациент перестал принимать антагонисты кальция, и эналаприла в дозе 10 мг для эффективного контроля АД оказалось недостаточно. Больной превысил максимальную безопасную дозу препарата вдвое, при этом адекватно оценить антигипертензивный эффект не мог, так как время максимального пика действия эналаприла – от трех до шести часов и именно в этот период он измерял АД.

Период полувыведения эналаприла 11 часов. Следовательно, в ве-

черные и ночные часы концентрация лекарственного вещества снижалась и уровень АД повышался. Это объясняет головные боли, нарастание одышки. Неконтролируемое АД стало причиной прогрессирования концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ, роста и дестабилизации атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, ухудшения функции почек. Более того, превышение допустимой дозы препарата снизило СКФ. В условиях блока интенсивной терапии (вторая госпитализация) пациента К. перевели с эналаприла на рамиприл. На сегодняшний день это единственный иАПФ, который помимо общепринятых показаний к применению – АГ и ХСН эффективен при ИБС, ХСН и СД. Еще одно существенное преимущество рамиприла – способность предотвращать патологическое ремоделирование сердечной мышцы при остром коронарном синдроме, если назначается в первые часы прогрессирования ИБС [4].

Рамиприл имеет как почечный, так и печеночный путь элиминации (большинство иАПФ имеют почечный путь выведения, в том числе эналаприл), что делает возможным его применение у пациентов с хронической почечной недостаточностью.

Рамиприл (его активный метаболит в виде пролекарства) обладает одним из самых высоких показателей коэффициента связывания с белками плазмы. Поскольку концентрация препарата в плазме крови сохраняется более 36 часов, возможен прием один раз в сутки. Пик действия рамиприла отмечается через два часа после применения, что существенно быстрее, чем у других иАПФ.

Рамиприл входит в состав препарата Эгипрес (компания EGIS, Венгрия) наряду с амлодипином. В Европе и России подобных комбинированных препаратов не существует.

Эффективность амлодипина в отношении профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе у пациентов с СД, подтверждена результатами многих

рандомизированных клинических исследований. Препарат эффективно снижает как систолическое, так и диастолическое АД, не оказывает влияния на метаболический (липидный и гликемический профили) и электролитный обмен [3, 5, 6].

В приведенном клиническом случае у пациента на фоне терапии Эгипресом в отличие от терапии нифедипином не наблюдались периферические отеки. Установлено, что на фоне приема антагонистов кальция, в том числе амлодипина, достоверно снижается частота периферических отеков [3]. Кроме того, рамиприл, входящий в состав Эгипреса, способен расширять периферическую сосудистую сеть, а за счет активации синтеза простагландина – дополнительно вызывать синтез монооксида азота (природного вазодилатора). И если нормализацию локальной кинетики ЛЖ у пациента К. во время второй госпитализации можно объяснить интервенционным лечением ИБС, а также назначением рамиприла в первые часы развития острого коронарного синдрома, то уменьшение патологической концентрической гипертрофии миокарда ЛЖ, улучшение функции почек, нейтральность в отношении липидного и гликемического профиля – только уникальностью молекулы Эгипреса.

Данный клинический случай демонстрирует, что препараты даже в рамках одной группы могут быть эффективными и обладать дополнительными преимуществами у одних пациентов и быть менее эффективными у других. Поэтому целесообразно использовать препараты, максимально влияющие на патогенез заболевания, а также его осложнения. В первую очередь это относится к пациентам с СД.

### Клинический случай 2

Пациент Л., 39 лет, обратился с жалобами на частые эпизоды повышения АД до 160/100 мм рт. ст. в любое время суток, которое сопровождалось тошнотой.

Эндокринология



## Тема номера: сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с эндокринными патологиями

Таблица 3. Биохимический анализ крови пациента Л. от 18.01.2016

Показатель	Результат	Единица СИ	Норма
Билирубин общий	19,2	мкмоль/л	3,4–20,5
Холестерин общий	5,36	ммоль/л	3,3–5,2
Холестерин липопротеинов низкой плотности (расчетный)	3,38	ммоль/л	1,1–3,0
Холестерин липопротеинов высокой плотности	0,9	ммоль/л	0,9–2,6
Мочевина	8,6	ммоль/л	3,0–9,2
Креатинин	83,0	мкмоль/л	63,0–110,0
Триглицериды	2,99	ммоль/л	0,1–1,7
Белок общий	69,0	г/л	64,0–83,0
Натрий	136,0	ммоль/л	136,0–145,0
Хлор	98,0	ммоль/л	98,0–107,0
Глюкоза	6,1	ммоль/л	3,1–6,1
Аспаргатаминотрансфераза	25,0	Ед/л	5,0–34,0

**Анамнез.** Пациент является бизнесменом, рабочий день не нормирован, в отпуск уходит редко. Повышение АД наблюдается с 35-летнего возраста. Назначались различные схемы гипотензивной терапии (лозартан, фелодипин, бисопролол) как в виде монотерапии, так и комбинированной терапии. По словам пациента, ввиду неэффективности или побочных эффектов (отеки голеней на фоне приема фелодипина) прекращал прием препаратов. При более тщательном опросе установлено, что забывал принимать препараты, назначенные вечером. В последнее время эпизоды повышения АД участились, больной купирует их Коринфаром.

Боли ангинозного характера отсутствуют. Не курит. Спортсом не занимается. Превалирует гиподинамия.

Отягощенный семейный анамнез по СД 2 типа (заболеванием страдает родная сестра матери).

**Объективно.** Общее состояние удовлетворительное. Вес – 127 кг, рост – 183 кг, ИМТ – 37,92 кг/м<sup>2</sup>, окружность талии/окружность бедер > 1.

В легких ослабленное дыхание, хрипов нет.

Тоны сердца приглушены, патологических шумов нет. АД – 158/105 мм рт. ст. ЧСС – 76 в минуту, ритм правильный. Небольшая пастозность голеней.

Результаты биохимического анализа крови приведены в табл. 3.

В связи с тем что у пациента выявлена верхняя граница нормы гликемии – 6,1 ммоль/л (табл. 3), имеются отягощенный анамнез по СД, абдоминальное ожирение и нарушение липидного профиля, проведен глюкозотолерантный тест. Гликемия натощак – 6,1 ммоль/л, через два часа – 9,1 ммоль/л.

Анализ мочи на микроальбуминурию – 25 мг/л в сутки.

По результатам ЭКГ от 18.01.2016, синусовый ритм с ЧСС 74 в минуту, отклонение электрической оси сердца влево, умеренная гипертрофия ЛЖ.

При проведении ЭхоКГ в тот же день установлена ЧСС 78 в минуту, ритм синусовый. Диаметр аорты на уровне Вальсальвы – 39 мм, стенки уплотнены, восходящая

аорта – 42 мм. Размер левого предсердия – 47 мм, объем – 71 мл, МПП не изменена. Левый желудочек: МЖП – 13 мм, задняя стенка – 11 мм, КДР – 47 мм, КДО – 75 мл, КСО – 26 мл, ФВ Симпсон – 65%, кинетика не нарушена. Правый желудочек: парастернальная позиция – 31 мм, спадение нижней полой вены на вдохе > 50%, створки аортального клапана не изменены, Vmax – 120 м/с, dPmax – 6 мм рт. ст., dPmean – 3 мм рт. ст., регургитация отсутствует. Створки митрального клапана не изменены, Ve – 46 м/с, Va – 91 м/с, Ve/Va – 0,5, E/Ea – 9, регургитация умеренная. Створки трикуспидального клапана не изменены, регургитация умеренная. Пульмональный клапан: Vmax – 94 м/с, регургитация приклапанная.

Сделано заключение: клапанный аппарат без существенной патологии, умеренное расширение левого предсердия, гипертрофия миокарда МЖП, глобальная систолическая функция в норме.

При проведении ДКГ диагностирована диастолическая дисфункция первой степени, МР и ТР незначительные, СДЛА в норме (рис. 2).

**Диагноз:** артериальная гипертензия второй стадии третьей степени риска повышения АД, сердечно-сосудистый риск третьей степени, ожирение второй степени, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия, гипертриглицеридемия.

**Рекомендованная терапия.** Пациенту назначено:

- 1) ограничение легко усвояемых углеводов, жиров животного происхождения, соли;
- 2) дозированные аэробные физические нагрузки не менее 20 минут три раза в неделю с постепенным увеличением их длительности до 40 минут;
- 3) Эгипрес 5/5 мг утром независимо от еды.

**Результат.** Через шесть месяцев пациент прошел повторное обследование. На фоне приема Эгипреса самочувствие существенно улучшилось, уровень АД нормализовался – 120–125/75–80 мм рт. ст.

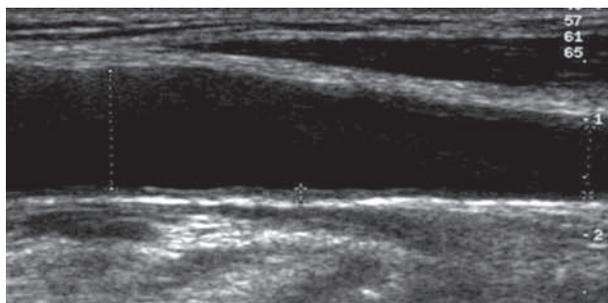


Рис. 2. Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий пациента Л. от 18.01.2016



Пациент обратил внимание, что даже во время тяжелых утренних совещаний уровень АД остается нормальным, чего раньше не наблюдалось (максимальная концентрация рамиприла достигается через два часа, амлодипина – через три-четыре часа). При контрольном биохимическом анализе крови уровень холестерина липопротеинов низкой плотности составлял 2,5 ммоль/л, триглицеридов – 1,7 ммоль/л, глюкозы – 4,9 ммоль/л. При проведении ЭхоКГ отмечено уменьшение признаков формирования гипертрофии миокарда ЛЖ (МЖП уменьшилась до 12,5 мм).

Пациент занялся спортом, похудел на 3 кг.

**Обсуждение.** Пациент Л. имел низкую приверженность лечению в связи с необходимостью приема антигипертензивных препаратов не менее двух раз в день, что существенно ухудшало качество его жизни.

Следствием артериальной гипертензии, а также ожирения стало патологическое ремоделирование сердечной мышцы: умеренная дилатация левого предсердия, гипертрофия МЖП.

В ходе обследования выявлены нарушения толерантности к глюкозе, микроальбуминурия, наиболее вероятно из-за длительно неконтролируемого АД.

Патогенетически обоснованным является назначение пролонгированного гипотензивного препарата (желательно действующего более 24 часов), имеющего доказанный нефропротективный эффект, способного предотвратить дальнейшее изменение геометрии сердца, метаболически нейтрального у пациента с высоким риском развития СД. Этим требованиям соответствует Эгипрес.

У пациента концентрация атерогенной фракции холестерина липопротеинов низкой плотности незначительно превышает норму.

При оценке субклинического атеросклероза – толщина комплекса «интима – медиа» брахиоцефальных артерий не изменена, клинических данных, подтверждающих ИБС, не получено.

От назначения статинов было решено воздержаться до модификации факторов сердечно-сосудистого риска. К тому же Эгипрес благодаря амлодипину стабилизирует процессы атеросклероза.

Данный клинический случай продемонстрировал важность приверженности лечению. Однократный прием Эгипреса 5/5 мг в сутки нормализовал уровень АД и позволил отсрочить терапию статинами и сахароснижающими препаратами.

Проводимая терапия улучшила качество жизни пациента.

Кроме того, результаты терапии мотивировали больного заняться спортом, уменьшить массу тела. Как следствие, минимизировать сердечно-сосудистые риски. 🌟

## Литература

1. Van Vark L.C., Bertrand M., Akkerhuis K.M. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients // Eur. Heart J. 2012. Vol. 33. № 16. P. 2088–2097.
2. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. 2013. Vol. 34. № 28. P. 2159–2219.
3. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators // Circulation. 2000. Vol. 102. № 13. P. 1503–1510.
4. Wienbergen H., Schiele R., Gitt A.K. et al. MITRA PLUS Study Group Impact of ramipril versus other angiotensin-converting enzyme inhibitors on outcome of unselected patients with ST-elevation acute myocardial infarction // Amer. J. Cardiology. 2002. Vol. 90. № 10. P. 1045–1049.
5. Henry P.D. Antiperoxidative actions of calcium antagonists and atherogenesis // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1991. Vol. 18. Suppl. 1. P. S6–S10.
6. Nold G., Strobel G., Lemmer B. Morning versus evening amlodipine treatment: Effect of circadian blood pressure profile in essential hypertensive patients // Blood Press. Monit. 1998. Vol. 3. № 1. P. 17–25.

## Clinical Use of Egipres in Patients with Impaired Carbohydrate Metabolism and Cardiovascular Disorders: What Is a Benefit?

I.Z. Bondarenko

Endocrinology Research Center

Contact person: Irina Ziyatovna Bondarenko, iz\_bondarenko@mail.ru

*Ramipiril and amlodipine has proved its effectiveness in many clinical trials as optimal cure for prevention and treatment of cardiovascular diseases, including patients with diabetes. Molecular compounds of these drugs formed in one capsule, enhance the hypotensive and antianginal effects, metabolically neutral and have a prolonged action, more than (one day). All these advantages increase patient compliance.*

**Key words:** diabetes, metabolic syndrome, arterial hypertension, ramipril, amlodipine, Egipres



Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

Московский  
клинический научный  
центр

# Телмисартан – эффективный антигипертензивный препарат с выраженными метаболическими эффектами

А.М. Мкртумян

Адрес для переписки: Ашот Мусаелович Мкртумян, vagrashot@mail.ru

Осложнения сахарного диабета 2 типа обуславливают его медико-социальную значимость. Расходы на лечение осложнений составляют огромную сумму – до 15–20% бюджета, выделенного на здравоохранение. Ведущими факторами высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений у таких больных считаются хроническая гипергликемия и артериальная гипертензия. Немаловажную роль играют инсулинорезистентность, ожирение, дислипидемия. Телмисартан (Микардис®) является эффективным кардиометаболическим антигипертензивным средством, блокатором рецепторов к ангиотензину II, а также агонистом рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами. Результаты первого метаанализа десяти рандомизированных контролируемых исследований (уровень доказательности 1a) показали, что лечение телмисартаном может улучшить метаболические показатели у лиц с метаболическим синдромом. Так, на фоне приема телмисартана наряду с эффективным снижением артериального давления, превосходящим валсартан и лозартан, у пациентов с метаболическим синдромом и нарушениями углеводного обмена улучшились показатели НОМА-IR и липидного спектра (возможно, за счет повышения уровня адипонектина). Это сопровождалось снижением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда и инсульта.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, артериальная гипертензия, блокаторы рецептора к ангиотензину II, телмисартан

## Введение

Сахарный диабет (СД) занимает четвертое место среди болезней, которые становятся причиной летального исхода. Ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в мире умирает более 17 млн человек, среди них более 5 млн – пациенты с СД [1].

Доминирующей целью лечения СД 2 типа по-прежнему остается контроль уровня глюкозы. Однако согласно последним рекомендациям он должен проводиться в контексте комплексной программы по снижению факторов риска (ФР) ССЗ, предполагающей долгосрочную коррекцию образа жизни, управление массой тела, артериальным давлением (АД), метаболизмом липидов [2]. Среди больных СД 2 типа артериальная гипертензия (АГ) наблюдается в 71% случаев, избыточная масса тела – в 85%, дислипидемия – в 65% случаев.

Артериальная гипертензия при СД 2 типа встречается в два раза чаще, чем в популяции без диабета. Кроме того, в 75% случаев она может стать причиной развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), что требует более интенсивного контроля АД.



У больных СД 2 типа с большим количеством патологий лечение, как правило, следует начинать с комбинации препаратов, обладающих синергизмом в отношении гипотензивного действия, позволяющих нивелировать контррегуляторные механизмы повышения АД, снижающих выраженность нежелательных явлений и эффективно предупреждающих развитие ССЗ и ССО.

**Хроническая гипергликемия и артериальная гипертензия – основные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2 типа**

В декабре 2006 г. Генеральная Ассамблея Организации Объединенных Наций приняла резолюцию 61/225, в которой СД признан хроническим, изнурительным, требующим больших расходов и сопровождающимся тяжелыми осложнениями заболеванием, которое создает большую угрозу для семей, государств и всего мира [3]. По данным Международной федерации диабета, каждые 10 секунд в мире у трех человек развивается данное заболевание, каждые 6 секунд один человек умирает от его осложнений [4]. Эксперты Всемирной организации здравоохранения называют СД 2 типа одним из основных и независимых ФР развития микро- и макрососудистых осложнений [5].

В Российской Федерации, по данным государственного регистра больных СД, на январь 2015 г. по обращаемости в лечебные учреждения насчитывалось более 4,1 млн пациентов, из них с СД 1 типа – 340 тыс., с СД 2 типа – 3,7 млн. Результаты контрольно-эпидемиологических исследований, проведенных Эндокринологическим научным центром с 2002 по 2010 г., показали, что реальная численность больных СД 2 типа в России в три-четыре раза выше и достигает 9–10 млн, что составляет около 7% населения [6].

Метаанализ результатов исследований UKPDS, VADT, ACCORD и ADVANCE, проведенный

F.M. Turnbull и соавт. [7], показал, что в группе интенсивной терапии СД 2 типа по сравнению с группой стандартной терапии относительный риск (ОР) крупных сердечно-сосудистых событий снизился на 9% (ОР 0,91 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,84–0,99), прежде всего за счет уменьшения риска инфаркта миокарда на 14% (ОР 0,85 (95% ДИ 0,76–0,94)) (рис. 1, адаптировано по [8]). Субанализ по подгруппам выявил наилучший результат терапии у больных с минимальной продолжительностью заболевания и отсутствием ССЗ в анамнезе. Таким образом, авторы продемонстрировали возможность интенсивной сахароснижающей терапии снижать риск развития ССО, отметив, что, чтобы добиться этой цели, начинать лечение и достигать контроля гликемии следует как можно раньше.

**Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность периферических тканей – ключевые звенья патогенеза артериальной гипертензии у пациентов с метаболическими нарушениями**

Согласно последним данным в развитии АГ у пациентов с метаболическим синдромом особую роль играют гиперинсулинемия и сопутствующие гормонально-метаболические нарушения.

Резистентность тканей к физиологическому действию инсулина – основной признак метаболического синдрома, важнейшими компонентами которого являются нарушение углеводного обмена, АГ, избыточная масса тела и дислипидемия. Концепция инсулинорезистентности применима ко всем физиологическим эффектам инсулина, включая его влияние на обмен углеводов, жиров и белков, функцию эндотелия сосудов, экспрессию генов. Печень, скелетная мускулатура и жировая ткань считаются основными инсулинчувствительными тканями. Сосудистая сеть также может быть отнесена к инсулинзависимым органам.

Инсулинорезистентность – это снижение биологических эффектов инсулина в перечисленных выше органах и тканях. Для ее преодоления требуется повышение продукции инсулина. Компенсаторная гиперинсулинемия приводит к повышению поглощения глюкозы периферическими тканями, а также уменьшению продукции глюкозы печенью, что определенное время поддерживает нормальное содержание глюкозы крови. В дальнейшем повышенный уровень инсулина приводит к развитию серьезных гормонально-метаболических, гемодинамических и системных нарушений. При манифестации СД 2 типа секреция инсулина снижена уже



Рис. 1. Результат снижения уровня гликированного гемоглобина на 1%



на 50%, чувствительность тканей к инсулину – на 70%. При СД 2 типа секреция инсулина недостаточна по отношению к нарастающей гипергликемии. Наибольшая диспропорция между секрецией инсулина и потребностью в нем отмечается после приема пищи.

После того как компенсаторный механизм инсулинорезистентности (нефизиологическая гиперинсулинемия) утрачивается, печень начинает избыточно продуцировать глюкозу, что приводит к развитию гипергликемии натощак. При СД 2 типа, несмотря на пищевую нагрузку, продукция эндогенной глюкозы печенью продолжается, что в сочетании с относительной недостаточностью секреции инсулина приводит к постпрандиальной гипергликемии.

Резистентность к инсулину связана также с характером распределения жировой ткани в организме. Жировая масса у спортсменов может составлять 2–3% общей массы тела, при морбидном ожирении – до 60–70%. Превышение идеальной массы тела на 35–40% снижает чувствительность тканей к инсулину более чем на 40%.

Важную роль в развитии и прогрессировании инсулинорезистентности играет висцеральный жир. При нормальной массе тела его доля в среднем должна составлять 6–20%. Увеличение объема висцеральных адипоцитов приводит к изменению конформации молекулы инсулинового рецептора и нарушению связывания его с инсулином. Кроме того, адипоциты висцерального жира в отличие от адипоцитов подкожного жира обладают высокой плотностью и чувствительностью бета-адренорецепторов, рецепторов кортизола.

В условиях инсулинорезистентности и гиперинсулиемии формируется атерогенная дислипидемия, характеризующаяся гипертриглицеридемией, повышением содержания холестерина липопротеинов низкой плотности, снижением концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности [9, 10]. Гипер-

триглицеридемия в сочетании с низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности считается независимым и существенным ФР инфаркта миокарда/инсульта у больных метаболическим синдромом [11, 12].

Другим последствием липотоксичности является эктопическое отложение жира, часто наблюдающееся у пациентов с метаболическим синдромом [11, 13, 14]. Так, интрамиокардиальное отложение депозитов триглицеридов способствует керамид-индуцированному апоптозу, фиброзу и повышенному образованию свободных радикалов. Избыточное накопление липидов в сердечной мышце обуславливает нарушение ремоделирования левого желудочка и, как следствие, его гипертрофию и формирование неишемической, дилатационной кардиомиопатии. Периваскулярное отложение жира нарушает сосудистый тонус и реактивность и, как следствие, способствует развитию эндотелиальной дисфункции [10, 11]. В дополнение к этому эктопическое отложение жира в пределах жесткой капсулы почек приводит к повышению интраартериального давления и наряду с другими факторами – к развитию АГ [14]. Предполагают, что гиперинсулинемия приводит к развитию вазоконстрикции, повышению активности симпатической нервной системы, увеличению объема циркулирующей крови за счет увеличения реабсорбции ионов натрия и воды в проксимальных и дистальных канальцах нефронов [6, 14]. Она способствует накоплению ионов кальция и натрия в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, повышая чувствительность к прессорным факторам (катехоламинам, ангиотензину II). Кроме того, гиперинсулинемия обуславливает повышение пролиферацию гладкомышечных клеток, фибробластов, избыточный синтез коллагена и увеличение сосудистого сопротивления [7, 13].

В ответ на гиперинсулинемию активизируется симпатическая нервная система. Вследствие длительной гиперактивности симпатической нервной системы повышается АД, что приводит к периферической вазоконстрикции и увеличению реабсорбции натрия в почках [9, 15]. Системное повышение активности симпатической нервной системы сопровождается увеличением локальной симпатической активности почек – главного органа кардиоваскулярного гомеостаза.

В качестве факторов гиперактивации симпатической нервной системы также рассматривают генетические факторы, гиперлептинемия и высокую концентрацию свободных жирных кислот.

### **Современная терапия пациентов с артериальной гипертензией и метаболическими нарушениями**

Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром в сочетании с АГ позволяют отнести пациентов к группе высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (рис. 2).

Стандартными целями терапии АГ являются достижение целевого уровня АД, защита от повреждения органов-мишеней (ПОМ) и улучшение прогноза. При этом крайне важно, чтобы терапия способствовала снижению инсулинорезистентности, гиперактивации симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, оказывала положительное влияние на метаболический профиль пациентов.

Современный подход к лечению АГ у больных СД 2 типа предполагает применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА, сартаны).

### **Телмисартан – кардиометаболический блокатор рецепторов к ангиотензину II**

У пациентов с АГ и СД 2 типа, а также метаболическим синдромом представляется перспектив-



	Величина АД (мм рт. ст.)			
	† нормальное САД 130–139 ДАД 85–89	АГ I стадии САД 140–149 ДАД 90–99	АГ II стадии САД 160–179 ДАД 100–109	АГ III стадии САД ≥ 180 ДАД ≥ 110
Нет других ФР		Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
1–2 ФР	Низкий риск	Средний риск	Средне-высокий риск	Высокий риск
≥ 3 ФР	Низко-средний риск	Средне-высокий риск	Высокий риск	Высокий риск
СД, ХБП > III стадии, ПОМ	Средне-высокий риск	Высокий риск	Высокий риск	Высокий – очень высокий риск
ССЗ, ХБП > IV стадии, СД + ПОМ/ФР	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

Примечание. ХБП – хроническая болезнь почек.

Рис. 2. Степень сердечно-сосудистого риска

ным применение БРА, в частности телмисартана, который можно считать кардиометаболическим сартаном.

Телмисартан (Микардис®) был разрешен к применению в 1998 г. [16]. В отличие от других БРА он обладает уникальными фармакологическими свойствами и оказывает двойное действие. С одной стороны, как все БРА, телмисартан блокирует рецепторы к ангиотензину II, с другой – является агонистом рецепторов PPAR-гамма, активируемых пероксисомными пролифераторами. PPARs представляют собой группу ядерных рецепторов, функционирующих как факторы транскрипции [17]. Они играют существенную роль в регуляции клеточной дифференцировки, контроле обмена веществ.

Результаты ряда исследований свидетельствуют о снижении инсулинорезистентности тканей вследствие стимуляции ядерных PPAR-гамма-рецепторов клеток жировой, мышечной тканей и гепатоцитов, и этот эффект сопоставим с действием пероральных гипогликемических препаратов.

Влияние телмисартана на инсулинорезистентность у пациентов с ожирением, метаболическим синдромом, СД 2 типа существенно превосходит таковое других сартанов [18–20]. Метаанализ

десяти рандомизированных исследований с участием 546 пациентов с метаболическим синдромом показал, что телмисартан достоверно снижает уровень глюкозы натощак, гиперинсулинемию, уровень гликированного гемоглобина, повышает чувствительность к инсулину и уровень адипонектина [21], при этом по последнему показателю он превосходит другие сартаны [20]. В исследовании TRENDY у пациентов, страдающих СД 2 типа, телмисартан в большей степени способствовал повышению уровня адипонектина, чем рамиприл [22]. Аналогичные результаты получены при сравнении эффектов терапии телмисартаном и лозартаном [23]. Более того, перевод с терапии валсартаном и ирбесартаном на терапию телмисартаном приводил к уменьшению инсулинорезистентности, воспаления и повышению уровня адипонектина [24].

Телмисартан (Микардис®) является единственным сартаном, имеющим зарегистрированное показание «снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов 55 лет и старше с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний (ИМП)». Данное показание было зарегистрировано после получения в 2009 г. результатов исследования ONTARGET, включавшего 25 620 пациентов с высоким

риском ССО, в том числе пациентов с СД 2 типа (около 38%) [25]. Результаты исследования свидетельствовали о том, что телмисартан, принимаемый в дозе 80 мг один раз в сутки, так же эффективен, как иАПФ рамиприл, принимаемый в дозе 10 мг один раз в сутки, в отношении снижения риска всех типов сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт или смерть от сердечно-сосудистых причин) у пациентов с исходно высоким риском таковых.

В исследовании TRANSCEND [26] телмисартан существенно снижал риск вторичного комбинированного исхода (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт) по сравнению с плацебо. Эффект телмисартана оказался у пациентов с высоким риском ССО не хуже эффекта рамиприла в аналогичном по дизайну исследовании HOPE.

При сравнении эффектов сартанов [27] установлено, что у пациентов с СД телмисартан в большей степени, чем другие препараты данного класса, снижает риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности, инфаркта миокарда или инсульта.

Кроме того, в исследовании ONTARGET выявлена способность телмисартана снижать риск развития СД 2 типа у пациентов с высоким сердечно-сосудис-



тым риском. По объединенным данным исследований PROfESS/TRANSCEND, прием препарата сопровождался снижением риска развития СД на 16% [17, 28].

Телмисартан обладает выраженным антигипертензивным действием. Данные метаанализа показывают, что через 8–12 недель приема телмисартана в дозе 40–80 мг систолическое и диастолическое АД (САД, ДАД) в среднем снизилось на 15,5 и 11,3 мм рт. ст. соответственно.

В исследованиях PRISMA 1 и 2 выявлено достоверно большее снижение АД при приеме 80 мг телмисартана, чем при приеме 10 мг рамиприла (-12,7/-8,8 против -7,9/-5,4 мм рт. ст.).

В отличие от других сартанов телмисартан имеет длительный период полувыведения (более 20 часов), что позволяет эффективно контролировать АД, в частности уменьшать риск его повышения в ранние утренние часы, и соответственно снижать риск развития тяжелых ССО (инфаркта миокарда, инсульта) [29].

Гипотензивное действие телмисартана не только сохраняется, но и усиливается при его комбинировании с другими анти-

гипертензивными препаратами. Так, комбинация телмисартана (80 мг) и амлодипина (10 мг) (препарат Твинста®) позволяет добиться целевого уровня АД < 130/80 мм рт. ст. у 82,7% пациентов, в том числе у пациентов с метаболическим синдромом и СД [30].

Результаты рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования у пациентов с тяжелой АГ (TEAMSTA Severe HTN Study) продемонстрировали, что использование данной комбинации способствует снижению САД на 50 мм рт. ст. почти у половины больных, что является одним из самых высоких показателей снижения АД, достигнутых в рамках клинических исследований антигипертензивных препаратов [31]. В данном исследовании терапия фиксированной комбинацией телмисартана и амлодипина (80 мг/10 мг в сутки) у пациентов с АГ и СД 2 типа позволила достичь целевого уровня АД (< 140/90 мм рт. ст.) в 87% случаев, что было достоверно больше, чем в группе пациентов без СД – 74,3% (p < 0,05). Важно и то, что в группе пациентов с СД 2 типа наблюдался

дозозависимый эффект снижения выраженности микроальбуминурии.

Высокий антигипертензивный эффект комбинации телмисартана и амлодипина отмечался и у пациентов с ожирением: целевых значений АД достигли 81,7% больных. В группе пациентов с нормальным индексом массы тела таковых было 83,1%.

### Заключение

Телмисартан (Микардис®) не только эффективно и длительно контролирует АД, но и значительно улучшает показатели углеводного и липидного обмена за счет максимальной выраженной активации PPAR-гамма-рецепторов, защищает от повреждения органы-мишени. Его действие способствует увеличению продолжительности жизни пациентов с высоким риском ССО.

Указанные преимущества телмисартана подтверждают целесообразность его применения в виде моно- и комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с метаболическими нарушениями (метаболическим синдромом, СД). ❀

### Литература

- World Health Organization // [who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/2012/en](http://who.int/gho/publications/world_health_statistics/2012/en).
- Rydén L., Grant P.J., Anker S.D. et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34. № 39. P. 3035–3087.
- United Nations media kit // [www.idf.org/united-nations-resolution-diabetes](http://www.idf.org/united-nations-resolution-diabetes).
- International Diabetes Foundation. Diabetes Atlas. 6<sup>th</sup> edn. // [idf.org/diabetesatlas](http://idf.org/diabetesatlas).
- World Health Organization // [www.idf.who.int/diabetes/actiononline/basics/en/index3/html](http://www.idf.who.int/diabetes/actiononline/basics/en/index3/html).
- Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 7-й вып. 2015.
- Control Group, Turnbull F.M., Abraira C. et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes // *Diabetologia.* 2009. Vol. 52. № 11. P. 2288–2298.
- Stratton I.M., Adler A.L., Neil H.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // *BMJ.* 2000. Vol. 321. № 7258. P. 405–412.
- Byrne C.B., Wild S.H. The metabolic syndrome. 2005.
- Steinberg H.O., Chaker H., Leaming R. et al. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance // *J. Clin. Invest.* 1996. Vol. 97. № 11. P. 2601–2610.
- Bloomgarden Z.T. Obesity, hypertension, and insulin resistance // *Diabetes Care.* 2002. Vol. 25. № 11. P. 2088–2097.
- Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease // *Circulation.* 2002. Vol. 106. № 3. P. 286–288.
- McGavock J.M., Victor R.G., Unger R.H. et al. Adiposity of the heart, revisited // *Ann. Intern. Med.* 2006. Vol. 144. № 7. P. 517–524.
- Sinha R., Dufour S., Petersen K.F. et al. Assessment of skeletal muscle triglyceride content by (1)H nuclear magnetic resonance spectroscopy in lean and obese adolescents: relationships to insulin sensitivity, total body fat, and central adiposity // *Diabetes.* 2002. Vol. 51. № 4. P. 1022–1027.

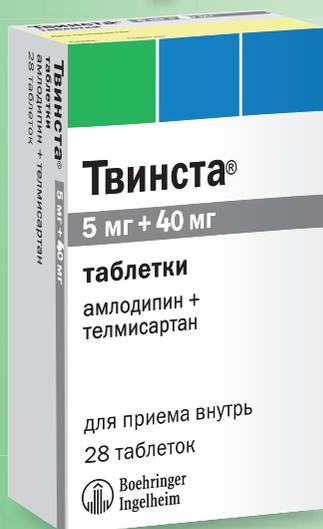
# ТВИНСТА®

АМЛОДИПИН + ТЕЛМИСАРТАН



ДВОЙНАЯ СИЛА ЕДИНСТВА

Единственная фиксированная комбинация телмисартана и амлодипина, предпочтительная для пациентов с АГ и сахарным диабетом (высоким риском ССО)<sup>1,2</sup>



АГ — артериальная гипертензия.

ССО — сердечно-сосудистые осложнения.

1. Neutel JM et al. J Clin Hypertens (Greenwich) 2012;14:206-215.

2. The ONTARGET Investigators. N Engl J Med. 2008;358:1547-1559.

#### Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ТВИНСТА®

**Регистрационный номер:** ЛП-002012. **Группировочное название:** амлодипин + телмисартан. **Фармакотерапевтическая группа:** гипотензивное средство комбинированное (блокатор «медленных» кальциевых каналов + ангиотензина II рецепторов антагонист). **Код АТХ:** C09DB04. **Форма выпуска:** таблетки 5 мг + 40 мг, 10 мг + 40 мг, 5 мг + 80 мг, 10 мг + 80 мг. По 7 таблеток в блистер из Ал/Ал фольги. По 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. **Показания к применению:** артериальная гипертензия; для пациентов, АД которых недостаточно контролируется телмисартаном или амлодипином в монотерапии; для пациентов, которым показана комбинированная терапия; для пациентов, получающих телмисартан и амлодипин в виде отдельных таблеток, в качестве замены данной терапии. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активным компонентам или вспомогательным веществам; повышенная чувствительность к другим производным дигидропиридина; беременность; период кормления грудью; обструктивные заболевания желчевыводящих путей; тяжелая артериальная гипотензия; обструкция выходящего тракта левого желудочка (в том числе высокая степень аортального стеноза); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после перенесенного острого инфаркта миокарда; тяжелая печеночная недостаточность; шок; одновременное применение с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (СКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>); непереносимость фруктозы и синдром нарушения всасывания глюкозы/галактозы или дефицит сахаразы/изомальтазы; возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** препарат принимают 1 раз в день. Внутрь, вне зависимости от приема пищи. Обычная начальная доза препарата ТВИНСТА® – 40/5 мг 1 раз в день. Пациенты, у которых необходимо более значительное снижение артериального давления, могут начинать прием препарата ТВИНСТА® в дозе 80/5 мг 1 раз в день. Через 2 недели лечения доза препарата может быть постепенно увеличена до максимальной дозы – 80/10 мг 1 раз в день. **Побочные действия:** ожидающиеся при одновременном применении телмисартана и амлодипина: головокружение, периферические отеки, сонливость, мигрень, головная боль, парестезии, вертиго, брадикардия, ощущение сердцебиения, выраженное снижение артериального давления, ортостатическая гипотензия, кашель, боль в животе, диарея, тошнота, повышение активности «печеночных» ферментов, кожный зуд, артралгии, судороги, миалгии, эректильная дисфункция, астения (слабость), боль в грудной клетке, повышенная утомляемость, отеки, чувство прилива крови к лицу, гипертрофия десен, сухость слизистой оболочки полости рта, цистит, депрессия, беспокойство, бессонница, понижение чувствительности или резистентность к внешним факторам, нарушение вкуса, обморок, тремор, периферическая нейропатия, рвота, диспепсия, экзема, эритема, сыпь, боль в нижних конечностях, боль в спине, никтурия, недомогание, повышение концентрации мочевой кислоты в крови. **С другими возможными побочными явлениями вы можете ознакомиться в инструкции по применению препарата. Условия хранения:** хранить при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке. **Срок годности:** 3 года. **Перед назначением препарата ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.**

000 «Берингер Ингельхайм»

125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3,  
тел.: (495) 544 50 44, факс: (495) 544 56 20

 **Boehringer  
Ingelheim**

Реклама

RU/TWY-161008



15. *Rahmouni K., Correia M.L., Haynes W.G., Mark A.L.* Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms obesity-associated hypertension. New insights into mechanisms // *Hypertension*. 2005. Vol. 45. № 1. P. 9–14.
16. *Cassis P., Conti S., Remuzzi G., Benigni A.* Angiotensin receptors as determinants of life span // *Pflugers Arch*. 2010. Vol. 459. № 2. P. 325–332.
17. *Kurtz T.W., Pravenec M.* Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system // *J. Hypertens*. 2004. Vol. 22. № 12. P. 2253–2261.
18. *Nedogoda S., Ledyeva A., Chumachok E. et al.* Randomized trial of perindopril, enalapril, losartan and telmisartan in overweight or obese patients with hypertension // *Clin. Drug Investig.* 2013. Vol. 33. № 8. P. 553–561.
19. *Vitale C., Mercurio G., Castiglioni C. et al.* Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome // *Cardiovasc. Diabetol.* 2005. Vol. 4. P. 6.
20. *Takagi H., Umemoto T.* Telmisartan improves insulin sensitivity: a meta-analysis of randomized head-to-head trials // *Int. J. Cardiol.* 2012. Vol. 156. № 1. P. 92–96.
21. *Takagi H., Niwa M., Mizuno Y. et al.* Telmisartan as a metabolic sartan: the first meta-analysis of randomized controlled trials in metabolic syndrome // *J. Am. Soc. Hypertens.* 2013. Vol. 7. № 3. P. 229–235.
22. *Delles C., Raff U., Mimran A. et al.* Effects of telmisartan and ramipril on adiponectin and blood pressure in patients with type 2 diabetes // *Am. J. Hypertens.* 2008. Vol. 21. № 12. P. 1330–1336.
23. *Nedogoda S., Chumachek E.V., Tsoma V.V. et al.* Losartan versus telmisartan in overweight patients with arterial hypertension // *J. Advanc. Clin. Pharmacology*. 2015. Vol. 2. № 1. P. 1–7.
24. *Miura Y., Yamamoto N., Tsunekawa S. et al.* Replacement of valsartan and candesartan by telmisartan in hypertensive patients with type 2 diabetes: metabolic and antiatherogenic consequences // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. № 3. P. 757–758.
25. *ONTARGET Investigators, Yusuf S., Teo K.K. et al.* Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 15. P. 1547–1559.
26. *TRANSCEND Investigators, Yusuf S., Teo K. et al.* 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. Vol. 372. № 9644. P. 1174–1183.
27. *Antoniou T., Camacho X., Yao Z. et al.* Comparative effectiveness of angiotensin-receptor blockers for preventing macrovascular disease in patients with diabetes: a population-based cohort study // *CMAJ*. 2013. Vol. 185. № 12. P. 1035–1041.
28. *Kurtz T.W., Klein U.* Next generation multifunctional angiotensin receptor blockers // *Hypertens. Res.* 2009. Vol. 32. № 10. P. 826–834.
29. *Bakris G.* Comparison of telmisartan vs. valsartan in the treatment of mild to moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring // *J. Clin. Hypertens.* 2002. Vol. 4. № 4. P. 26–31.
30. *Suarez C.* Single-pill telmisartan and amlodipine: a rational combination for the treatment of hypertension // *Drugs*. 2011. Vol. 71. № 17. P. 2295–2305.
31. *Neutel J.M., Mancia G., Black H.R. et al.* Single-pill combination of telmisartan/amlodipine in patients with severe hypertension: results from the TEAMSTA severe HTN study // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2012. Vol. 14. № 4. P. 206–215.

### Telmisartan – an Efficient Anti-Hypertensive Drug with Marked Metabolic Effects

A.M. Mkrtumyan

*Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov  
Moscow Clinical Research Center*

Contact person: Ashot Musaelovich Mkrtumyan, vagrashot@mail.ru

*Complications of type 2 diabetes mellitus determine its medical and social importance. Expenses related to treatment of such complications may reach enormous amount up to 15–20% healthcare budget. Chronic hyperglycemia and arterial hypertension are considered as lead factors of high and extremely high risk of developing cardiovascular complications in such patients. Insulin resistance, obesity, and dyslipidemia are of special importance.*

*Telmisartan (Micardis®) is an efficient cardio-metabolic anti-hypertensive drug, an angiotensin II receptor blocker as well as agonist of peroxisome proliferator-activated receptor. Results from the first meta-analysis on ten randomized, controlled studies (Level of Evidence 1a) demonstrated that treatment with telmisartan may improve metabolic parameters in patients with metabolic syndrome. In particular, by using telmisartan in patients with metabolic syndrome and disturbed carbohydrate metabolism it resulted in improved HOMA-IR and lipid parameters (potentially due to upregulated level of adiponectin) along with efficiently decreased arterial blood pressure that was superior to losartan and valsartan. It was accompanied by lowered risk of developing cardiovascular diseases, myocardial infarction and stroke.*

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, arterial hypertension, angiotensin II receptor blockers, telmisartan

## ПРИГЛАШАЕМ ПРИНЯТЬ УЧАСТИЕ В УНИКАЛЬНОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ

### «ИННОВАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ»

16-17 сентября 2016 г.

Участие в конференции **бесплатное!**

#### В КАЧЕСТВЕ ДОКЛАДЧИКОВ НА КОНФЕРЕНЦИИ ВЫСТУПАЮТ:

**Fausto Rigo** – professor, Venice, Italy. Автор более 100 крупных научных работ, посвященных неинвазивному исследованию коронарного кровотока при ИБС и других заболеваниях сердца во время фармакологических тестов.

**Алла Александровна Бощенко** – общепризнанный врач и ученый Российской Федерации, профессор, д.м.н., г. Томск. Тема доклада будет посвящена диагностике стенозов и окклюзий магистральных коронарных артерий с помощью трансэзофагеальной эхокардиографии

**Анжела Валентиновна Загатина** – главный врач сети кардиоцентров «МЕДИКА», врач-кардиолог, врач функциональной диагностики, к.м.н. Тема доклада будет посвящена неинвазивному исследованию коронарного кровотока во время физической нагрузки

**Алексей Николаевич Яковлев** – заведующий научно-исследовательской лаборатории ОКС, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, к.м.н. Тема доклада будет посвящена лечению и тактике ведения пациентов с острыми формами ИБС

**Дмитрий Викторович Шматов** – главный кардиохирург университетской клиники СПбГУ им. Пирогова, д.м.н. Тема доклада будет посвящена хирургическому лечению фибрилляции предсердий

и ДРУГИЕ...

#### МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ:

Санкт-Петербург, отель «Холидей Инн Санкт-Петербург – Московские Ворота», Московский пр., д. 97А

#### ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИЯ ОБЯЗАТЕЛЬНА!

Зарегистрироваться можно:

- на сайте [www.spbcardio.ru](http://www.spbcardio.ru)
- отправить заявку на [cardio-pr@spbmedika.ru](mailto:cardio-pr@spbmedika.ru)



С подробной информацией об изменениях в программе конференции, месте проведения, времени работы выставки, регистрации вы можете ознакомиться на сайте [www.spbcardio.ru](http://www.spbcardio.ru).

Координатор по организационным вопросам конференции

Надежда Игнатьева +7 (921) 971-54-19



Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

## Роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в коррекции эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией

Г.Н. Гороховская, М.М. Петина, К.В. Ульянова, Е.Ю. Майчук,  
А.И. Мартынов

Адрес для переписки: Галина Николаевна Гороховская, gorohovskaya@list.ru

*Сахарный диабет 2 типа является глобальной проблемой мирового здравоохранения. У больных сахарным диабетом 2 типа частота артериальной гипертензии в два раза превышает общепопуляционную, отмечается также быстрое прогрессирование атеросклеротических нарушений. Одним из ранних этапов развития атеросклероза считается дисфункция эндотелия, которая лежит в основе всех макро- и микрососудистых осложнений сахарного диабета. Наиболее эффективными средствами терапии эндотелиальной дисфункции признаны ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, артериальная гипертензия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, квинаприл

**С**ахарный диабет (СД) 2 типа является глобальной проблемой здравоохранения. Несмотря на активное развитие диабетологии, появление новых препаратов для коррекции уровня глюкозы в крови, количество больных в мире с каждым годом растет.

Согласно данным за 2015 г. 415 млн человек поставлен диагноз СД 2 типа, 318 млн – нарушение толерантности к глюкозе. К 2040 г. прогнозируется увеличение количества пациентов с СД 2 типа до 642 млн. В России доля таковых составляет 11% [1].

По данным Всемирной организации здравоохранения, восемь из десяти больных СД 2 типа умирают от сердечно-сосудистых заболеваний. Известно, что при сочетании СД 2 типа, ишемической болезни сердца, арте-

риальной гипертензии (АГ) кардиоваскулярный риск увеличивается в несколько раз. Поэтому активно изучаются патофизиология АГ, причины более быстрого поражения органов-мишеней у больных СД. Большое внимание уделяется проблеме эндотелиальной дисфункции.

Перспективной группой препаратов, направленных на органопroteкцию и защиту эндотелия, считаются блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в частности ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

### Артериальная гипертензия и инсулинорезистентность

На сегодняшний день установлено, что у больных СД 2 типа АГ отмечается в два раза чаще, чем в популяции. При этом распространенность

заболевания среди пациентов с СД 2 типа составляет 60–80%, среди лиц с нарушением толерантности к глюкозе – 20–40% [2].

Связь гиперинсулинемии и АГ настолько прочная, что при выявлении высокой концентрации инсулина в плазме крови в ближайшем будущем можно прогнозировать развитие АГ [3].

Причиной развития АГ и СД 2 типа является инсулинорезистентность, которая клинически может дебютировать как повышение уровня артериального давления (АД), а позднее привести к нарушению углеводного обмена.

Впервые предположение о едином происхождении СД (нарушение толерантности к глюкозе), АГ и дислипидемии (снижение чувствительности периферических тканей к инсулину) было высказано G.M. Reaven в 1988 г. В дальнейшем это подтвердили результаты многочисленных исследований, а совокупность патологических изменений получила название «метаболический синдром».

При сочетании СД 2 типа и АГ атеросклеротические изменения сосудистой системы морфологически сходны с таковыми у лиц без СД, однако имеются некоторые различия. У пациентов с СД и АГ выявляются быстропрогрессирующая форма атеросклеротических изменений, мультисегментарность и симметричность поражения дистально расположенных артерий среднего и малого калибра.



Выделяют несколько механизмов развития АГ при инсулинорезистентности.

Инсулин способен активировать симпатическую нервную систему (СНС). Это было установлено еще в 1980-х гг. при проведении исследований с участием здоровых добровольцев: длительная инфузия инсулина вызывала дозозависимое повышение уровня норадреналина приблизительно на полтора – два раза [4]. Однако механизм влияния инсулина на СНС до конца не ясен. Предполагают, что он может активировать СНС путем прямого воздействия на центральную нервную систему. Инсулин проникает через гематоэнцефалический барьер в перивентрикулярную область гипоталамуса, связывается со своими рецепторами на поверхности нейронов, блокирует активность парасимпатической нервной системы и активирует СНС [5].

G.M. Reaven, впервые описавший метаболический синдром, предположил, что причиной гиперактивации СНС могут быть инсулинорезистентность и повышенный метаболизм глюкозы в ядрах гипоталамуса, что тормозит передачу блокирующих импульсов на симпатические центры продолговатого мозга.

В то же время существует и обратная гипотеза, что не инсулинорезистентность является причиной гиперактивации СНС, а высокая активность СНС приводит к развитию резистентности к инсулину. В пользу этой гипотезы свидетельствует снижение индекса инсулинорезистентности на фоне применения альфа-адреноблокаторов. Инсулин оказывает прямое воздействие на проксимальные каналы почечных нефронов, повышая реабсорбцию Na и жидкости [6]. Помимо антинарийуреза инсулин способствует развитию антикалийуреза и антиурикозурии [7]. В результате увеличивается объем циркулирующей жидкости. Инсулин блокирует активность Na-K- и Ca-Mg-АТФ-азы клеточных мембран, что приводит к повышению внутриклеточного содержания Na и Ca. Вследствие накопления этих электролитов в стенке сосудов повышается чувствительность

сосудистых рецепторов к воздействию сосудосуживающих факторов. Инсулин также стимулирует клеточный рост, пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудов, приводит к утолщению стенки сосуда.

### **Ренин-ангиотензин-альдостероновая система, сахарный диабет и артериальная гипертензия**

Принципиальным открытием конца 20 в. стало обнаружение локальных (тканевых) РААС непосредственно в тканях и органах-мишенях. В последние годы активно изучается вклад активации тканевой РААС в развитие АГ и сопутствующее поражение органов-мишеней. Установлено, что именно локальная РААС играет ведущую роль в развитии сосудистых осложнений СД: сердечно-сосудистой патологии, диабетической нефропатии и ретинопатии.

Согласно концепции о двухкомпонентности РААС выделяют центральное звено, включающее циркулирующие в крови гормоны, и локальное. Центральное звено РААС, как система быстрого реагирования, обеспечивает относительно кратковременный контроль, включающийся у больных при декомпенсации их состояния. Локальные РААС являются системами исключительно медленного регулирующего действия. Их активность в тканях остается высокой даже в случае нормализации концентрации ренина и ангиотензина II в плазме периферической крови.

У больных СД 2 типа роль активации локальных РААС в повышении АД и поражении органов-мишеней особенно высока. При СД 2 типа отмечается специфический механизм активации локальных РААС. Повышение концентрации глюкозы в крови проводит к увеличению экспрессии гена ангиотензиногена в почечной ткани и активации тканевой почечной ренин-ангиотензиновой системы [8]. В норме инсулин подавляет стимулирующий эффект гипергликемии. В связи с развитием инсулинорезистентности при СД 2 типа подавления инсулином глюкозостимулируемой экспрессии

гена ангиотензиногена не происходит. В результате экспрессия гена растормаживается, секреция ангиотензиногена и образование ангиотензиновых пептидов усиливаются. Этот механизм лежит в основе увеличения продукции ангиотензина II в клубочковых и канальцевых клетках почечной ткани под влиянием гипергликемии. Как следствие, повышается системное АД.

Установлено также, что концентрация ангиотензина II в ткани сердца и эндотелии сосудов во много раз превышает его концентрацию в плазме крови. Поэтому даже в условиях низкой активности ренина плазмы именно аутокринные/паракринные эффекты локально синтезированного ангиотензина II играют главную роль в патофизиологическом ремоделировании тканей и сосудов при СД. Патогенное воздействие ангиотензина II обусловлено не только его мощным вазоконстрикторным эффектом, но и пролиферативной, прооксидантной и протромбогенной активностью.

При СД отмечается также патологически высокая чувствительность сосудов к вазопрессорному воздействию ангиотензина II. Инсулин после взаимодействия со своими рецепторами на поверхности клетки индуцирует тирозин-фосфорилирование белков, в результате каскада реакций осуществляются передача сигнала и реализация метаболических и сосудорасширяющих эффектов инсулина (транспорт глюкозы в клетки, синтез NO). Ангиотензин II блокирует сигнальный путь инсулина в клетках сосудов и других инсулинзависимых тканях, одновременно стимулируя другую сигнальную систему инсулина, способствующую активации митогенных и пролиферативных процессов [9]. Таким образом, ангиотензин II препятствует основному метаболическому эффекту инсулина – транспорту глюкозы в клетки и усиливает атерогенное действие инсулина.

Следовательно, избыточная активность системы РААС при АГ, СД приводит к патологическим изменениям органов-мишеней, поэтому блокада РААС при указанных состояниях открывает новые возможнос-



ти лечения и профилактики тяжелых органических повреждений.

### Эндотелиальная дисфункция у больных сахарным диабетом 2 типа

В последние десятилетия все большее внимание стало уделяться роли эндотелиальных клеток сосудистого русла в поражении органов-мишеней. Эндотелий сосудов выполняет барьерную функцию, а также является гормонально активной тканью, вырабатывающей большое количество биологически активных веществ. Дисфункция эндотелия – одно из ранних проявлений атеросклероза у больных СД. Она может быть выявлена на начальных стадиях заболевания. Считается, что потеря регуляторной способности эндотелия лежит в основе всех макро- и микрососудистых осложнений СД. В настоящее время установлена четкая связь между степенью гипергликемии и патологией сосудов. На основании проведенных многоцентровых клинических исследований (DCCT, UKPDS) Европейская группа по изучению сахарного диабета установила, что риск развития диабетической ангиопатии низкий при идеальной компенсации СД (уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) < 6,5% (норма до 6,2%)), умеренный – при HbA1c от 6,6 до 7,5% и высокий – при плохой компенсации метаболических нарушений (HbA1c > 7,5 %).

Если ранее патогенез микрососудистых осложнений СД – нефропатии и ретинопатии рассматривался изолированно, в настоящее время представляется более вероятным, что он един и связан с повреждающим влиянием гипергликемии на основную клетку-мишень – эндотелий сосудов. Предполагают, что столь высокая восприимчивость сосудов к воздействию гипергликемии при СД обусловлена тем, что эндотелиальные клетки как крупных, так и мелких сосудов являются инсулиннезависимыми (то есть не требуют присутствия инсулина для транспорта в них глюкозы). Поэтому в условиях гипергликемии глюкоза может беспрепятственно проникать в них, вызывая дисфункцию.

В физиологических условиях между эндотелийзависимыми вазодилататорами и вазоконстрикторами существует баланс. Его нарушение приводит к локальному спазму и повышению сосудистого тонуса. Ауторегуляцию сосудистого тонуса обеспечивает система механических факторов. Рецепторы, находящиеся в эндотелии, преобразуют механические сигналы, которые индуцируют NO-синтазу. Как следствие, накопление NO и вазодилатация. Под влиянием высокого гидравлического давления (стресс-сдвига) происходит механическое повреждение клеток эндотелия, что приводит к неадекватному синтезу этими клетками различных биологически активных веществ.

В норме при повышении уровня АД сосуды различных органов и тканей спазмируются, чтобы не допустить передачи высокого АД к органу. При СД ауторегуляция тонуса сосудов нарушена, поэтому даже при высоком АД они остаются расширенными. Беспрепятственное повышение гидравлического давления сосудистого русла органов-мишеней нарушает их функции.

Нарушение NO-зависимой дилатации артерий может быть обусловлено снижением продукции NO, ускоренной его деградацией и ремоделированием сосудов. К снижению продукции NO может привести повышение уровня простагландина F<sub>2a</sub>, тромбксана, супероксид-дисмутазы. Однако эндотелиальная дисфункция может развиваться и при нормальной продукции NO.

Основным антагонистом NO считается эндотелин. Эндотелин – самый мощный вазоконстриктор, синтезируемый в эндотелии. Синтез эндотелина стимулируют тромбин, адреналин, ангиотензин II, интерлейкин, клеточные ростовые факторы и др. Эндотелин вызывает вазоконстрикцию, воздействуя на эндотелиновые рецепторы типа A. Меньшая часть эндотелина, взаимодействуя с эндотелиновыми рецепторами типа B, стимулирует синтез NO и вазодилатацию. Таким образом, один и тот же медиатор регулирует две противоположные сосудистые реакции: сокращение и расслабление.

На современном этапе большое значение в снижении эндотелийзависимой вазодилатации отводится внутриклеточному свободнорадикальному окислению.

По данным иммуногистохимии, основная часть АПФ находится непосредственно на мембране эндотелиальных клеток. V. Dzau установил, что 90% всего объема РААС приходится на органы и ткани (10% – на плазму), среди которых сосудистый эндотелий занимает первое место, поэтому гиперактивация РААС – обязательное условие эндотелиальной дисфункции [10].

Регуляция сосудистого тонуса реализуется через синтез ангиотензина II, оказывающего мощное вазоконстрикторное воздействие через стимуляцию рецепторов гладкомышечных клеток. АПФ, известный как кининаза II, катализирует распад брадикинина на неактивные фрагменты. Брадикинин, высвобождаясь из субстрата кининогена посредством калликреина, является вазодилатирующим белком. Отсутствие стимуляции B2-кининовых рецепторов эндотелия способствует снижению синтеза NO и повышению тонуса гладкомышечных клеток.

Точкой приложения терапии эндотелиальной дисфункции при АГ и СД является блокирование ангиотензина II и препятствие разрушению кининов посредством ингибиторов АПФ (иАПФ). Блокада тканевого (эндотелиального) АПФ ингибиторами не только снижает синтез ангиотензина II, но и замедляет распад брадикинина. Высокую эффективность в этом отношении продемонстрировали иАПФ, которые обладают наибольшей аффинностью с тканевой (эндотелиальной) РААС.

Наибольшую аффинность с тканевой РААС среди иАПФ имеет квинаприл (активный метаболит квинаприлата), который по данному показателю в два раза превосходит периндоприл, в три – рамиприл и в 15 раз – эналаприл [11].

Установлено также, что активное использование иАПФ для лечения АГ и сосудистых осложнений СД в ряде случаев сопровождается эпизодами



гипогликемии [12] и снижением инсулинорезистентности [13].

### Целевые показатели артериального давления и особенности антигипертензивной терапии

Артериальная гипертензия, дислипидемия у больных диабетом относятся к ведущим факторам риска развития как макрососудистых (инфаркты, инсульты), так и микрососудистых осложнений (ретинопатии, нефропатии, ангиопатии) и обуславливают очень высокий кардиоваскулярный риск. Вследствие суммирования неблагоприятных влияний АГ к целевым уровням АД на фоне диабета предъявляются более жесткие требования, чем в общей популяции: систолическое АД – 130 мм рт. ст. (уровень рекомендаций IA), диастолическое – 80 мм рт. ст. (уровень рекомендаций IA), за исключением некоторых клинических ситуаций (например, при поражении почек целевые уровни АД еще ниже).

Особые требования у этой категории пациентов предъявляются и к антигипертензивной терапии. Согласно последним рекомендациям Европейского общества гипертензии/Европейского общества кардиологов (2013) у больных СД 2 типа и АГ легкой и средней степени тяжести возможно назначение монотерапии, однако при более высоком уровне АД или в особых клинических ситуациях, например при поражении почек, рекомендована комбинированная терапия двумя препаратами. У пациентов с высоким и очень высоким риском следует чаще прибегать к использованию фиксированных комбинаций уже на первом этапе лечения.

### Возможности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента

Препаратами выбора у больных СД считаются иАПФ. Они обладают целым рядом преимуществ, позволяющих рассматривать их как наиболее приемлемые у данной категории пациентов.

Показано, что у лиц без метаболических нарушений иАПФ не оказы-

вают негативного воздействия на толерантность к глюкозе и показатели липидного обмена [14, 15].

В эксперименте на животных, а также в клинических исследованиях у пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью продемонстрировано, что иАПФ повышают чувствительность периферических тканей к инсулину [16, 17].

Кроме того, результаты многоцентровых рандомизированных исследований (САРРР с применением каптоприла, НОРЕ – рамиприла, ALLHAT – лизиноприла, PEACE – трандолаприла) показали, что иАПФ способны снижать риск развития СД 2 типа у пациентов с АГ. Так, в исследовании САРРР относительный риск развития СД 2 типа снизился на 14%, в НОРЕ – на 34%, в ALLHAT – на 22%, в PEACE – на 17%. Многократно воспроизводимые результаты при применении различных иАПФ позволяют предположить наличие класс-эффекта у препаратов данной группы в отношении профилактики развития СД 2 типа.

Назначение иАПФ существенно увеличивает сроки до развития хронической почечной недостаточности как при диабетической нефропатии, так и при АГ с протеинурией, но без СД. Именно поэтому иАПФ показаны всем пациентам с АГ и СД, а также пациентам с АГ и микроальбуминурией, но без СД.

Доказано, что уровень микроальбуминурии является предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. По степени снижения микроальбуминурии у пациентов с АГ и СД в процессе лечения можно судить об уменьшении риска развития осложнений. Установлено, что квинаприл как в монотерапии, так и в сочетании с гидрохлортиазидом снижает микроальбуминурию на 37,5% у пожилых пациентов, на 29,8% у пациентов среднего возраста и на 11,8% у молодых, что имеет большое клиническое значение.

Квинаприл – пролекарство. Он проходит биотрансформацию в печени до квинаприлата – основного активного метаболита и двух других неактивных метаболитов. Данный механизм позволяет обеспечить пос-

тепленное развитие гипотензивного эффекта, поэтому при приеме квинаприла не отмечено резкого снижения АД. Кроме того, квинаприл имеет короткий период полувыведения (3 часа) и быстро элиминируется. Таким образом снижается риск аккумуляции препарата. Благодаря более высокой аффинности с АПФ плазмы и тканей (по сравнению с иАПФ предыдущего поколения) увеличивается продолжительность действия квинаприла – настолько, чтобы обеспечить 24-часовой контроль АД при однократном приеме. При пероральном применении квинаприл быстро адсорбируется и достигает пика концентрации через один час после приема. Примерно 97% квинаприла и его циркулирующих метаболитов связываются с белками плазмы. Выведение препарата и его метаболитов осуществляется с мочой (61–66%), большей частью в виде квинаприлата, и с фекалиями (33%) [18].

Механизм положительного воздействия квинаприла на дисфункцию эндотелия связан не только с модулирующим влиянием на метаболизм брадикинина и улучшением функции В2-рецепторов, но и со способностью восстанавливать нормальную деятельность других рецепторных систем, в частности мускариновых рецепторов. Восстановление вазодилатирующего эффекта ацетилхолина, реализующегося через стимуляцию мускариновых рецепторов эндотелия, на фоне длительного применения квинаприла наблюдалось в исследованиях на кроликах и клинической практике. Важно отметить, что использование иАПФ, не обладающих высокой тканевой активностью, не оказывало такого действия [19]. Как указывалось выше, стимуляция «восстановленных» квинаприлом мускариновых и В2-рецепторов эндотелия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями приводит к опосредованной дилатации артерий за счет рецепторзависимого увеличения синтеза эндотелиального фактора релаксации (ЭФР-NO). Однако существуют доказательства, что квинаприл оказывает и прямое модулирующее влияние на синтез

эндокринология



ЭФР-НО. Подтверждение было получено в ставшем уже классическим исследовании В. Ногинг и соавт. [20]. Преимущество иАПФ квинаприла перед препаратами других классов в отношении влияния на дисфункцию эндотелия продемонстрировано в открытом рандомизированном многоцентровом перекрестном исследовании BANFF [21]. Терапия квинаприлом в дозе 20 мг (n = 56), лозартаном в дозе 50 мг (n = 38), эналаприлом в дозе 10 мг (n = 55) и амлодипином в дозе 5 мг (n = 45) проводилась в течение восьми недель с перерывом на две недели для «отмывания» перед назначением следующего препарата у пациентов с неосложненной ишемической болезнью сердца. Динамика функции эндотелия оценивалась по изменению потокзависимой дилатации плечевой артерии. На фоне терапии квинаприлом отмечено достоверное ее увеличение.

Очевидно, что эссенциальная АГ при СД 2 типа является признаком общего патофизиологического синдрома – синдрома инсулинорезистентности. В то же время инсулинорезистентность может быть следствием гиперактивности РААС, поддерживающей высокий уровень АД, или усиливаться при ней. Порочный круг замыкается, однако разорвать его можно, если воздействовать сразу на оба компонента: устранить инсулинорезистентность (бигуаниды, тиазолидиндионы) и заблокировать высокую активность РАСС.

В исследовании И.Е. Чазовой изучалась антигипертензивная эффективность квинаприла у пациентов с мягкой и умеренной АГ и сопутствующим СД 2 типа [22]. Кроме того, оценивалось влияние препарата на показатели углеводного, липидного обмена и гипертрофию миокарда левого желудочка. На фоне лечения квинаприлом достоверно снизилось АД, как систолическое, так и диастолическое, в дневное и ночное время (по результатам суточного мониторирования). Положительное влияние терапии квинаприлом на показатели суточного мониторирования АД отмечено уже через три месяца и сохранялось на протяжении 12 ме-

сяцев. При этом частота сердечных сокращений достоверно не изменялась. Кроме того, наблюдалось уменьшение гипертрофии миокарда левого желудочка.

Монотерапия квинаприлом способствовала также улучшению показателей углеводного и липидного обмена.

Выраженный гипотензивный эффект, метаболическое и кардиопротективное действие квинаприла сопровождалась хорошей его переносимостью. Ни у одного пациента не было зафиксировано побочных реакций.

Полученные результаты позволили сделать вывод: указанные эффекты квинаприла позволяют снизить степень сердечно-сосудистого риска у больных СД 2 типа.

Высокая аффинность квинаприла с АПФ в тканях, в том числе миокарда, и его способность снижать частоту сердечных сокращений обуславливают регресс гипертрофии миокарда левого желудочка, которая, как известно, относится к наиболее характерным поражениям сердца при АГ. Установлено, что с развитием гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов увеличивается риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ишемической болезни сердца, нарушения коронарного кровообращения) в два – шесть раз по сравнению с пациентами с нормальной массой миокарда левого желудочка. Эффективность иАПФ в отношении уменьшения гипертрофии миокарда левого желудочка напрямую зависит от способности препарата подавлять активность локальной миокардиальной РАСС. Поэтому преимущественно обладают те иАПФ, которые характеризуются более высокой аффинностью с АПФ тканей. Указанный эффект квинаприла оценивался в исследовании L.W. Franz и соавт. На фоне лечения квинаприлом уже через семь с половиной месяцев зафиксировано достоверное снижение массы миокарда левого желудочка – на 17,5% (по данным эхокардиографии). Оно составило 38,6% к концу наблюдения. Более того, полный регресс гипертрофии миокарда левого желудочка был до-

стигнут у 90,5% пациентов. Выявлено также достоверное увеличение фракции выброса на 14,3%, что свидетельствует о снижении ригидности стенок сердца [23].

## Вывод

Впервые о том, что СД 2 типа – это кардиоваскулярное заболевание, заявила Американская диабетическая ассоциация в 2002 г. С тех пор данное утверждение было подтверждено многими клиническими исследованиями и на сегодняшний день не должно вызывать сомнений.

Благодаря исследованиям, проведенным за последние десятилетия, доказана сложная и тесная взаимосвязь инсулинорезистентности, активации РААС, как следствие, эндотелиальной дисфункции в развитии АГ у больных СД 2 типа.

Роль эндотелия как нейроэндокринного органа заключается в обеспечении дилатации сосудистого русла, соответствующей потребности периферической мускулатуры и внутренних органов в адекватном нагрузкам кровоснабжении.

Причины развития эндотелиальной дисфункции разнообразны и связаны главным образом с длительно существующей гемодинамической перегрузкой проводящих артерий (высоким напряжением сдвига), гиперактивацией РААС, симпатико-адреналовой и ряда других нейрогуморальных систем, что проявляется извращением дилатирующей реакции эндотелия на обычные стимулы, нарушением образования или блокадой действия систем брадикинина и ЭФР-НО.

Наиболее эффективными при эндотелиальной дисфункции являются иАПФ, преимущество которых заключается не столько в уменьшении синтеза ангиотензина II, сколько в замедлении деградации брадикинина и восстановлении функции рецепторного аппарата эндотелия. Среди иАПФ наиболее эффективными представляются препараты, обладающие высокой аффинностью с тканевой РААС. Препаратом выбора может стать квинаприл, превосходящий по данному показателю другие иАПФ. ❁



**Литература**

- Diabetes Atlas. 7<sup>th</sup> ed. IDF, 2015.
- Hypertension in Diabetes Study (HDS): II. Increased risk of cardiovascular complications in hypertensive type 2 diabetic patients // J. Hypertens. 1993. Vol. 11. № 3. P. 319–325.
- Niskanen L.K., Uusitupa M.L., Pyorala K. The relationship of hyperinsulinaemia to the development of hypertension in type 2 diabetic patients and in non-diabetic subjects // J. Hum. Hypertens. 1991. Vol. 5. № 3. P. 155–159.
- Rowe J.W., Young J.B., Minaker K.L. et al. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man // Diabetes. 1981. Vol. 30. № 3. P. 219–225.
- Munzel M., Anderson E., Johnson A., Mark A.L. Mechanisms of insulin action on sympathetic nerve activity // Clin. Exp. Hypertens. 1995. Vol. 17. № 1-2. P. 39–50.
- De Fronzo R.A. The effect of insulin on renal sodium metabolism. A review with clinical implications // Diabetologia. 1981. Vol. 21. № 3. P. 165–171.
- Muscelli E., Natali A., Bianchi S. et al. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension // Am. J. Hypertens. 1996. Vol. 9. № 8. P. 746–752.
- Zhang S.L., To C., Chen X. et al. Essential role(s) of the intrarenal renin-angiotensin system in transforming growth factor-beta1 gene expression and induction of hypertrophy of rat kidney proximal tubular cells in high glucose // J. Am. Soc. Nephrol. 2002. Vol. 13. № 2. P. 302–312.
- Folli F., Saad M.J.A., Velloso L. et al. Crosstalk between insulin and angiotensin II signalling systems // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 1999. Vol. 107. № 2. P. 133–139.
- Dzau V.J. Tissue rennin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure // Arch. Intern. Med. 1993. Vol. 153. № 8. P. 937–942.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // Кардиология. 2001. № 5. С. 100–104.
- Herings R.M., de Boer A., Strieker B.H. et al. Hypoglycemia associated with use of inhibitors of angiotensin converting enzyme // Lancet. 1995. Vol. 345. № 8959. P. 1195–1198.
- Henriksen E.J., Jakob S., Kinnick T.R. et al. ACE inhibition and glucose transport in insulin resistant muscle: role of bradykinin and nitric oxide // Am. J. Physiol. 1999. Vol. 277. № 1. Pt. 2. P. R332–R336.
- Oksa A., Gajdos M., Fedelesova V. et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on glucose and lipid metabolism in essential hypertension // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1994. Vol. 23. № 1. P. 79–86.
- Kudoh A., Matsuki A. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors on glucose uptake // Hypertension. 2000. Vol. 36. № 2. P. 239–244.
- Galletti F., Strazzullo P., Capaldo B. et al. Controlled study of the effect of angiotensin converting enzyme inhibition versus calcium-entry blockade on insulin sensitivity in overweight hypertensive patients: Trandolapril Italian Study (TRIS) // J. Hypertens. 1999. Vol. 17. № 3. P. 439–445.
- Shiuchi T., Cui T.X., Wu L. et al. ACE inhibitor improves insulin resistance in diabetic mouse via bradykinin and NO // Hypertension. 2002. Vol. 40. № 3. P. 329–334.
- Остроумова О.Д., Зыкова А.А., Смирнова М.В. Возможности применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента квинаприла для лечения артериальной гипертензии // Кардиология. 2001. № 9. С. 87–92.
- Арутюнов Г.П. Курение как фактор риска у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Что делать практикующему врачу сегодня и как сформировать стандарт завтра // Сердце. 2005. Т. 4. № 4. С. 176–186.
- Horing B., Arakawa N., Haussmann D., Drexler H. Differential effects of quinaprilat and enalaprilat on endothelial function of conduit arteries in patients with chronic heart failure // Circulation. 1998. Vol. 98. № 25. P. 2842–2848.
- Anderson T.J., Elstein E., Haber H., Charbonneau F. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study) // J. Am. Coll. Cardiol. 2000. Vol. 35. № 1. P. 60–66.
- Чазова И.Е., Мычка В.Б., Стукалова О.В., Синицын В.Е. Роль ингибиторов АПФ в лечении сахарного диабета типа 2: фокус на аккупро // Артериальная гипертензия. 2002. № 6. С. 209–211.
- Franz I.W., Tönnemann U., Müller J.F. Time course of complete normalization of left ventricular hypertrophy during long-term antihypertensive therapy with angiotensin converting enzyme inhibitors // Am. J. Hypertens. 1998. Vol. 11. № 6. Pt. 1. P. 631–639.

**A Role of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in Correction of Endothelial Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Arterial Hypertension**

G.N. Gorokhovskaya, M.M. Petina, K.V. Ulyanova, Ye.Yu. Maychuk, A.I. Martynov

Moscow University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Contact person: Galina Nikolayevna Gorokhovskaya, gorokhovskaya@list.ru

*Type 2 diabetes mellitus is a problem for global healthcare. Incidence rate of arterial hypertension is 2-fold higher in patients with type 2 diabetes mellitus than in general human population, with rapid progression of atherosclerotic disorders. Endothelial dysfunction underlying all macro- and microvascular complications during diabetes mellitus represents one of the earliest stages of developing atherosclerosis. Angiotensin converting enzyme inhibitors are recognized as the most efficient drugs for therapy of endothelial dysfunction.*

**Key words:** diabetes mellitus, arterial hypertension, angiotensin converting enzyme inhibitors, quinapril



# Роль моксонидина в лечении артериальной гипертензии

Г.А. Барышникова, С.А. Чорбинская, И.И. Степанова

Адрес для переписки: Галина Анатольевна Барышникова, bargalan@mail.ru

*В статье представлены данные об антигипертензивной эффективности агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина, о возможностях его применения в составе комбинированной терапии артериальной гипертензии. Рассмотрены механизмы антигипертензивного действия препарата, его влияние на углеводный обмен, чувствительность тканей к инсулину. Моксонидин обладает органопротективным действием, а благодаря своей способности снижать инсулинорезистентность рекомендован для лечения артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом, сахарным диабетом, ожирением.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, агонисты имидазолиновых рецепторов, моксонидин, метаболический синдром, инсулинорезистентность

**А**ртериальная гипертензия (АГ) является серьезной проблемой здравоохранения и входит в перечень социально значимых заболеваний, поскольку велика ее распространенность (до 40% среди взрослого населения России) и вклад в повышение риска сердечно-сосудистых осложнений. Заболеваемость АГ увеличивается с возрастом и у лиц старше 60 лет достигает 50–60% [1].

Согласно последним национальным рекомендациям и рекомендациям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) основная цель лечения АГ – максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и тем самым сердечно-сосудистой смерти [2, 3].

Для реализации поставленной цели необходимо достичь целевого уровня артериального

давления (АД), снизить выраженность имеющихся у пациента модифицируемых факторов риска или устранить их (курение, дислипидемия, ожирение и др.), добиться регресса выявленного поражения органов-мишеней и, наконец, эффективно лечить сопутствующие заболевания, прежде всего ишемическую болезнь сердца (ИБС) и сахарный диабет (СД). Наличие ИБС и СД 2 типа у больных АГ означает высокий либо очень высокий сердечно-сосудистый риск. Поэтому выбираемая для этих пациентов антигипертензивная терапия как минимум не должна ухудшать течение сопутствующих заболеваний.

Ранее было отмечено увеличение риска развития инфаркта миокарда (для препаратов раувольфии) и критическое ухудшение периферического кровообращения у больных СД с макроангиопатиями в ответ на применение неселективных бета-адреноблокаторов. Кроме того, некоторые эффективно снижающие АД антигипертензивные препараты могут оказывать неблагоприятное воздействие на углеводный



и липидный обмен (неселективные бета-адреноблокаторы, тиазидные диуретики в высоких дозах).

Более десяти лет в России реализовывалась программа борьбы с АГ, и именно с успехами в лечении АГ связывают достигнутое в последние годы снижение сердечно-сосудистой смертности. Однако частота достижения целевого уровня АД (< 140/90 мм рт. ст.) в среднем не превышает 25%, в то время как в Европе таковая составляет 57%.

Для лечения АГ в современных рекомендациях предложены пять основных классов препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, диуретики. К дополнительным антигипертензивным препаратам относят селективные агонисты II-имидазолиновых рецепторов, в частности препарат моксонидин, и альфа-адреноблокаторы (доксазозин).

Поскольку в патогенезе АГ важную роль играет активация симпатической нервной системы (СНС), для лечения АГ целесообразно назначать препараты, способные снижать активность СНС, в первую очередь бета-адреноблокаторы. Однако у части больных их назначение невозможно из-за наличия абсолютных или относительных противопоказаний. В этой ситуации можно использовать препараты центрального действия второго поколения, такие как селективные агонисты II-имидазолиновых рецепторов (моксонидин, рилменидин).

## Механизм действия моксонидина

Моксонидин является агонистом имидазолиновых рецепторов. Существует три типа имидазолиновых рецепторов [4–6]. Имидазолиновые рецепторы I типа локализованы в центральной нервной системе (в ядрах рети-

кулярной формации, ростральной вентролатеральной области продолговатого мозга). Их активация приводит к снижению активности симпатoadrenalовой системы, уровня норадреналина и, следовательно, уровня АД за счет снижения периферического сосудистого сопротивления при одновременном уменьшении частоты сердечных сокращений. Имидазолиновые рецепторы 2 типа находятся в симпатических нервных окончаниях (регулируют высвобождение норадреналина и адреналина) и почках (при их стимуляции снижается уровень ренина плазмы, обеспечивается умеренный натрийуретический эффект). Имидазолиновые рецепторы 3 типа обнаружены в поджелудочной железе (регулируют секрецию инсулина бета-клетками островков Лангерганса).

Свой вклад в антигипертензивное действие моксонидина также может вносить повышение уровня предсердного натрийуретического пептида [7].

## Фармакокинетика

При приеме внутрь 90% моксонидина абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, максимальная концентрация достигается через 60 минут [8]. Период полувыведения моксонидина и его метаболитов составляет 2,5 и 5 часов соответственно. Антигипертензивное действие при этом продолжается в течение суток благодаря прочному связыванию с II-имидазолиновыми рецепторами в продолговатом мозге. Моксонидин экскретируется преимущественно с мочой (в течение 24 часов выводится более 90% препарата) путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции и не кумулируется при длительном применении, в том числе у больных с почечной недостаточностью средней степени тяжести. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 10 мг/мин) концентрация

Наличие ИБС и СД 2 типа у больных АГ означает высокий либо очень высокий сердечно-сосудистый риск. Поэтому выбираемая для этих пациентов антигипертензивная терапия как минимум не должна ухудшать течение сопутствующих заболеваний

моксонидина в плазме крови может оказаться в несколько раз выше по сравнению с больными с нормальной функцией почек.

## Применение в клинической практике

Показанием к применению моксонидина считается АГ. Антигипертензивное действие после приема 0,2–0,4 мг препарата начинается через 30 минут, достигает максимума через 2–5 часов и продолжается до 24 часов. Моксонидин не вызывает чрезмерного снижения АД в ночные часы, в то же время эффективно предупреждает подъем АД в ранние утренние часы.

При лечении моксонидином отмечается снижение систолического АД на 20–30 мм рт. ст., диастолического – на 10–20 мм рт. ст. Наибольший антигипертензивный эффект достигается через три недели терапии, его ускользания не наблюдается [9]. В отличие от препаратов центрального действия первого поколения (в частности, клонидина) при прекращении приема моксонидина не отмечается синдрома отмены в виде «рикошетной» гипертензии [10] – АД постепенно возвращается к исходному уровню.

Антигипертензивная эффективность моксонидина сопоставима с таковой диуретиков, бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция и ингибиторов АПФ [11–15]. Отношение остаточного снижения АД к максимальному у моксонидина составля-



ет 70% [15]. Это очень важный показатель, характеризующий продолжительность антигипертензивного эффекта и, следовательно, возможность назначения препарата один раз в сутки.

Работа W. Swargz и соавт. продемонстрировала, что терапия моксонидином в дозе 0,2 мг/сут у пациентов с АГ первой и второй степени способствует нормализации АД в 62% случаев. Еще у 36% больных нормализация АД была достигнута при увеличении дозы до 0,4 мг/сут. Максимальное снижение АД отмечается на третьей неделе терапии, полученный эффект сохраняется на протяжении года наблюдения [9].

У пожилых пациентов с АГ моксонидин приводит к мягкому, постепенному снижению АД, при этом отмечается его хорошая переносимость [16]. Важно, что существенных различий в эффективности и частоте побочных эффектов терапии у пожилых и более молодых больных не зафиксировано.

Моксонидин также может применяться в составе комбинированной антигипертензивной терапии. В исследовании TOPIC, проведенном в Великобритании, была изучена эффективность моксонидина как в виде монотерапии, так и в виде комбинированной терапии у 566 пациентов с АГ [17]. При монотерапии моксонидином в дозе 0,2–0,4 мг/сут контроль АД был достигнут у 52% пациентов. При комбинированной терапии с гидрохлортиазидом (25 мг/сут), амлодипином (5 мг/сут) или эналаприлом наиболее эффективной оказалась комбинация со вторым препаратом.

J. Abellan и соавт. назначали моксонидин в дозе 0,4 мг 112 пациентам с АГ и ожирением, у которых предшествующая антигипертензивная терапия была неэффективной. Через шесть месяцев отмечено снижение систолического АД в среднем на 23 мм рт. ст., диастолического – на 12,9 мм рт. ст. При этом 63% участников исследования достигли целевого уров-

ня систолического АД, 86% – диастолического [18].

### **Применение при неосложненных гипертонических кризах**

Поскольку при назначении моксонидина при АГ более высокий исходный уровень АД ассоциируется с более сильным его снижением, активно изучалась возможность применения препарата для купирования гипертонических кризов [19, 20]. При сублингвальном приеме моксонидина в дозе 0,4 мг значительное снижение АД наблюдалось у 90% пациентов [19]. Существенное снижение систолического и диастолического АД после однократного приема моксонидина фиксировалось через 20 минут и достигало максимума через 1,5 часа. Согласно результатам исследования AVES моксонидин при однократном приеме в дозе 0,4 мг достоверно снижает уровень АД через 30 минут [21].

Важно, что после приема моксонидина АД уменьшается постепенно (не более 25% от исходного уровня), что является непременным условием безопасного лечения неосложненных гипертонических кризов. При этом эффект сохраняется 12 часов (в отличие от каптоприла, продолжительность действия которого не превышает 6 часов) [22, 14].

### **Органопротективное действие**

Моксонидин может способствовать регрессу гипертрофии левого желудочка. Данный эффект был установлен при лечении моксонидином в течение шести месяцев больных АГ, при этом фракция выброса существенно не изменилась [23]. Уменьшение

гипертрофии левого желудочка было подтверждено в экспериментальных исследованиях. Механизм воздействия моксонидина на миокард может быть объяснен активацией имидазольных рецепторов, локализуемых в сердце, регуляцией процессов апоптоза и стабилизацией ДНК [24].

В группе больных эссенциальной АГ и микроальбуминурией (n = 56) была исследована эффективность монотерапии моксонидином. Пациенты получали препарат в дозе 0,3–0,4 мг/сут в течение шести месяцев. Моксонидин способствовал достоверному снижению АД, уменьшению выраженности альбуминурии, концентрации тромбомодулина плазмы крови и ингибитора активатора плазминогена. Динамику уровней этих маркеров авторы исследования связывали с нормализацией состояния эндотелия на фоне лечения [25].

Клиническую и фармакоэкономическую эффективность моксонидина и нитрендипина сравнивали в проспективном рандомизированном исследовании. В него были включены больные АГ, страдавшие хронической почечной недостаточностью. За три года наблюдения у получавших нитрендипин терминальная хроническая почечная недостаточность развилась в 38% случаев, у получавших моксонидин – в 7%. Общая стоимость лечения моксонидином оказалась в четыре раза ниже стоимости лечения нитрендипином [26].

Ренопротективные свойства моксонидина подтверждены J. Radermacher и соавт. [27]. У 601 пациента, перенесшего ал-

После приема моксонидина АД снижается постепенно (не более 25% от исходного уровня), что является непременным условием безопасного лечения неосложненных гипертонических кризов



лотрансплантацию почки, терапия моксонидином приводила к снижению риска недостаточности аллотрансплантата на 70%. Установлено, что применение моксонидина также может уменьшить частоту и продолжительность пароксизмов мерцательной аритмии. Так, 56 больных пароксизмальной мерцательной аритмией получали моксонидин или плацебо в течение шести недель (использовался перекрестный дизайн) под контролем 48-часового мониторинга электрокардиографии. На фоне лечения моксонидином отмечено достоверное снижение диастолического АД и уменьшение средней продолжительности эпизодов мерцательной аритмии за сутки с 28 до 16 минут. Авторы предположили, что антиаритмический эффект моксонидина связан с его симпатолитической активностью [28].

## Метаболические эффекты

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия – ведущие звенья патогенеза метаболического синдрома. Способность моксонидина влиять на чувствительность тканей к инсулину изучалась в нескольких исследованиях [29]. Так, G. Derosa и соавт. сравнили эффективность моксонидина в виде монотерапии и в комбинации с ирбесартаном у 99 больных АГ и СД. В течение трех месяцев все пациенты получали моксонидин в дозе 0,2 мг, затем одним из них дозу препарата удвоили, другим – добавили ирбесартан в дозе 150 мг/сут. В обеих группах зафиксировано достоверное снижение АД, однако только у принимавших моксонидин в дозе 0,4 мг/сут установлено снижение уровня глюкозы крови, гликированного гемоглобина, улучшение индекса чувствительности к инсулину, а также достоверное повышение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности [30].

Моксонидин модулирует все три типа имидазолиновых рецепторов, оказывая таким образом

комплексное воздействие на уровень АД и метаболический профиль.

Влияние моксонидина на метаболический статус продемонстрировано в исследовании ALMAZ. Показано, что чувствительность тканей к инсулину повышалась одинаково и при назначении моксонидина, и при назначении метформина [31, 32]. Терапия моксонидином сопровождалась улучшением параметров углеводного и липидного обмена, снижением уровня лептина, улучшением функции эндотелия, уменьшением массы тела.

Эффективность и безопасность моксонидина у пациентов с АГ и метаболическим синдромом оценены в крупном многоцентровом международном исследовании MERSY. В нем принимала участие и Россия (272 пациента с АГ и метаболическим синдромом, в том числе женщины в постменопаузе). Почти у половины участников исследования после добавления к терапии моксонидина отмечен целевой уровень АД, причем эффективность антигипертензивной терапии была выше у женщин с сохранной менструальной функцией, чем у женщин в постменопаузе (целевой уровень АД достигнут в 73 и 41% случаев соответственно). У всех пациентов наблюдалось достоверное улучшение показателей, характеризующих углеводный и липидный обмен. Особенно впечатляющим оказалось снижение уровня триглицеридов – на 24% [33].

Влияние моксонидина на инсулинорезистентность связывают с воздействием на симпатическую активность, что сопровождается снижением гидролиза жиров, содержания жирных кислот, доли инсулинорезистентных (тип IIB) волокон в скелетных мышцах, ускорением метаболизма глюкозы в тканях. Именно повышением чувствительности тканей к инсулину можно объяснить достоверное снижение массы тела у пациентов с метаболическим синдромом, участвовавших

## Влияние моксонидина

на инсулинорезистентность связывают с воздействием на симпатическую активность, что сопровождается снижением гидролиза жиров, содержания жирных кислот, доли инсулинорезистентных (тип IIB) волокон в скелетных мышцах, ускорением метаболизма глюкозы в тканях

как в исследовании MERSY, так и в исследовании ALMAZ.

Применение моксонидина способствует активации липолиза жировой ткани и снижению массы тела. Это было показано в большом открытом исследовании SAMUS. 4005 больных АГ, которые также страдали ожирением или метаболическим синдромом, получали моксонидин в виде монотерапии и в составе комбинированной терапии. Помимо гипотензивного эффекта моксонидин достоверно уменьшал массу тела. При этом степень ее снижения зависела от исходного индекса массы тела. За восемь недель наблюдения на фоне терапии моксонидином масса тела пациентов в среднем по группе снизилась на 1,4 кг, в то время как у пациентов с ожирением третьей степени – на 4 кг [34]. Исходя из полученных данных, Минздрав России рекомендовал моксонидин для лечения АГ у данной категории больных [35].

## Моксонидин и хроническая обструктивная болезнь легких

Моксонидин эффективно снижает АД у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), у которых нередко возникают проблемы при назначении бета-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ. Первые ухудшают бронхиальную проходимость, вторые провоцируют кашель и усиливают бронхиальную обструкцию. Так, на фоне терапии моксонидином у 40 пациентов,



страдавших АГ и ХОБЛ, систолическое и диастолическое АД снизилось на 15,4 и 17,4% соответственно, при этом большая часть больных достигла целевого уровня АД. Кроме того, улучшилась гемодинамика в большом и малом кругах кровообращения [36].

### Безопасность и переносимость

Моксонидин по сравнению с препаратами центрального действия первого поколения (резерпин, клонидин, гуанфацин, альфа-метилдопа) обладает существенно меньшей аффинностью с альфа-2-адренорецепторами в стволе мозга, в связи с чем при его применении значительно реже развиваются такие побочные эффекты, как сухость во рту и седация. При

этом их выраженность через несколько недель уменьшается.

Безопасность и переносимость моксонидина проанализированы по результатам 74 клинических исследований (370 тыс. пациенто-лет). Наиболее частые (более чем у 2% больных) побочные эффекты моксонидина – сухость во рту, головная боль и слабость. Частота других побочных эффектов не превышала 1%. Отмена препарата из-за развития побочных эффектов произведена менее чем в 4% случаев [37].

### Заключение

Селективный ингибитор I1-имидазолиновых рецепторов моксонидин может рассматриваться в качестве универсального анти-

гипертензивного препарата, эффективного как для длительного лечения АГ, так и для купирования неосложненных гипертонических кризов.

Моксонидин обладает органопротективным действием, удобен в применении (один раз в день утром), его отличает хорошая переносимость, в том числе у пожилых больных.

Положительное влияние моксонидина на углеводный и липидный обмен делает его препаратом выбора у пациентов, страдающих СД и метаболическим синдромом. Препарат можно применять в виде монотерапии, а также в сочетании с ингибиторами АПФ, БРА, антагонистами кальция, диуретиками. ☼

### Литература

1. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертонии в Российской Федерации (ДАГ 1) // В мире лекарств: клиническая фармакология и фармакотерапия. 2000. № 3. С. 5–30.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (IV пересмотр). Российское медицинское общество по артериальной гипертонии, Всероссийское научное общество кардиологов. М., 2010.
3. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension // J. Hypertens. 2013. Vol. 31. № 10. P. 1925–1938.
4. Head G.A., Mayorov D.N. Imidazoline receptors, novel agents and therapeutic potential // Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem. 2006. Vol. 4. № 1. P. 17–32.
5. Farsang C., Kapocsi J. Imidazoline receptors: from discovery to antihypertensive therapy (facts and doubts) // Brain Res. Bull. 1999. Vol. 49. № 5. P. 317–331.
6. Ernsberger P. Pharmacology of moxonidine: an I1-imidazoline receptor antagonist // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2000. Vol. 35. № 7. Suppl. 4. P. S27–S41.
7. Cao C., Kang C.W., Kim S.Z., Kim S.H. Augmentation of moxonidine-induced increase in ANP release by atrial hypertrophy // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2004. Vol. 287. № 1. P. H150–H156.
8. Theodor R., Weimann H.J., Weber W., Michaelis K. Absolute bioavailability of moxonidine // Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 1991. Vol. 16. № 2. P. 153–159.
9. Schwarz W., Kandziora J. Long-term experiences with moxonidine, a new antihypertensive agent // Fortschr. Med. 1990. Vol. 108. № 32. P. 616–620.
10. Rupp H., Maisch B., Brilla C.G. Drug withdrawal and rebound hypertension: differential action of the central antihypertensive drugs moxonidine and clonidine // Cardiovasc. Drugs Ther. 1996. Vol. 10. Suppl. 1. P. 251–262.
11. Prichard B.N.C., Simmons R., Rooks M.J. et al. A double-blind comparison of moxonidine and atenolol in the management of patients with mild-to-moderate hypertension // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1992. Vol. 20. P. 45–49.
12. Wolf R. The treatment of hypertensive patients with a calcium antagonist or moxonidine: a comparison // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1992. Vol. 20. P. 42–44.
13. Lotti G., Gianrossi R. Moxonidine vs. captopril in minor to intermediate hypertension. Double-blind study of effectiveness and tolerance // Fortschr. Med. 1993. Vol. 111. № 27. P. 429–432.
14. Kraft K., Vetter H. Twenty-four-hour blood pressure profiles in patients with mild-to-moderate hypertension: moxonidine versus captopril // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1994. Vol. 24. Suppl. 1. P. S29–S33.
15. Küppers H.E., Jäger B.A., Luszick J.H. et al. Placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine and enalapril in mild-to-moderate essential hypertension // J. Hypertens. 1997. Vol. 15. № 1. P. 93–97.
16. Martin U., Hill C., O' Mahony D. Use of moxonidine in elderly patients with resistant hypertension // J. Clin. Pharm. Ther. 2005. Vol. 30. № 5. P. 433–437.
17. Waters J., Ashford J., Jager B.A. et al. Use of moxonidine as initial therapy and in combination in the treatment of essential hypertension: results of the TOPIC (Trial of Physi-otens in Combination) study // J. Clin. Basic Cardiol. 1999. Vol. 2. № 2. P. 219–224.
18. Abellan J., Leal M., Hernandez-Menarguez F. Efficacy of moxonidine in the treatment of hypertension in obese, noncontrolled hypertensive patients // Kidney International. 2005. Vol. 67. Suppl. 93. P. S20–S24.



19. Руксин В.В., Гришин О.В. Неотложная помощь при повышении артериального давления, не угрожающем жизни // Кардиология. 2011. № 2. С. 45–51.
20. Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р., Бараташвили В.Л., Терещенко С.Н. Гипертонические кризы: лечебно-диагностическая тактика на догоспитальном этапе // Фарматека. 2012. № 20.
21. Терещенко С.Н., Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. и др. Рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности моксонидина у больных с неосложненным гипертоническим кризом (AVES) // Артериальная гипертензия. 2011. Т. 17. № 4. С. 316–324.
22. Van Onzenoort H.A., Bussink M., Menheere P.P. et al. The effect of sublingual captopril versus intravenous enalaprilat on angiotensin II plasma levels // Pharm. World Sci. 2006. Vol. 28. № 3. P. 131–134.
23. Haczynski J., Spring A., Przewlocka-Kosmala M., Flasiński J. Effect of moxonidine on left ventricular hypertrophy in hypertensive patients // J. Clin. Basic Cardiol. 2001. Vol. 4. № 1. P. 61–65.
24. Paquette P.A., Duguay D., El-Ayoubi R. et al. Control of left ventricular mass by moxonidine involves reduced DNA synthesis and enhanced DNA fragmentation // Br. J. Pharmacol. 2008. Vol. 153. № 3. P. 459–467.
25. Krespi P.G., Makris T.K., Hatzizacharias A.N. et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension // Cardiovasc. Drugs Ther. 1998. Vol. 12. № 5. P. 463–467.
26. Littlewood K.J., Greiner W., Baum D., Zoellner Y. Adjunctive treatment with moxonidine versus nitrendipine for hypertensive patients with advanced renal failure: a cost-effectiveness analysis // BMC Nephrol. 2007. Vol. 8. ID 9.
27. Radermacher J., Mengel M., Ellis S. et al. The renal arterial resistance index and renal allograft survival // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 349. № 2. P. 115–124.
28. Deftereos S., Giannopoulos G., Kossyvakis C. et al. Effectiveness of moxonidine to reduce atrial fibrillation burden in hypertensive patients // Am. J. Cardiol. 2013. Vol. 112. № 5. P. 684–687.
29. Sanjuliani A.F., Genelhu de Abreu V., Ueleres Braga J. et al. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma renin activity, plasma aldosterone, leptin, and metabolic profile in obese hypertensive patients // J. Clin. Basic. Cardiol. 2004. Vol. 7. № 1. P. 19–25.
30. Derosa G., Cicero A.F., D'Angelo A. et al. Metabolic and antihypertensive effects of moxonidine and moxonidine plus irbesartan in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hypertension: a sequential, randomized, double-blind clinical trial // Clin. Ther. 2007. Vol. 29. № 4. P. 602–610.
31. Chazova I., Almazov V.A., Shlyakhto E. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin // Diabetes Obes. Metab. 2006. Vol. 8. № 4. P. 456–465.
32. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Новые возможности в лечении больных с метаболическим синдромом. Результаты исследования ALMAZ // Системные гипертензии. 2006. Т. 8. № 2. С. 14–17.
33. Мычка В.Б., Тишина Е.В., Жернакова Ю.В. и др. Значение агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина в лечении больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Результаты исследования MERSY в России // Системные гипертензии. 2010. № 1. С. 52–56.
34. Sharma A.M., Wagner T., Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study // J. Hum. Hypertens. 2004. Vol. 18. № 9. P. 669–675.
35. Чазова И.Е., Недогода С.В., Жернакова Ю.В. и др. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями // Кардиологический вестник. 2014. Т. IX. № 1 (XXI). С. 3–57.
36. Адашева Т.В., Задюченко В.С., Мацевич М.В. и др. Артериальная гипертензия и ХОБЛ – рациональный выбор терапии // Русский медицинский журнал. 2006. № 10. С. 795–800.
37. Schachter M., Luszick J., Jager B. et al. Safety and tolerability of moxonidine in the treatment of hypertension // Drug Saf. 1998. Vol. 19. № 3. P. 191–203.

### A Role of Moxonidine in Treatment of Arterial Hypertension

G.A. Baryshnikova, S.A. Chorbinskaya, I.I. Stepanova

Central State Medical Academy

Contact person: Galina Anatolyevna Baryshnikova, bargalan@mail.ru

*Here we present the data on anti-hypertensive efficacy of imidazoline receptor agonist moxonidine and opportunities of its use in a combination therapy of arterial hypertension. We discuss mechanisms of anti-hypertensive action of moxonidine, its impact on carbohydrate metabolism, and tissue sensitivity to insulin. Moxonidine has organ-protective activity, and owing to its ability to lower insulin resistance, it is recommended for treatment of arterial hypertension in patients with metabolic syndrome, diabetes mellitus, and obesity.*

**Key words:** arterial hypertension, imidazoline receptor agonists, moxonidine, metabolic syndrome, insulin resistance



<sup>1</sup> Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова

<sup>2</sup> Научно-  
исследовательский  
отдел  
метаболического  
синдрома

Научно-  
исследовательского  
центра ПМГМУ  
им. И.М. Сеченова

# Гипертрофическая кардиомиопатия: формы и варианты течения, подходы к медикаментозной терапии

Ю.Н. Беленков<sup>1</sup>, Е.В. Привалова<sup>1</sup>, В.Ю. Каплунова<sup>2</sup>, И.С. Чекнева<sup>1</sup>,  
Г.А. Щакарьянц<sup>1</sup>, М.В. Кожевникова<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Вера Юрьевна Каплунова, lizunario@rambler.ru

*Проблема гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) по-прежнему сохраняет свою актуальность, учитывая распространенность заболевания (1:500), риск внезапной сердечной смерти (ВСС) у лиц молодого трудоспособного возраста. В связи с этим особую значимость приобретает поиск дополнительных клинических, инструментальных и генетических маркеров, факторов окружающей среды, которые способны повлиять на формирование клинического варианта течения ГКМП, риск ВСС и общий прогноз. Кроме того, требует дальнейшего изучения молекулярно-генетическая характеристика заболевания. Необходима единая номенклатура различных форм и вариантов течения ГКМП для выработки тактики ведения больных и оценки результатов многоцентровых исследований.*

**Ключевые слова:** гипертрофическая кардиомиопатия, варианты течения, прогноз, медикаментозная терапия

**Г**ипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – одна из основных и, вероятно, наиболее распространенных форм кардиомиопатий, заболеваний миокарда, сопровождающихся его дисфункцией [1].

Полувекковая история изучения проблемы ГКМП отражает значительную эволюцию знаний в вопросах этиологии, патогенеза, диагностики, клинического течения и прогноза, способов лечения. За этот период только в англоязычных изданиях опубликовано более 1300 крупных научных работ. В 2003 г. создан Международный комитет Американского колледжа кардиологии (American College of

Cardiology – ACC) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) и впервые опубликовано сообщение, суммировавшее основные положения по ГКМП, включая стратегию лечебных мероприятий. В декабре 2011 г. членами рабочей группы Американского колледжа кардиологии и Американской ассоциации сердца (American Heart Association – АНА) проведен детальный анализ многоцентровых исследований гипертрофической кардиомиопатии. В очередных рекомендациях рабочей группы ACCF/АНА (2011), а затем ESC (2014) проанализированы вопросы номенклатуры, эпидемиологии, патофизиологии, вариантов

течения, дифференциальной диагностики и лечения ГКМП [2].

## Эпидемиология и история вопроса

Эпидемиологические исследования в различных удаленных друг от друга странах мира [3, 4] показали схожий коэффициент распространенности гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) неясного генеза, которая является наиболее типичным фенотипом ГКМП. Коэффициент распространенности патологии составляет приблизительно 0,2% популяции (1:500), что эквивалентно, по крайней мере, 600 000 человек, страдающих этим заболеванием в США [5]. Приведенная статистика заболеваемости превышает относительно малый процент диагностики ГКМП в кардиологической практике. Это означает, что в большинстве случаев заболевание протекает без симптомов и изменения средней продолжительности жизни и остается недиагностированным.

ГКМП является предпочтительным термином для определения этой патологии [6], однако путаница в названиях, используемых для ее описания, возникла уже давно. В ранних исследованиях для обозначения ГКМП использовали более 80 самостоятельных терминов и сокращений [6]. Кроме того, номенклатура, популярная в 1960–70-х гг., например «идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз» или «гипертрофическая



обструктивная кардиомиопатия», может сбить с толку. Не менее чем у трети пациентов не наблюдается обструкции ни в покое, ни после физиологической провокации [7]. В настоящее время термин ГКМП, впервые использованный в 1979 г., который подразумевает нарушенную и нормальную гемодинамику, является основным [6].

### Диагноз и варианты течения гипертрофической кардиомиопатии

Гипертрофическая кардиомиопатия – заболевание, которое характеризуется гипертрофией ЛЖ, развивающейся в отсутствие заболеваний, приводящих к гипертрофии миокарда [5, 6, 8–10]. При этом пациенты, положительные по генотипу, могут быть негативными по фенотипу (без признаков выраженной гипертрофии) [11, 12]. Клинически ГКМП обычно диагностируется при толщине стенки ЛЖ  $\geq 15$  мм, согласно рекомендациям ESC (2014)  $\geq 13$  мм, особенно при получении другой убедительной информации о наличии этой патологии, например при семейном анамнезе ГКМП. ГКМП – это генетически обусловленная болезнь саркомера, наследуемая по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью.

Таким образом, диагноз «гипертрофическая кардиомиопатия» оправдан:

- 1) у пациентов с явными клиническими проявлениями заболевания и установленной

мутацией гена, кодирующего сократительные белки сердечного саркомера, или при ее отсутствии, в частности когда генотип не может быть определен с помощью существующих генетических тест-систем;

- 2) у членов семьи пробанда с установленной мутацией гена, кодирующего сократительные белки сердечного саркомера при отсутствии фенотипических проявлений, характерных для ГКМП.

Проведенный нами анализ современной литературы позволил более подробно описать патофизиологические механизмы развития нарушений внутрисердечной гемодинамики, характерных для ГКМП, формирующих клиническую картину и влияющих на его течение. Патофизиология ГКМП очень сложна и определяется комплексом взаимосвязанных факторов, в том числе обструкцией выносящего тракта ЛЖ, диастолической дисфункцией, митральной регургитацией, ишемией миокарда и аритмиями [8, 13, 14]. С клинической точки зрения важно различить обструктивную и не-обструктивную формы ГКМП, потому что стратегическое лечение в значительной степени зависит от наличия или отсутствия симптомов, вызванных обструкцией. Клиническое значение градиента выносящего тракта периодически оспаривалось [15–18], однако проведенные исследования продемонстрировали, что встречается

истинная механическая обструкция выносящего тракта, достоверно влияющая на формирование клинической картины заболевания [13, 14]. Не следует забывать о наличии латентной обструкции, которую можно выявить при проведении стресс-тестов.

На сегодняшний день выделяют пять вариантов течения ГКМП: стабильное, прогрессирующее, фибрилляция предсердий, конечная стадия и внезапная сердечная смерть (ВСС), что указывает на структуру клинических проявлений ГКМП и помогает в выборе тактики ведения пациентов. Под конечной стадией подразумевают особый вариант течения заболевания, характеризующийся снижением глобальной систолической функции миокарда [19]. Его эпидемиологические характеристики были изучены в крупном ретроспективном исследовании [20]. При анализе 1259 больных ГКМП (когорты США и Италии) у 3,5% была выявлена систолическая дисфункция (фракция выброса менее 50% в покое). Клинические характеристики вариантов течения ГКМП представлены в табл. 1, генетические – в табл. 2. Эти данные сформулированы на основании результатов многолетней работы клиники и кафедры госпитальной терапии ПМГМУ им. И.М. Сеченова.

### Подходы к терапии

Стратегические подходы к ведению больных ГКМП определяют

Таблица 1. Клинические характеристики вариантов течения ГКМП

Стабильное	Прогрессирующее	Фибрилляция предсердий	ВСС
Минимальные клинические проявления и позднее их появление	Раннее появление первых клинических симптомов	Позднее появление клинических симптомов	Раннее появление первых клинических симптомов
Ограниченный вариант гипертрофии с наименьшей степенью гипертрофии	Наиболее частое появление ишемии и диастолического варианта ХСН	Повышение массы миокарда ЛЖ, однако менее выраженное, чем при ВСС	Наибольшая степень гипертрофии
Умеренные изменения или отсутствие изменений диастолической функции ЛЖ	Выраженные диастолические нарушения с предсердно-желудочковым отношением $> 1,0$ и нарушения по псевдонормальному типу	Нарушение диастолической функции первого типа, максимальный уровень резистентных к окислению липопротеинов	Максимальными значениями массы миокарда и индекса массы миокарда ЛЖ
Минимальный/нормальный уровень градиента выносящего тракта ЛЖ	Максимальное значение градиента выносящего тракта ЛЖ	Максимальная частота блокад и патологического Q-зубца	Максимально выраженная диастолическая дисфункция с псевдонормальным типом нарушений
Отсутствие патологических зубцов на электрокардиограмме	Наибольшая частота негативного T-зубца	Наличие одного-двух факторов риска ВСС	Наличие двух-трех факторов риска ВСС
Отсутствие факторов риска ВСС	Наличие одного-двух факторов риска ВСС		



Таблица 2. Генетические характеристики вариантов течения ГКМП

Стабильное	Прогрессирующее	Фибрилляция предсердий	ВСС
Ангиотензиноген (AGT), T/C, p = 0,03 Химаза (СМР1), G/G, p = 0,03 Эндотелин 1 (EDN1), G/G, p = 0,001 Рецептор эндотелина типа А (EDNRA), C/T, p = 0,033	Эндотелиальная NO-синтаза (NOS3), T/T, p = 0,03 Эндотелин 1 (EDN1), G/T, p = 0,06 Рецептор эндотелина типа А (EDNRA), T/T, p = 0,046, C/C, p = 0,044 Ангиотензиноген (AGT), C/C, p = 0,03 Тромбоцитарный гликопротеин (ITGB3), T/C, p = 0,057	Химаза (СМР1), A/A, p = 0,08 Эндотелиальная NO-синтаза (NOS3), G/T, p = 0,005	Эндотелиальная NO-синтаза (NOS3), G/G, p = 0,039 Рецептор эндотелина типа А (EDNRA), T/T, p = 0,033 Матриксная металлопротеиназа (ММР3), 6/5, p = 0,014

ся правильной оценкой факторов риска ВСС и прогностических критериев. Еще в начале нового века немецкими учеными была предложена шкала госпитального риска ВСС, основанная на трактовке таких симптомов, как синкопальные состояния, головокружения, синдром стенокардии, развивающихся не только на фоне физической нагрузки, но и после приема даже небольших объемов пищи, что прогностически оценивалось как крайне неблагоприятный фактор наряду с неадекватной реакцией артериального давления, неустойчивой желудочковой тахикардией и желудочковыми нарушениями ритма высокого класса.

Остановившись более подробно на вопросах стратификации риска развития ВСС у больных ГКМП, следует отметить, что данное проявление/осложнение может быть первым и единственным симптомом заболевания. Следовательно, одной из важнейших задач, которые стоят перед клиницистом, является проведение стратификации риска этого серьезного осложнения.

Вторичная профилактика ВСС показана пациентам, которые перенесли документированную ВСС. К доказанным факторам риска ВСС относятся синкопальные состояния, выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ, толщина миокарда  $\geq 30$  мм, пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии, неадекватная реакция артериального давления на физическую нагрузку, перенесенная ВСС у больного в анамнезе или у членов семьи до 40 лет. Основными обсуждаемыми факторами риска являются патологический градиент выходного тракта ЛЖ, степень диастолических наруше-

ний ЛЖ, наличие ишемических изменений и генетических маркеров риска ВСС.

Определены прогностические критерии ГКМП, среди которых следует выделить хроническую сердечную недостаточность (ХСН), фибрилляцию предсердий и тромбоэмболический синдром с преобладанием артериальных тромбозов – развитием прежде всего острого нарушения мозгового кровообращения. Перечисленные критерии существенно ухудшают прогноз и требуют дифференцированного подхода к определению тактики ведения больных ГКМП.

При наличии у пациентов обструктивного варианта ГКМП тактика ведения определяется степенью обструкции выходного отдела левого/правого желудочка. Уровень пикового градиента выносящего тракта ЛЖ  $\geq 50$  мм рт. ст. считается показанием для проведения хирургических и других интервенционных методов лечения.

Подходы к медикаментозной терапии этой группы больных требуют четкой оценки всех вышеперечисленных факторов и грамотной оценки параметров внутрисердечной гемодинамики.

Правильно подобранная терапия позволяет уменьшить степень выраженности клинических проявлений заболевания, улучшить качество жизни больных, обеспечить профилактику осложнений и модифицировать течение заболевания. Следует отметить, что ни в одном из проведенных рандомизированных исследований не удалось доказать, что назначение фармакотерапии больным ГКМП может как-то изменить прогноз заболевания [21].

### Фармакотерапия больных гипертрофической кардиомиопатией...

...с обструкцией выносящего тракта левого желудочка

У больных ГКМП с выраженной обструкцией выносящего тракта ЛЖ даже в отсутствие прогрессирования заболевания было показано увеличение смертности [22, 23]. Поэтому выявление у пациента с ГКМП градиента обструкции выносящего тракта ЛЖ более 30 мм рт. ст. в покое требует назначения медикаментозной терапии, направленной на снижение степени таковой [24]. Фармакологическую коррекцию обструкции выносящего тракта ЛЖ следует также проводить больным с латентной и среднежелудочковой обструкцией [8, 14, 25, 26]. Крайне важно отметить, что препараты, увеличивающие обструкцию выносящего тракта ЛЖ, – периферические вазодилататоры, или препараты с положительным инотропным действием, – не могут быть использованы [27].

Целью терапии является поиск наименьшей эффективной дозы препарата, обеспечивающей минимальный риск развития побочных эффектов. Поэтому терапию любым препаратом начинают с наименьших доз, на титрование которых может уходить достаточно большое количество времени [22, 28]. Для терапии обструктивной формы ГКМП могут применяться бета-блокаторы, дизопирамид и верапамил. Обсуждается также возможность использования и другого антиаритмического препарата из IA класса – цибензолина. Было показано, что лечение цибензолином приводит к снижению градиента обструкции выносящего тракта ЛЖ у больных ГКМП [20, 29–32].



...с диастолической дисфункцией в отсутствие обструкции выносящего тракта левого желудочка

В основе прогрессирования заболевания у пациентов с ГКМП необструктивной формы лежит диастолическая дисфункция. Известно, что развитие диастолической дисфункции может быть обусловлено как нарушением активного расслабления миокарда ЛЖ (ранняя диастола), так и изменением его физических свойств (поздняя диастола) [33]. В мировой практике существуют три основные группы лекарственных средств (антагонисты кальция, бета-блокаторы и дигопирамид), способных повлиять на состояние ранней диастолы у больных ГКМП [34]. Имеется большое количество исследований на животных моделях ГКМП, в которых продемонстрирована возможность фармакологического влияния на степень выраженности гипертрофии миокарда и интерстициального фиброза [35–37].

У больных ГКМП необструктивной формы также нередко используются верапамил и бета-блокаторы. В ряде исследований показано увеличение толерантности к физическим нагрузкам у пациентов, принимавших указанные препараты [38]. В рамках доказательной медицины установлено, что применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с артериальной гипертензией приводит к уменьшению степени выраженности вторичной гипертрофии миокарда. Подтверждением значимости влияния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на формирование гипертрофии миокарда у больных ГКМП может также служить тот факт, что наличие DD-генотипа ангиотензинпревращающего фермента приводит к развитию более выраженной гипертрофии ЛЖ. Поэтому логично предположить, что использование этой группы препаратов может способствовать уменьшению степени выраженности гипертрофии миокарда у пациентов с ГКМП [37, 39–42].

Существует достаточно ограниченное количество исследований, посвященных изучению этой проблемы у больных ГКМП. Так, при исследовании биоптатов миокарда, полученных от 38 больных ГКМП, принимавших верапамил, не было обнаружено какого-либо эффекта указанной терапии на степень выраженности гипертрофии кардиомиоцитов и интерстициального фиброза [43, 44].

В настоящее время изучение влияния препаратов на структуру миокарда у человека сопряжено с большими трудностями, которые в первую очередь обусловлены этическими нормами: оценка динамики патоморфологических изменений возможна только с помощью серийного проведения биопсии миокарда. Основным объектом исследования сейчас являются трансгенные животные, в геном которых введены мутации генов белков саркомера [45, 46].

Интересным открытием стала возможность предотвращения развития гипертрофии миокарда в эксперименте на трансгенных альфа-МНС<sup>403/+</sup> мышах при использовании дилтиазема. Введение дилтиазема коротким курсом в прегипертрофическую фазу (до развития гистологических и морфологических признаков заболевания) приводило к более поздней манифестации заболевания с задержкой появления признаков гипертрофии миокарда и других морфологических изменений, характерных для ГКМП [47].

Влияние других классов препаратов на выраженность гистологических изменений, наблюдающихся при ГКМП, было также широко исследовано на трансгенных животных. Установлено, что применение лозартана сопровождается достоверным уменьшением синтеза трансформирующего ростового фактора бета 1. Этот цитокин вырабатывается в ответ на действие ангиотензина II и является фактором прогрессирования фиброза. Неудивительно, что при приме-

нении лозартана у животных отмечалось достоверное снижение степени выраженности интерстициального фиброза [39]. В другом исследовании продемонстрировано, что использование симвастина у трансгенных кроликов приводило к уменьшению степени выраженности гипертрофии миокарда и интерстициального фиброза [19]. Интересные результаты получены при изучении влияния спиронолактона у трансгенных крыс и кошек. Показано, что применение антагониста альдостерона способствует не только регрессу гипертрофии миокарда и интерстициального фиброза, но и снижению выраженности дезорганизации кардиомиоцитов [35, 36].

К сожалению, до настоящего времени отсутствуют убедительные доказательства эффективности каких-либо лекарственных препаратов, способных уменьшить степень гипертрофии и фиброза миокарда у больных ГКМП. Вероятно, в будущем будут разработаны алгоритмы терапии, направленные на предотвращение развития гипертрофии миокарда у больных ГКМП или ее регресс. Однако в настоящее время обсуждение этой проблемы носит гипотетический характер.

...с ишемией миокарда в отсутствие обструкции выносящего тракта левого желудочка

Ишемия миокарда является одним из важных патофизиологических механизмов прогрессирования ГКМП. Основным препаратом, доказавшим свою эффективность в ее лечении, является верапамил [48, 49].

В проведенных исследованиях установлено, что назначение этого препарата приводит не только к уменьшению количества приступов стенокардии, но и исчезновению преходящих дефектов перфузии миокарда при проведении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии сердца. Так, из 14 больных ГКМП, у которых в момент включения в исследование были выявлены



признаки преходящей ишемии миокарда, при назначении верапамила у 70% было отмечено их исчезновение [50]. Эти результаты были подтверждены и другими работами [51].

... с нарушениями ритма

Наиболее часто наблюдаемыми и имеющими клиническое значение нарушениями ритма являются фибрилляция предсердий и жизнеугрожающие аритмии [52].

*Фибрилляция предсердий.* В настоящее время отсутствуют проспективные исследования, результаты которых позволили бы разработать рекомендации по ведению больных ГКМП с фибрилляцией предсердий. Поэтому современная тактика ведения таких больных в основном строится на стандартных рекомендациях, предложенных для пациентов с фибрилляцией предсердий другой этиологии [53–55].

Однако использование этих рекомендаций должно проводиться с учетом особенностей внутрисердечной и центральной гемодинамики, то есть только при наличии выраженной диастолической дисфункции и обструкции выносящего тракта ЛЖ должны вноситься коррективы в тактику ведения пациентов.

Накопленный клинический опыт свидетельствует, что у больных ГКМП с редкими пароксизмами фибрилляции предсердий необходимо стремиться к максимально быстрому восстановлению синусового ритма. Для этого используются фармакологические или электрические кардиоверсии. При восстановлении синусового ритма пациенты нуждаются в длительной профилактической антиаритмической и антикоагулянтной терапии [56].

В ретроспективном исследовании больных ГКМП с фибрилляцией предсердий продемонстрировано, что применение малых доз амиодарона с целью профилактики пароксизмов фибрилляции предсердий имеет существенные преимущества перед применением бета-блокаторов, дигоксина, верапамила и препаратов IA и C класса [54]. Эффективность и безо-

пасность применения у больных ГКМП антиаритмиков III класса (соталол) не установлены [53, 57, 58].

Пациентам с ГКМП с персистирующей формой фибрилляции предсердий, у которых, как правило, профилактическая антиаритмическая терапия оказывается малоэффективной, показано медикаментозное лечение, направленное на поддержание оптимальной частоты сердечных сокращений – 55–60 ударов в минуту [22, 53, 57, 59]. Это чаще достигается при назначении бета-блокаторов, верапамила, дилтиазема или амиодарона в виде моно- или комбинированной терапии. Применение гликозидов, противопоказанных при обструктивной форме ГКМП, возможно у пациентов без обструкции выносящего тракта ЛЖ и особенно в «конечной стадии» заболевания.

Суточное мониторирование электрокардиограммы позволяет осуществлять адекватный контроль эффективности проводимой терапии. В отношении больных тахикардией, резистентной к медикаментозной терапии, может обсуждаться вопрос о проведении радиочастотной абляции атриоventрикулярного узла с имплантацией постоянного электрокардиостимулятора [53, 54].

Результаты многоцентрового исследования AFFIRM и ряда других исследований свидетельствуют, что выживаемость пациентов с фибрилляцией предсердий и оптимальным контролем частоты сердечных сокращений не отличается от таковой пациентов с синусовым ритмом [60, 61]. Однако подобная закономерность не характерна для больных ГКМП, поскольку установлено, что ежегодная смертность пациентов с фибрилляцией предсердий выше, чем пациентов с синусовым ритмом (3 против 1%) [62].

Учитывая гемодинамические особенности, характерные для больных ГКМП, и плохой прогноз при персистировании фибрилляции предсердий, необходимо всеми до-

ступными средствами стремиться к поддержанию синусового ритма у данной категории пациентов [63].

*Жизнеугрожающие нарушения ритма* у больных ГКМП служат основной причиной ВСС [64].

На начальных этапах изучения ГКМП в качестве профилактики развития ВСС большие надежды возлагались на бета-блокаторы, верапамил и антиаритмические препараты IA класса, такие как прокаинамид и хинидин. Однако ни в одном исследовании не было доказано, что бета-блокаторы или верапамил способны снижать риск ВСС [47].

В настоящее время в качестве средства профилактики развития жизнеугрожающих нарушений ритма можно рассматривать только амиодарон [65]. Однако лишь в одном исследовании (ретроспективном нерандомизированном с историческим контролем), проведенном около 20 лет назад, было показано, что назначение амиодарона приводит к снижению риска ВСС [47]. В дальнейшем ни в одном из исследований подобных результатов получено не было.

На данный момент единственным эффективным способом профилактики жизнеугрожающих нарушений ритма считается имплантация кардиовертера-дефибриллятора [66, 67].

Тем не менее существуют клинические ситуации, когда использование амиодарона становится неизбежным. Так, психологическая незрелость пациентов детского возраста часто становится препятствием для имплантации кардиовертера-дефибриллятора [68]. Кроме того, социально-экономические проблемы также могут быть непреодолимым барьером для проведения этой процедуры. Лечение таких больных амиодароном можно сравнить с терапией отчаяния.

### **Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности у больных гипертрофической кардиомиопатией**

Учитывая диастолический вариант развития ХСН при ГКМП, те-



рапия данного состояния сложна. В настоящее время не существует четко сформулированных рекомендаций по данному вопросу. Согласно рекомендациям ESC (2014) основными препаратами для лечения ХСН у пациентов с необструктивными вариантами ГКМП являются бета-адреноблокаторы, фенилалкиламины. Однако терапия бета-адреноблокаторами и антагонистами кальция не влияет на фиброз миокарда, который считается одной из основных причин развития диастолической ХСН при ГКМП [69].

Учитывая характер нарушений внутрисердечной гемодинамики, для лечения не могут быть использованы периферические вазодилататоры, или препараты с положительным инотропным действием, которые наиболее часто применяются для лечения ХСН при других нозологиях. Особенно трудно подобрать терапию пациентам с obstructивными вариантами ГКМП, когда список необходимых для лечения ХСН препаратов сводится к минимуму. Наиболее часто используется спиронолактон (Верошпирон) с диуретиками, избегая при этом форсированного диуреза, в комплексе с основными фоновыми препаратами: бета-блокаторами, верапамилом, дилтиаземом, Кордароном – по показаниям.

Сегодня для лечения ХСН у пациентов с obstructивными вариантами ГКМП допускается применение препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина. При этом у больных с использованием стресс-тестов должна быть исключена даже латентная обструкция.

Следует отметить, что данная группа препаратов приводит к структурным изменениям артериальной стенки, уменьшению гипертрофии гладкомышечных клеток и ограничению количества избыточного коллагена, то есть уменьшению степени фиброза.

При obstructивных вариантах ГКМП ингибиторы ангиотензин-

превращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина являются препаратами первой линии для лечения ХСН – класс I, уровень доказательности А [70] (28-Д).

Согласно рекомендациям ESC (2014) назначение данных препаратов соответствует IIВ классу, уровню доказательности С [71] (59-Д).

Среди последних работ по оценке внутрисердечной гемодинамики и эффективности лечения ХСН блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с obstructивными вариантами ГКМП следует выделить работу А.Е. Демкиной [72], в которой автор на современном уровне оценивает внутрисердечную гемодинамику у больных ГКМП при ХСН и доказывает целесообразность и безопасность использования периндоприла (Престариума) в сочетании с бета-адреноблокаторами. Так, уже через шесть месяцев терапии наблюдается улучшение диастолической функции ЛЖ, уменьшение степени гипертрофии и клинических симптомов ХСН.

Не следует забывать о профилактике тромбоэмболических осложнений, свойственных ГКМП, проводить которую необходимо по общепризнанным схемам.

Особое место занимает профилактика инфекционного эндокардита, характерного для obstructивных вариантов заболевания и протекающего с наиболее частым поражением митрального клапана. Больные ГКМП имеют среднюю степень риска присоединения инфекционного эндокардита. Рекомендации по профилактическим мероприятиям аналогичны таковым при врожденных и приобретенных пороках сердца.

Представляет интерес возможность применения при ГКМП класса брадикардических селективных ингибиторов If-каналов синусового узла, в частности ивабрадина (Кораксана). Согласно анализу литературы ивабрадин обладает такими свойствами, которые позволяют рассчитывать на до-

стижение клинического эффекта у больных ГКМП. В экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что ивабрадин увеличивает продолжительность диастолы, улучшает заполнение ЛЖ и перфузию миокарда [73–75]. В исследованиях, проведенных у больных со стенокардией напряжения, зафиксирован антиангинальный эффект ивабрадина [76]. Это послужило предпосылкой для проведения ряда исследований по изучению эффективности Кораксана у больных ГКМП.

В работе И.В. Маркеловой (2010) отмечено, что у больных ГКМП отрицательный хронотропный эффект селективного ингибитора If-каналов синусового узла ивабрадина (Кораксана) при физической нагрузке выражен в значительно большей степени, чем в покое, а терапия препаратом сопровождается достоверным повышением толерантности к физической нагрузке и препятствует неадекватному снижению уровня артериального давления при нагрузке [77]. Больным ГКМП с сохраненным синусовым ритмом рекомендуется монотерапия Кораксаном в дозе 7,5 мг два раза в день. Кораксан может быть назначен при непереносимости бета-блокаторов и верапамила и в качестве препарата выбора.

### Заключение

Для правильного выбора медикаментозной терапии ГКМП необходимо ориентироваться на принципы персонализированной и доказательной медицины, то есть следует учитывать формы, вариант течения ГКМП, риск ВСС и характер прогностических критериев. Согласно существующим критериям и показаниям четко определять необходимость/показания к проведению интервенционных и оперативных методов лечения, не откладывая решение этого вопроса, так как при данном заболевании неправильный стратегический выбор может стоить жизни пациенту, привести к ВСС, в том числе у пациентов детского и молодого возраста. ❁



## Литература

1. Richardson P., McKenna W., Bristow M. et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies // *Circulation*. 1996. Vol. 93. № 5. P. 841–842.
2. Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O. et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 58. № 25. P. e212–260.
3. Maron B.J. Hypertrophic cardiomyopathy: an important global disease // *Am. J. Med.* 2004. Vol. 116. № 1. P. 63–65.
4. Zou Y., Song L., Wang Z. et al. Prevalence of idiopathic hypertrophic cardiomyopathy in China: a population-based echocardiographic analysis of 8080 adults // *Am. J. Med.* 2004. Vol. 116. № 1. P. 14–18.
5. Maron B.J., Gardin J.M., Flack J.M. et al. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4111 subjects in the CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in (Young) Adults // *Circulation*. 1995. Vol. 92. № 4. P. 785–789.
6. Maron B.J., Epstein S.E. Hypertrophic cardiomyopathy: a discussion of nomenclature // *Am. J. Cardiol.* 1979. Vol. 43. № 6. P. 1242–1244.
7. Maron M.S., Olivotto I., Zenovich A.G. et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction // *Circulation*. 2006. Vol. 114. № 21. P. 2232–2239.
8. Maron B.J. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review // *JAMA*. 2002. Vol. 287. № 10. P. 1308–1320.
9. Maron B.J., McKenna W.J., Danielson G.K. et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003. Vol. 42. № 9. P. 1687–1713.
10. Maron B.J., Seidman C.E., Ackerman M.J. et al. How should hypertrophic cardiomyopathy be classified?: What's in a name? Dilemmas in nomenclature characterizing hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular hypertrophy // *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2009. Vol. 2. № 1. P. 81–85.
11. Maron B.J., Yeates L., Semsarian C. Clinical challenges of genotype positive (+)-phenotype negative (-) family members in hypertrophic cardiomyopathy // *Am. J. Cardiol.* 2011. Vol. 107. № 4. P. 604–608.
12. Maron B.J., Semsarian C. Emergence of gene mutation carriers and the expanding disease spectrum of hypertrophic cardiomyopathy // *Eur. Heart J.* 2010. Vol. 31. № 13. P. 1551–1553.
13. Wigle E.D., Sasson Z., Henderson M.A. et al. Hypertrophic cardiomyopathy. The importance of the site and the extent of hypertrophy. A review // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 1985. Vol. 28. № 1. P. 1–83.
14. Wigle E.D., Rakowski H., Kimball B.P., Williams W.G. Hypertrophic cardiomyopathy. Clinical spectrum and treatment // *Circulation*. 1995. Vol. 92. № 7. P. 1680–1692.
15. Criley J.M., Siegel R.J. Has 'obstruction' hindered our understanding of hypertrophic cardiomyopathy? // *Circulation*. 1985. Vol. 72. № 6. P. 1148–1154.
16. Maron B.J., McKenna W.J., Danielson G.K. et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines // *Eur. Heart J.* 2003. Vol. 24. № 21. P. 1965–1991.
17. Criley J.M., Siegel R.J. Obstruction is unimportant in the pathophysiology of hypertrophic cardiomyopathy // *Postgrad. Med. J.* 1986. Vol. 62. № 728. P. 515–529.
18. Maron B.J., Maron M.S., Wigle E.D., Braunwald E. The 50-year history, controversy, and clinical implications of left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy from idiopathic hypertrophic subaortic stenosis to hypertrophic cardiomyopathy: from idiopathic hypertrophic subaortic stenosis to hypertrophic cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. Vol. 54. № 3. P. 191–200.
19. Bauersachs J., Störk S., Kung M. et al. HMG CoA reductase inhibition and left ventricular mass in hypertrophic cardiomyopathy: a randomized placebo-controlled pilot study // *Eur. J. Clin. Invest.* 2007. Vol. 37. № 11. P. 852–859.
20. Hamada M., Shigematsu Y., Inaba S. et al. Antiarrhythmic drug cibenzoline attenuates left ventricular pressure gradient and improves transmitral Doppler flow pattern in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy caused by midventricular obstruction // *Circ. J.* 2005. Vol. 69. № 8. P. 940–945.
21. Coats C.J., Elliott P.M. Current management of hypertrophic cardiomyopathy // *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.* 2008. Vol. 10. № 6. P. 496–504.
22. Maron M.S., Olivotto I., Betocchi S. et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 348. № 4. P. 295–303.
23. Ommen S.R., Shah P.M., Tajik A.J. Left ventricular outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy: past, present and future // *Heart*. 2008. Vol. 94. № 10. P. 1276–1281.
24. De Gregorio C. Refined echocardiographic assessment and contemporary medical treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy // *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets*. 2007. Vol. 7. № 3. P. 174–187.
25. Cecchi F., Olivotto I., Nistri S. et al. Midventricular obstruction and clinical decision-making in obstructive hypertrophic cardiomyopathy // *Herz*. 2006. Vol. 31. № 9. P. 871–876.
26. Spirito P., Seidman C.E., McKenna W.J., Maron B.J. The management of hypertrophic cardiomyopathy // *N. Engl. J. Med.* 1997. Vol. 336. № 11. P. 775–785.



27. Pérez-Cimarra C., Font C., Gredilla E., Gilsanz F. Adverse effects of inotropic drugs in hypertrophic cardiomyopathy // *Rev. Esp. Anestesiología y Reanimación*. 2007. Vol. 54. № 7. P. 453–454.
28. Borja J., Izquierdo I., Guindo J. Hypertrophic cardiomyopathy. Combination of beta blockers and verapamil may be risky // *BMJ*. 2006. Vol. 333. № 7558. P. 97.
29. Hamada M., Aono J., Ikeda S. et al. Effect of intravenous administration of cibenzoline on left ventricular diastolic pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy: its relationship to transmitral Doppler flow profiles // *Circ. J.* 2007. Vol. 71. № 10. P. 1540–1545.
30. Hamada M., Shigematsu Y., Ikeda S. et al. Class Ia antiarrhythmic drug cibenzoline: a new approach to the medical treatment of hypertrophic obstructive cardiomyopathy // *Circulation*. 1997. Vol. 96. № 5. P. 1520–1524.
31. Ozaki K., Sakuma I., Mitsuuma K. et al. Effect of cibenzoline and atenolol administration on dynamic left ventricular obstruction due to sigmoid-shaped septum // *Circ. J.* 2008. Vol. 72. № 12. P. 2087–2091.
32. Sekine T., Daimon M., Hasegawa R. et al. Cibenzoline improves coronary flow velocity reserve in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy // *Heart Vessels*. 2006. Vol. 21. № 6. P. 350–355.
33. Bonow R.O. Left ventricular diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy // *Herz*. 1991. Vol. 16. № 1. P. 13–21.
34. Gwathmey J.K., Warren S.E., Briggs G.M. et al. Diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. Effect on active force generation during systole // *J. Clin. Invest.* 1991. Vol. 87. № 3. P. 1023–1031.
35. De Resende M.M., Krieger A.J., Greene A.S. Combined effects of low-dose spironolactone and captopril therapy in a rat model of genetic hypertrophic cardiomyopathy // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2006. Vol. 48. № 6. P. 265–273.
36. MacDonald K.A., Kittleson M.D., Kass P.H., White S.D. Effect of spironolactone on diastolic function and left ventricular mass in Maine Coon cats with familial hypertrophic cardiomyopathy // *J. Vet. Intern. Med.* 2008. Vol. 22. № 2. P. 335–341.
37. MacDonald K.A., Kittleson M.D., Larson R.F. et al. The effect of ramipril on left ventricular mass, myocardial fibrosis, diastolic function, and plasma neurohormones in Maine Coon cats with familial hypertrophic cardiomyopathy without heart failure // *J. Vet. Intern. Med.* 2006. Vol. 20. № 5. P. 1093–1105.
38. Isobe M., Kashida M., Isshiki T. et al. Effects of beta-blockers and Ca antagonists on diastolic function of the hypertrophied left ventricle: an echocardiographic study // *J. Cardiol.* 1982. Vol. 12. № 4. P. 939–952.
39. Araujo A.Q., Arteaga E., Ianni B.M. et al. Effect of Losartan on left ventricular diastolic function in transgenic mice with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy // *Am. J. Cardiol.* 2005. Vol. 96. № 11. P. 1563–1567.
40. Penicka M., Gregor P., Kerekes R. et al. The effects of candesartan on left ventricular hypertrophy and function in non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a pilot, randomized study // *J. Mol. Diagn.* 2009. Vol. 11. № 1. P. 35–41.
41. Sherrod M.V. Pathophysiology and treatment of hypertrophic cardiomyopathy // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2006. Vol. 49. № 2. P. 123–151.
42. Yamazaki T., Suzuki J., Shimamoto R. et al. A new therapeutic strategy for hypertrophic nonobstructive cardiomyopathy in humans. A randomized and prospective study with an Angiotensin II receptor blocker // *Int. Heart J.* 2007. Vol. 48. № 6. P. 715–724.
43. Curtius J.M., Stoecker J., Loesse B. et al. Changes of the degree of hypertrophy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy under medical and surgical treatment // *Cardiology*. 1989. Vol. 76. № 4. P. 255–263.
44. Kunkel B., Schneider M., Eisenmenger A. et al. Myocardial biopsy in patients with hypertrophic cardiomyopathy: correlations between morphologic and clinical parameters and development of myocardial hypertrophy under medical therapy // *Z. Kardiol.* 1987. Vol. 76. Suppl. 3. P. 33–38.
45. Jacobshagen C., Grüber M., Teucher N. et al. Celecoxib modulates hypertrophic signalling and prevents load-induced cardiac dysfunction // *Eur. J. Heart Fail.* 2008. Vol. 10. № 4. P. 334–342.
46. Westermann D., Knollmann B.C., Steendijk P. et al. Diltiazem treatment prevents diastolic heart failure in mice with familial hypertrophic cardiomyopathy // *Eur. J. Heart Fail.* 2006. Vol. 8. № 2. P. 115–121.
47. Melacini P., Maron B.J., Bobbo F. et al. Evidence that pharmacological strategies lack efficacy for the prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy // *Heart*. 2007. Vol. 93. № 6. P. 708–710.
48. Dimitrow P.P., Krzanowski M., Nizankowski R. et al. Comparison of the effect of verapamil and propranolol on response of coronary vasomotion to cold pressor test in symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2000. Vol. 14. № 6. P. 643–650.
49. Singh B.N. An overview of slow channel blocking drugs: pharmacological basis for therapeutic applications // *Cardiology*. 1982. Vol. 69. Suppl. P. 2–25.
50. Udelson J.E., Bonow R.O., O'Gara P.T. et al. Verapamil prevents silent myocardial perfusion abnormalities during exercise in asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation*. 1989. Vol. 79. № 5. P. 1052–1060.
51. Taniguchi Y., Sugihara H., Ohtsuki K. et al. Effect of verapamil on myocardial ischemia in patients with hypertrophic cardiomyopathy: evaluation by exercise thallium-201 SPECT // *J. Cardiol.* 1994. Vol. 24. № 1. P. 45–51.
52. Spirito P., Autore C. Management of hypertrophic cardiomyopathy // *BMJ*. 2006. Vol. 332. № 7552. P. 1251–1255.
53. Falk R.H. Atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. № 14. P. 1067–1078.
54. Fuster V., Ryden L.E., Asinger R.W. et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for practice guidelines and policy conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation) Developed in Collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology // *Circulation*. 2003. Vol. 104. № 14. P. 2118–2150.
55. Schlepper M. Identification of patients with atrial fibrillation at risk for thromboembolism // *Atrial Fibrillation*.



- Mechanisms and Therapeutic Strategies / eds. S.B. Olsson, M.A. Allessie, R.W.F. Campbell. 1994. P. 15–24.
56. Allen Lapointe N.M., Sun J.L., Kaplan S. et al. Rhythm versus rate control in the contemporary management of atrial fibrillation in-hospital // *Am. J. Cardiol.* 2008. Vol. 101. № 8. P. 1134–1141.
  57. Prystowski E.N. Management of atrial fibrillation: therapeutic options and clinical decisions // *Am. J. Cardiol.* 2000. Vol. 85. № 10A. P. 3D–11D.
  58. Reiffel J.A. Drug choices in the treatment of atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.* 2000. Vol. 85. № 10A. P. 12D–19D.
  59. Ozcan C., Jahangir A., Friedman P.A. et al. Long-term survival after ablation of the atrioventricular node and implantation of a permanent pacemaker in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. № 14. P. 1043–1051.
  60. Saxonhouse S.J., Curtis A.B. Risks and benefits of rate control versus maintenance of sinus rhythm // *Am. J. Cardiol.* 2003. Vol. 91. № 6A. P. 27D–32D.
  61. Wyse D.G., Waldo A.L., DiMarco J.P. et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347. № 23. P. 1825–1833.
  62. Olivetto I., Cecchi F., Casey S.A. et al. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy // *Circulation.* 2001. Vol. 104. № 21. P. 2517–2524.
  63. Sung R.J. Facilitating electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation by antiarrhythmic drugs: update on clinical trial results // *Card. Electrophysiol. Rev.* 2003. Vol. 7. № 3. P. 300–303.
  64. Maron B.J. Hypertrophic cardiomyopathy // *Lancet.* 1997. Vol. 350. № 9071. P. 127–133.
  65. Vassallo P., Trohman R.G. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications // *JAMA.* 2007. Vol. 298. № 11. P. 1312–1322.
  66. Maron B.J., Spirito P. Implantable defibrillators and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2008. Vol. 19. № 10. P. 1118–1126.
  67. Sherrid M.V., Daubert J.P. Risks and challenges of implantable cardioverter-defibrillators in young adults // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2008. Vol. 51. № 3. P. 237–263.
  68. Seggewiss H., Rigopoulos A. Management of hypertrophic cardiomyopathy in children // *Paediatr. Drugs.* 2003. Vol. 5. № 10. P. 663–672.
  69. Maron B.J., Braunwald E. Evolution of hypertrophic cardiomyopathy to a contemporary treatable disease // *Circulation.* 2012. Vol. 126. № 13. P. 1640–1644.
  70. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Коромеев А.В. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН // Журнал «Сердечная недостаточность». 2013. Т. 81. № 7. С. 379–472.
  71. Elliott P.M., Anastakis A., Borger M.A. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35. № 39. P. 2733–2779.
  72. Демкина А.Е. Хроническая сердечная недостаточность у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. Эффекты лечения блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы: дис. ... докт. мед. наук. М., 2015.
  73. Colin P., Ghaleh B., Hittinger L. et al. Differential effects of heart rate reduction and beta-blockade on left ventricular relaxation during exercise // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002. Vol. 282. № 2. P. H672–H679.
  74. Colin P., Ghaleh B., Monnet X. et al. Effect of graded heart rate reduction with ivabradine on myocardial oxygen consumption and diastolic time in exercising dogs // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004. Vol. 308. № 1. P. 236–240.
  75. DiFrancesco D., Camm J.A. Heart rate lowering by specific and selective I(f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease // *Drugs.* 2004. Vol. 64. № 16. P. 1757–1765.
  76. Borer J.S., Fox K., Jaillon P. et al. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I(f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial // *Circulation.* 2003. Vol. 107. № 6. P. 817–823.
  77. Маркелова И.В. Сравнительное изучение эффективности кораксана и ателолола у больных гипертрофической кардиомиопатией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.

### Hypertrophic Cardiomyopathy: Forms and Course, Approaches to Medical Therapy

Yu.N. Belenkov<sup>1</sup>, Ye.V. Privalova<sup>1</sup>, V.Yu. Kaplunova<sup>2</sup>, I.S. Chekneva<sup>1</sup>, G.A. Shchakaryants<sup>1</sup>, M.V. Kozhevnikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

<sup>2</sup> Research Department of Metabolic Syndrome at the Research Center of the First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

Contact person: Vera Yuryevna Kaplunova, lizunario@rambler.ru

*Hypertrophic cardiomyopathy (HTCM) still retains its relevance given its prevalence (1:500) and risk of sudden cardiac death (SCD) in young working age persons. In connection with this, a search for additional clinical, instrumental and genetic markers, environmental factors able to influence development of clinical variant of HTCM, SCD risk and general prognosis is of great interest. Moreover, molecular and genetic characteristics of the disease require further investigation. A unified nomenclature on various variants and forms of HTCM is necessary to formulate management of patients and assess results from multi-center studies.*

**Key words:** hypertrophic cardiomyopathy, variants of disease course, prognosis, medical therapy



Международная ассоциация  
хирургов, гастроэнтерологов  
и онкологов (IASGO)

**«ДОСТИЖЕНИЯ СОВРЕМЕННОЙ  
ГЕПАТОПАНКРЕАТОБИЛИАРНОЙ  
ХИРУРГИИ, ХИРУРГИИ  
ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА  
И ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ»**

**23-24 сентября 2016 года  
МОСКВА, РОССИЯ**



Центральный дом ученых РАН,  
ул. Пречистенка, 16

Программа конгресса посвящена проблемам хирургии печени, желчных протоков и поджелудочной железы, других органов пищеварительного тракта, а также их трансплантации.

Лучшие специалисты из ведущих медицинских центров мира представят свой уникальный опыт по следующим направлениям:

- хирургическое и комбинированное лечение злокачественных опухолей печени;
- современные стратегии при опухолях поджелудочной железы;
- проблемы лечения опухолей пищеварительного тракта;
- острый и хронический панкреатит;
- минимально инвазивные и роботические технологии в хирургии органов брюшной полости и забрюшинного пространства;
- вопросы трансплантации печени, поджелудочной железы и островковых клеток;
- современные рекомендации по ведению пациентов с хирургической патологией органов брюшной полости;
- послеоперационные и септические осложнения после обширных операций на органах брюшной полости и методы их коррекции.

Участники конгресса имеют уникальную возможность стать полноценным членом Всемирной ассоциации IASGO на льготных условиях и получить годовую подписку на ведущее мировое издание – официальный журнал IASGO Digestive Surgery и множество других преимуществ.

За участие в мероприятии специалистам будут начисляться баллы Российского общества хирургов.

Подробная информация о конгрессе  
на <http://iasgo-congress.ru/>

По вопросам регистрации, приема тезисов и технической поддержки обращаться  
по тел. +7 (495) 646 01 55, доб. 146 e-mail: [afedosova@ctogroup.ru](mailto:afedosova@ctogroup.ru) [www.iasgo-congress.ru](http://www.iasgo-congress.ru)



**29–30 ноября 2016 года состоится XV ассамблея «Здоровье Москвы».**  
**Местом проведения форума станет Международный выставочный центр «Крокус Экспо», Москва**

### Организаторы

Правительство Москвы  
Департамент здравоохранения города Москвы  
НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента  
здравоохранения города Москвы

### Целевая аудитория

Главные врачи, организаторы здравоохранения, директора НИИ, заведующие отделениями, научные сотрудники, врачи и специалисты следующих направлений: терапия, кардиология, эндокринология, гастроэнтерология, неврология, ревматология, пульмонология, нефрология, инфекционные болезни, педиатрия, неонатология, хирургия, акушерство и гинекология, урология, травматология и ортопедия, нейрохирургия, анестезиология и реаниматология, оториноларингология, офтальмология, стоматология, онкология, дерматовенерология, психиатрия и психотерапия, фтизиатрия и аллергология, гематология и трансфузиология, наркология, фармакология, репродуктология, гериатрия, комбустиология, рентгенология и радиология, реабилитология, лабораторные исследования, колопроктология и др.

### Основные направления научной программы

- Модернизация сферы здравоохранения и фармацевтической отрасли в России
- Совершенствование системы обязательного медицинского страхования и ее законодательные изменения в 2016 году
- Специализированная медицинская помощь
- Интеграция программ модернизации и оптимизации структуры современных ЛПУ
- Современные модели непрерывного медицинского образования в России
- Юридические и правовые аспекты деятельности врача и медицинского персонала
- Научно-практическая деятельность специалистов
- Профилактика, диагностика, лечение и реабилитация различных заболеваний и пр.

### Выставка

В рамках ассамблеи будет организована выставка современных достижений в области разработки и производства лекарственных средств, медицинских технологий и оборудования, расходных материалов, имеющих опыт успешного использования и применения на практике в лечебно-профилактических учреждениях города Москвы. В рамках ассамблеи будет представлена новейшая медицинская литература и информация.

### Доклады и тезисы

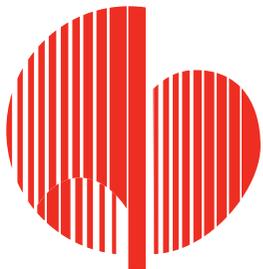
Специалисты, чья научно-практическая деятельность соответствует тематике ассамблеи, могут опубликовать тезисы своих работ в сборнике материалов. Поданные работы могут быть заявлены к устному докладу. Тезисы принимаются **до 15 сентября 2016 г.**

#### Секретариат ассамблеи:

тел.: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70,  
e-mail: [info@moscowhealth.ru](mailto:info@moscowhealth.ru)  
Подробнее о мероприятии: [www.moscowhealth.ru](http://www.moscowhealth.ru)



**Конгресс-оператор:**  
ООО «КСТ Интерфорум»



Министерство здравоохранения Российской Федерации  
ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс  
Министерства здравоохранения РФ

Российское медицинское общество по артериальной гипертонии  
Российское научное общество по изучению легочной гипертензии



IV ВСЕРОССИЙСКИЙ  
КОНГРЕСС

# ЛЁГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Тезисы принимаются  
до 1 октября 2016 г.

МОСКВА • 15-16 декабря 2016 г.

# Эгипрес®

амлодипин + рамирип

 Двойная  
уверенность



Lázár  
© 2014 EGIS  
László Papp  
László Papp  
László Papp



08 2014

Реклама

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭГИПРЕС® (амлодипин + рамирип)  
Форма выпуска. По 30 капсул в упаковке, содержащих амлодипина безилат+рамирип 5+5 мг, 5+10 мг, 10+5 мг, 10+10 мг, соответственно. Показания к применению. Артериальная гипертензия. Способ применения и дозы. По 1 калс. 1 р./сут. Противопоказания. Артериальная гипотензия, острый инфаркт миокарда, дактиленсированная ХСН, стеноз клапанов сердца и обструктивные кардиомиопатии, стеноз почечных артерий, ангионевротический отек в анамнезе, тяжелая почечная недостаточность (СКФ<20 мл/мин), беременность, лактация; детский возраст. С осторожностью применять при любом риске гипотензии, тяжелой ХСН, гиперкалиемии, гипонатриемии, единственной почке. Побочные эффекты. Отеки лодыжек и стоп, сердцебиение, гипотензия (в т.ч. ортостатическая), ощущение жара, утомляемость, сонливость, головокружение, головная боль, диспепсия, сухой кашель, кожная сыпь, миалгия, гиперкалиемия. Рег. номер. ЛП-002402 от 18.03.2014. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

ЗАО «Фармацевтический завод «ЭГИС» (Венгрия).  
Представительство в России: г. Москва, 121108, ул. Ивана Франко, 8.  
Тел: (495) 383-39-66, факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ