

# Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия

В кардиологии и ангиологии

**№3**  
сентябрь 2010


Бета-адреноблокаторы  
в клинической практике

Программа наблюдения ПРОГНОЗ  
у пациентов с артериальной гипертонией

Практическое значение результатов  
исследования ACCOMPLISH

Тема номера:

**ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК  
И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК**



**КРЕСТОР®**  
розувастатин  
Мелодия чистых сосудов!

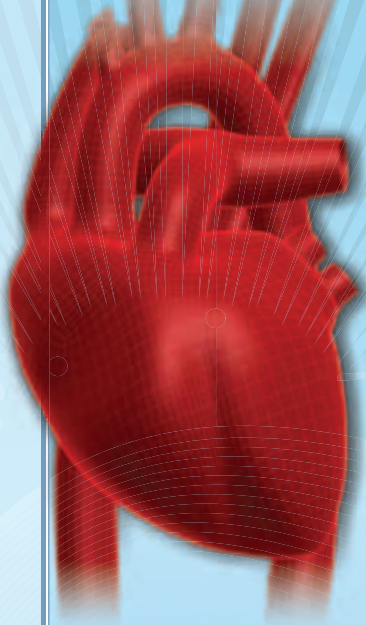
Дислипидемия  
Ишемическая болезнь сердца

- КРЕСТОР замедляет прогрессирование атеросклероза<sup>1</sup>
- КРЕСТОР уже в стартовой дозе 10 мг снижает ХС ЛПНП в два раза, в отличие от аторвастатина и симвастатина<sup>2</sup>
- КРЕСТОР сбалансированно влияет на все параметры липидного спектра<sup>3</sup>
- КРЕСТОР изучается в международной программе клинических исследований GALAXY, включающей более 60 000 пациентов<sup>4</sup>
- КРЕСТОР хорошо переносится и сочетается с большинством препаратов<sup>5</sup>

**КРЕСТОР — товарная марка AstraZeneca group. Лицензировано Shionogi&Co Ltd, Osaka, Japan.**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Крестор. 2. Jones P et al. Am J Cardiol 2003; 92:152-160. 3. Schuster H et al. Am Heart J 2004; 147: 705-12. 4. Schuster H, Jonathan C Fox, Expert Opin. Pharmacother. 2004; 5(5):1187-1200. 5. Shepherd J, Cardiology 2007;107:433-443.

Министерство здравоохранения и социального развития Самарской области  
Самарский государственный медицинский университет  
Всероссийское научное общество кардиологов  
Самарское областное научное общество терапевтов (секция кардиологов)



III СЪЕЗД КАРДИОЛОГОВ  
ПРИВОЛЖСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА  
**«Кардиология ПФО:  
ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ»**

**24-26 ноября 2010 года**

Самара, ул. Гагарина, 18, учебный корпус СамГМУ

**ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАБОТЫ СЪЕЗДА:**

- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистой патологии, распространенность факторов риска хронических неинфекционных заболеваний
- Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Новые подходы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений
- Современные аспекты лечения сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений
- Интервенционная кардиология
- Высокотехнологичная медицинская помощь в кардиологии
- Детская кардиология и кардиохирургия
- Санаторно-курортная реабилитация больных с сердечно-сосудистой патологией
- Совершенствование организации кардиологической службы в первичном звене здравоохранения
- Взаимодействие кардиологов и врачей других специальностей (неврологи, эндокринологи, пульмонологи и др.)

В период проведения Съезда будет работать выставочная экспозиция медицинского оборудования, техники, услуг, лекарственных средств, новых технологий в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

**В рамках Съезда планируется проведение Конкурса молодых ученых.**

**Заявки на выступление следует направлять ответственному секретарю Съезда**

**д.м.н. Дуплякову Дмитрию Викторовичу** по электронной почте [Samara.cardio2010@yandex.ru](mailto:Samara.cardio2010@yandex.ru).

Тел. +7 (846) 373-70-69. Заявки принимаются до 1 сентября 2010 года.

**За дополнительной информацией по организационным вопросам обращаться в компанию «Медфорум»:**

Тел./факс +7 (495) 234-07-34 доб. 1268; e-mail: [smed@webmed.ru](mailto:smed@webmed.ru)

Менеджер по организации конференций Сергей Ивлиев

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



### Здравоохранение сегодня:

государственная политика, экономика, менеджмент в области кардиологии и ангиологии

#### ФАРМАКОЭКОНОМИКА

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

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

Клиническая эффективность лечения: компромисс между качеством и стоимостью

Фармакоэкономический анализ в терапии различных заболеваний

#### ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Стандартизация и качество медицинской помощи

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

Эффективность и безопасность лекарственных средств

Клинические и эпидемиологические исследования

#### НЕПРЕРЫВНОЕ ОБРАЗОВАНИЕ ВРАЧЕЙ

Медицинская кафедра: инновации, технологии, методики

Практические школы и лекции для лечащих врачей

Симпозиум по проблеме

Обзоры, рефераты, дайджесты, зарубежный опыт

#### ФОРУМ (Календарь медицинских мероприятий)

Медицинские специализированные мероприятия

Международные проекты, исследования.

Зарубежные новости медицины и фармации

#### СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ БИЗНЕСА

Социально-значимые заболевания (статистика, прогнозы, эпидемиология)

Валеология и профилактика заболеваний (социальная реклама)

Адресная помощь социально-незащищенным и декретированным группам населения

Формирование новой социальной потребности в здоровом образе жизни

#### КОМПАНИИ И ИХ ПРОДУКЦИЯ

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

### Основные рубрики журнала ЭФ

Здравоохранение сегодня  
Фармакоэкономика  
Эффективная фармакотерапия  
Доказательная медицина  
Качественная клиническая практика

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

### СИСТЕМА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИЗДАНИЯ (14000 экз.)

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

На журнал можно подписаться в редакции, направив заявку по e-mail: [podpiska@webmed.ru](mailto:podpiska@webmed.ru)

### Специализированное распространение

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

### ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЖУРНАЛА

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

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

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

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

Легочное сердце, тромбоз легочной артерии, легочная гипертензия. Эндокардиты, миокардиты, перикардиты Кардиомиопатии: дилатационная, гипертрофическая, констриктивная.

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

Хроническая сердечная недостаточность, острая левожелудочковая недостаточность.

Нарушение липидного обмена, семейная гиперлипидемия.

Врожденные и приобретенные пороки сердца.

Современные перспективы хирургических технологий в кардиологии.

Детская кардиология.

Опухоли сердца.

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

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

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

Медицинская техника в кардиологии и ангиологии.



# Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я Фармакотерапия

## В кардиологии и ангиологии

### Редакция журнала

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

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

выпускающие редакторы **В. Павлова,**  
**Я. Соловьева**

арт-директор **Д. Иллин**

дизайнер **Г. Шингарев**

корректор **В. Монакова**

набор **Е. Виноградова**

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

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

### Редакционный совет

**Ж.Д. Кобалава,**  
научный редактор журнала

**Г.П. Арутюнов**

**С.А. Бойцов**

**С.П. Голицин**

**П.Я. Довгалевский**

**В.С. Задионченко**

**Д.А. Затейщиков**

**Р.С. Карпов**

**А.И. Мартынов**

**В.Б. Мычка**

**О.Д. Остроумова**

**Р.И. Стрюк**

**А.Л. Сыркин**

**В.И. Подзолков**

**С.В. Шалаев**

**Е.В. Шляхто**

**И.С. Явелов**

### контактная информация

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

Тираж 14000 экз.

Перепечатка материалов разрешается  
только с письменного разрешения редакции

Свидетельство о регистрации средства массовой информации  
N 106-770511 от 08.09.2005 г.

№3 сентябрь 2010

### СОДЕРЖАНИЕ

Медицинские новости	4
<b>тема номера: состояние почек и сердечно-сосудистый риск</b>	
<b>Ж.Д. Кобалава, М.А. Ефремовцева, С.В. Виллевалде</b> Хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистый риск	8
<b>М.А. Ефремовцева, Т.А. Казанцева, Л.Г. Александрия, Ж.Д. Кобалава</b> Хроническая сердечная недостаточность и функциональное состояние почек	16
<b>С.В. Виллевалде, Е.А. Тюхменев, Ж.Д. Кобалава</b> Значение оценки функционального состояния почек для реклассификации больных неосложненной артериальной гипертонией по сердечно-сосудистому риску	20
<b>А.С. Клименко, М.А. Воробьева, С.В. Виллевалде, Ж.Д. Кобалава</b> Применение диуретиков при хронической болезни почек	26
<b>Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, С.В. Виллевалде, Е.А. Троицкая</b> Принципы безопасной терапии блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы пациентов с хронической болезнью почек	32
<b>М.А. Ефремовцева, Т.А. Казанцева, Л.Г. Александрия, Т.Б. Дмитрива, В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава</b> Коррекция анемии препаратами железа у пациентов с кардиоренальным анемическим синдромом	38
<b>лечение больных высокого сердечно-сосудистого риска</b>	
<b>Т.В. Павлова, Д.В. Дупляков</b> Снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний – возможности терапии телмисартаном	42
<b>клинические исследования</b>	
<b>Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская</b> Практическое значение результатов исследования ACCOMPLISH	48
<b>клиническая эффективность</b>	
<b>М.Г. Бубнова, Р.Г. Оганов</b> Программа наблюдения ПРОГНОЗ у пациентов с артериальной гипертонией и дополнительными факторами риска мозгового инсульта в клинической практике	52
<b>лекции для врачей</b>	
<b>Д.В. Небиеридзе, А.С. Сафарян, В.Д. Саргсян, Г.Р. Кулиева</b> Бета-адреноблокаторы в клинической практике: все ли они одинаковы?	60
<b>опыт регионов</b>	
«Все достижения мировой кардиологии представлены в Новосибирске» Интервью с главным кардиологом управления здравоохранения администрации Новосибирской области <b>Н.Г. Мезенцевой</b>	68

## Низкий рост в полтора раза увеличивает риск болезней сердца

**К** таким выводам пришли исследователи из Университета Тампере (Финляндия) в результате изучения данных о более чем 3 миллионах пациентов обоих полов. Для своей работы финские ученые отобрали 52 наиболее полных и масштабных исследования, в которых были задействованы более 3 миллионов мужчин и женщин. Учитывая то, что отношение между ростом и риском болезней сердца в работах описывалось по-разному, ученые решили по-новому сопоставить данные наиболее низких и наиболее рослых участников исследований. К низкорослым были отнесены мужчины ростом до 165,4 см и женщины ростом до 153 см. В группу с высоким ростом попали мужчины выше 177,5 см и женщины выше 166,4 см.

По данным исследователей, для низкорослых участников обоих полов риск сердечно-сосудистых заболеваний и ишемической болезни сердца, а также

риск смерти от этих причин был выше приблизительно в полтора раза по сравнению с высокими мужчинами и женщинами. Для низких мужчин риск сердечно-сосудистых заболеваний был выше на 37%, для женщин – на 55%. Причины выявленного соотношения по-прежнему не ясны.

Как отмечает ведущий автор исследования Туула Пааянен, подверженность низкорослых людей болезням сердца может быть связана с недостаточным питанием или перенесенными в детстве инфекционными заболеваниями. В то же время имеются данные, которые свидетельствуют о том, что склонность к сердечно-сосудистым заболеваниям в значительной мере связана с наследственностью, а не с факторами среды. Проверить эти и другие гипотезы финские ученые намерены в ходе новых исследований.

Источник: Medportal.ru

## Чай и кофе защищают от болезней сердца

**У**потребляя несколько чашек чая и кофе в день, можно предотвратить развитие сердечных заболеваний, свидетельствует исследование, проведенное голландскими учеными. Эксперты основывают свои выводы на данных, полученных от 40 тыс. человек, их наблюдения продолжались в течение 13 лет. Эксперты говорят, что самые полезные соединения, содержащиеся в чае, – это антиоксиданты-полифенолы. По некоторым данным, добавление молока в чай сводит на нет их положительный эффект, однако часть ученых эти сведения не подтверждает.

«Результаты исследования обрадуют любителей чая и кофе, – говорит один из авторов работы, профессор Ивонна ван дер Шоув. – По всей видимости, эти напитки полезны для сердца и не повышают риск смерти от других болезней».

«Однако стоит помнить, что самое важное для поддержания хорошей работы сердца – это здоровый образ жизни, – продолжает эксперт. – Скажем, сигарета, сопровождающая чашку кофе, сводит на нет всю пользу. А если постоянно пить чай, часами сидя перед телевизором без всякой физической нагрузки, – вряд ли это принесет какую-то пользу сердцу».

Источник: Bbc.co.uk

## Углеводы могут нанести больший вред сердцу, чем насыщенные жиры

**К** такому выводу пришли датские ученые из университетской больницы города Орхус. Исследование, в котором участвовали 53 тыс. датчан, показало, что изменение жирового режима питания на углеводный приводит к увеличению риска появления тромбов в крови на 33%. Наоборот, замена белого хлеба цельными пшеничными или ржаными зёрнами значительно снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний.

«Чрезвычайно важно уделять внимание качеству потребляемых углеводов и жиров, – отмечает один из исследователей – Марианна Уре Якобсен. – До настоящего времени было принято опасаться жирных продуктов, тогда как роли углеводов придавали небольшое значение».

Датских ученых поддержал профессор Гарвардского университета Фрэнк Хью, который считает необходимым пересмотреть принятую на Западе точку зрения, согласно которой следует потреблять меньше насыщенных жиров и больше углеводов. «В рационе западных стран, – напоминает он в статье, опубликованной в *American Journal of Clinical Nutrition*, – преобладают переработанные углеводы, которые содержатся в белом хлебе, пицце, рисе и сахаре». Однако ни насыщенные жиры, ни легко усваиваемые переработанные углеводы, в конечном счете, не способствуют предотвращению сердечно-сосудистых заболеваний, хотя последние, по его словам, наносят меньше вреда метаболизму, чем насыщенные жиры.

Источник: Ami-tass.ru

## Фолиевая кислота и витамин B<sub>6</sub> понижают сердечно-сосудистый риск

**Д**иетическое потребление фолиевой кислоты и витамина B<sub>6</sub> уменьшают риск смертности от инсульта и любого сердечно-сосудистого заболевания у женщин и могут уменьшить риск сердечной недостаточности у мужчин, согласно исследованию, проведенному в Японии. О результатах сообщили в онлайн-выпуске «Stroke» доктор Ренже Суи (Graduate School of Medicine at Osaka University in Osaka, Japan) и коллеги. Были проанализированы данные 23119 мужчин и 35611 женщин (в возрасте 40-79 лет). За средний период наблюдения 14 лет 986 участников умерли от инсульта, 424 умерли от ишемической болезни сердца и 2087 умерли от любого сердечно-сосудистого заболевания. Потребление участниками фолиевой кислоты, витамина B<sub>6</sub> и витамина B<sub>12</sub> было классифицировано по квинтилям. Сравнивая самые низкие против

самых высоких квинтилей для каждого питательного вещества, авторы обнаружили, что более высокое потребление фолиевой кислоты и витамина B<sub>6</sub> ассоциировалось со значительно меньшим количеством смертельных исходов от сердечной недостаточности у мужчин, и значительно меньшим количеством смертельных исходов от инсульта, заболевания сердца и любых сердечно-сосудистых болезней у женщин. В отличие от этого, потребление витамина B<sub>12</sub> не ассоциировалось со сниженным риском смертности. Защитные эффекты фолиевой кислоты и витамина B<sub>6</sub> оставались существенными после подстройки к наличию сердечно-сосудистых факторов риска и также после исключения принимающих витаминные добавки (n = 7334) из анализа.

Источник: Abbottgrowth.ru

## Американские ученые вывели более точную формулу для расчета максимальной ЧСС у женщин

**П**оказатель максимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) используется для выбора оптимальных нагрузок при спортивных тренировках, а также для оценки реакции сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку при диагностике заболеваний сердца. Ранее у женщин использовали формулу, выведенную для мужчин. Согласно ей, максимальная ЧСС (наибольшее значение пульса, которое можно достичь при нагрузке без риска для здоровья) равняется 220 минус возраст в годах. Исследователи из Северо-Западного университета в Эванстоне (штат Иллинойс) проанализировали результаты нагрузочных тестов

5437 здоровых женщин в возрасте 35 лет и старше, принявших участие в исследовании St. James Women Take Heart Project. Изучение этих данных позволило Марте Гулати с коллегами вывести более точную формулу максимальной ЧСС для женщин – она оказалась равна 206 минус 88% от возраста.

Полученные исследователями результаты позволяют более точно рассчитывать спортивные нагрузки и оценивать степень нарушения функций сердца при заболеваниях. В зависимости от вида тренировочных нагрузок, их оптимальный объем лежит в интервале от 60 до 85% от максимальной ЧСС.

Источник: Medportal.ru

## Горожане чаще страдают от гипертонии

**Л**юди, проживающие в городах с загрязненным воздухом, чаще имеют высокое давление, по данным исследования University of Duisburg-Essen (Германия). Кардиологи проанализировали последствия воздействия загрязнения воздуха на артериальное давление в течение трех лет среди 5 тыс. человек. Ученые оценили долгосрочное влияние твердых частиц в загрязненном воздухе и установили, что давление крови повышается с каждым увеличением содержания в воздухе мелкодисперсных частиц. Было доказано, что и систолическое, и диастолическое артериальное давление выше у людей, которые живут в более загрязненных районах, даже с учетом таких важных факторов, как возраст, пол, вес и курение. В городе давление быстрее повышается у женщин, чем у мужчин. Высокое кровяное давление у жителей крупных городов и мегаполисов может быть ответственно за повышенный риск атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта и инсульта, считают врачи. Кроме того обнаружено, что хроническое воздействие шума, например, из-за наличия поблизости крупных автодорог, также приводит к повышению давления и болезням сердца.

Источник: Ami-tass.ru

## Люди, чистящие зубы 2 раза в день, меньше подвержены сердечно-сосудистым заболеваниям

**С**огласно исследованиям сотрудников Лондонского университетского колледжа, около 70% людей, которые чистят зубы редко и недобросовестно, рискуют здоровьем сердца.

Ясного ответа, в чем заключается зависимость между зубной щеткой и главной мышцей организма, пока нет. Однако профессор Лондонского университетского колледжа Ричард Ватт утверждает, что исследования, которые проводились впервые, подтверждают важность соблюдения гигиены полости рта. В качестве испытуемых пригласили 11 тыс. взрослых людей, которые подробно рассказали о своих привычках. Медики, изучив их семейные истории болезней, смогли сделать вывод, что более 70% опрошенных, которые чистили зубы редко и недобросовестно, имели проблемы с сердцем, сообщает Telegraph. Кстати, более двух третей опрошенных заявили, что старательно орудуя зубной щеткой как минимум 2 раза в сутки – утром и вечером.

Источник: Gzt.ru

## ACCORD Lipid: у пациентов без дислипидемии благоприятный эффект фибратов отсутствовал

**П**ри дополнительном рассмотрении результатов исследования ACCORD Lipid сделано заключение о том, что у пациентов с атерогенной дислипидемией фибраты в качестве монотерапии или в комбинации со статинами ассоциировались со снижением риска сердечно-сосудистых событий. У пациентов без дислипидемии благоприятный эффект, как и ожидалось, отсутствовал.

Даже при использовании интенсивной монотерапии статинами у многих пациентов не удается достичь целевых уровней липидов и сохраняется высокий остаточный сердечно-сосудистый риск. Вследствие отсутствия доказательств целесообразности применения «статинов как монотерапии» и доказанности концепции «остаточного риска», логично предположить целесообразность использования других стратегий, в частности комбинированной терапии фибрат/статин. У пациентов с атерогенной дислипидемией, характерной для пациентов с метаболическим синдромом и СД четко продемонстрирован эффект монотерапии фибратами. В то же время у пациентов без дислипидемии положительного эффекта продемонстрировано не было.

В исследовании ACCORD анализировали эффективность комбинированной терапии статин плюс фибрат по сравнению с монотерапией статинами в отношении снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД 2 типа. Однако доля пациентов с атерогенной дислипидемией в этом исследовании составила всего 17% от общего количества участников исследования (941 из 5518). Именно в этой

подгруппе в группе фенофибрата частота первичной конечной точки составила 12,4% по сравнению с 17,3% в группе плацебо (достоверное снижение относительного риска на 28%). Среди остальных 4548 пациентов без дислипидемии частота первичной конечной точки в группах фенофибрата и плацебо оказалась одинаковой. Авторы исследования пришли к заключению, что в целом у пациентов, включенных в исследование, комбинированная терапия фенофибратом и симвастатином не приводила к снижению частоты сердечно-сосудистых событий по сравнению с монотерапией симвастатином. Таким образом, рутинное применение комбинированной терапии фенофибрата и симвастатина у пациентов с СД 2 типа с целью снижения остаточного сердечно-сосудистого риска нецелесообразно. В последнем крупном мета-анализе эффективности фибратов показано, что их воздействие на риск сердечно-сосудистых исходов было более значимым при повышенных исходных уровнях триглицеридов. Как и ожидалось, в так называемой общей популяции эффект фибратов оказался «размытым» и менее выраженным, однако отмечено достоверное снижение относительного риска основных сердечно-сосудистых событий на 10% и снижение риска коронарных событий на 13% ( $p < 0,0001$ ).

Важным результатом исследования ACCORD является то, что фибраты могут снизить сердечно-сосудистый риск у пациентов с атерогенной дислипидемией как при монотерапии, так и в комбинации со статинами.

Источник: Cardiosite.ru

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

# ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «НЕОТЛОЖНАЯ КАРДИОЛОГИЯ – 2010»



23-24 ноября 2010 года, Москва

В работе конференции будут рассмотрены самые современные аспекты неотложной кардиологии в России и за рубежом. В конференции примут участие известные российские ученые кардиологи, неврологи, кардиохирурги, эндокринологи, терапевты, а также зарубежные специалисты.

## Вопросы для обсуждения

- Организационные вопросы оказания неотложной кардиологической помощи
- Острый коронарный синдром с подъемом и без подъема сегмента ST
- Возможности интервенционной кардиологии в лечении ОКС
- Хирургическое лечение ОКС
- Нарушения ритма и проводимости
- Острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, вспомогательное кровообращение
- Внезапная смерть
- Сердечно-легочная реанимация
- Тромбозы глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии
- Биомаркеры в неотложной кардиологии
- Неотложные состояния при артериальной гипертензии

## ОРГКОМИТЕТ

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава

Адрес: 121552, Москва, 3-я Черепковская, 15а.

Телефон для справок (495)414-62-70,

тел./факс (495) 414-62-14, (499) 149-08-51.

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

e-mail: [CONGRESS@CARDIOWEB.RU](mailto:CONGRESS@CARDIOWEB.RU); [Snn\\_cardio@mail.ru](mailto:Snn_cardio@mail.ru)

Тезисы для публикации принимаются с 20 февраля 2010 г. до 30 сентября 2010 г. Публикация тезисов – бесплатно. Ранее опубликованные тезисы печататься не будут. Тезисы представляются на русском языке в электронном виде на сайт [www.cardioweb.ru](http://www.cardioweb.ru), присланные по почте или факсом – рассматриваться не будут.





# ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК

**К**ардиоренальные взаимодействия в последние годы привлекают все большее внимание, что обусловлено значительным ростом распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и почечной патологии, а также частым сочетанием нарушения функции сердца и почек.

Модель кардиоренальных взаимоотношений была впервые представлена Guyton A. в 1990 г. Центральным звеном этой модели является ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), эндотелийзависимые факторы и их антагонисты – натрийуретические пептиды и каллекреин-кининовая система. При поражении одного из органов происходит активация РААС и симпатической нервной системы, развивается дисфункция эндотелия и хроническое системное воспаление, образуется порочный круг, при котором сочетание кардиальной и почечной дисфункции приводит к ускоренному снижению функциональной способности каждого из органов, ремоделированию миокарда, сосудистой стенки и почечной ткани, росту заболеваемости и смертности.

Эти взаимодействия составляют патофизиологическую основу кардиоренального синдрома (КРС). Чаще всего под КРС понимают нарушение функции неизменной почки в связи с наличием кардиальной патологии, при этом подразумевается, что при адекватной сердечной деятельности та же почка функционировала бы нормально. Отсутствие точного определения и согласованных представлений о клинических проявлениях и патофизиологических механизмах КРС затрудняли своевременную диагностику и лечение данного состояния.

На Всемирном конгрессе нефрологов в 2007 г. и на конференции ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) в 2008 г. было принято определение и представлена классификация КРС, в которой на основании особенностей патофизиологического процесса, временных факторов и причин дисфункции почек или сердца выделяется 5 типов этого синдрома. Согласно предложенному определению, КРС – это патофизиологическое расстройство сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного из этих органов ведет к острой или хронической дисфункции другого.

КРС 1 типа характеризуется острым нарушением сердечной деятельности, приводящим к острому повреждению почек, при 2 типе хроническое заболевание сердца способствует прогрессированию хронического заболевания почек. Для КРС 3 типа характерно развитие острого нарушения функции почек, которое, в свою очередь, приводит к острой кардиальной дисфункции. При КРС 4 типа хроническое заболевание почек вызывает нарушение сердечной деятельности, формирование гипертрофии миокарда и дилатации полостей, повышает риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. При КРС 5 типа какое-либо системное заболевание одновременно приводит к развитию кардиальной и почечной дисфункции.

Для ранней диагностики и уточнения типа КРС было предложено использовать биомаркеры: натрийуретические пептиды (НУП), цистатин С, нейтрофильный желатиназ-ассоциированный липокаин (NGAL), молекулу почечного повреждения-1 (KIM-1) и другие. Была также разработана стратегия лечения и профилактики развития этой патологии.

Для проверки и совершенствования предложенной концепции необходимо проведение научных и крупных рандомизированных контролируемых исследований, которые позволят выработать рекомендации по тактике лечения и предотвращения КРС.

Оценка взаимодействий между сердцем и почками при развитии их дисфункции на фоне как острых, так и хронических нарушений имеет большое клиническое значение и, возможно, позволит индивидуализировать лечение больных с учетом клинических особенностей течения кардиоренальных взаимоотношений.

**Научный редактор номера Жанна Давидовна Кобалава,**

д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН, Москва

Ж.Д. КОБАЛАВА,  
М.А. ЕФРЕМОВЦЕВА,  
С.В. ВИЛЛЕВАЛЬДЕ

РУДН, Москва

## Хроническая болезнь почек и сердечно-сосудистый риск

*В 2002 году Национальным Почечным Фондом (США)/National Kidney Foundation (USA) был предложен термин «хроническая болезнь почек» и опубликованы рекомендации по выявлению, классификации и стратификации риска для этой гетерогенной патологии. Особенностью этих рекомендаций была возможность выявления дисфункции почек и оценки ее тяжести даже в том случае, если неизвестны причина заболевания и морфологические изменения почек, что нередко встречается в нефрологии. В настоящее время эта новая диагностическая концепция принята во всем мире.*

**Д**анные, полученные при эпидемиологических исследованиях, проведенных в США и Европе, позволяют предположить, что распространенность ХБП в мире в настоящее время составляет не менее 5%. Учитывая прогрессирующее течение большинства заболеваний почек, рост заболеваемости сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми болезнями, которые сегодня являются основной причиной развития ХБП и терминальной почечной недостаточности (ТХПН), высококу-

стоимость заместительной почечной терапии, ХБП является значимой социально-экономической проблемой как в развитых, так и в развивающихся странах.

**Хроническая болезнь почек** (ХБП) диагностируется на основании анатомического или структурного повреждения почек (альбинурия/протеинурия, изменение осадка мочи, признаки патологии почек при инструментальном обследовании) и/или снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, которые прослеживаются в течение 3 и более месяцев, независимо от его характера и этиологии (1).

**Диагностика.** Таким образом, все пациенты, у которых в течение по крайней мере 3 месяцев отмечается снижение СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, либо признаки почечной патологии, независимо от уровня СКФ, имеют ХБП.

Определение МАУ и расчет СКФ имеют самостоятельное и взаимодополняющее диагностическое значение, отражая протеинурический и непротеинурический механизмы прогрессирования нефропатии при АГ с и без СД, а совместное их применение позволяет

идентифицировать больных с патогенетически различными путями развития почечного повреждения на субклинической стадии (2, 3, 4).

**Оценка функции почек.** Наиболее точным показателем, отражающим функциональное состояние почек, является СКФ, позволяющая оценить степень сохранности (утраты) массы действующих нефронов (МДН). СКФ может измеряться с применением эндогенных и экзогенных маркеров фильтрации, рассчитываться по клиренсу эндогенных маркеров фильтрации (креатинин) или по формулам, основанным на сывороточном уровне эндогенных маркеров (креатинин, цистатин С).

Формулы для расчета СКФ учитывают различные влияния на продукцию креатинина, они просты в применении, их значения достаточно точно совпадают со значениями эталонных методов оценки СКФ. Расчет СКФ в качестве классифицирующего показателя функционального состояния почек в настоящее время чаще всего проводится по формуле MDRD, поскольку она наиболее надежно позволяет оценить СКФ у взрослых, а для расчета СКФ этим методом используются легкодоступные параметры (элементарные демографические данные и креатинин сыворотки), что позволяет рассчитать этот показатель автоматически непосредственно в лаборатории. Допустимо также использование формулы Кокрофта–Голта, однако следует учитывать, что результат в этом случае может оказаться несколько завышенным в сравнении с истинным значением СКФ.

*Формула MDRD (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>):*  
СКФ\* =  $175 \times$  (креатинин сыворот-

**Предложенная в последние годы нефропротективная, а, учитывая наличие общих потенциально модифицируемых факторов риска и патогенетических механизмов прогрессирования, и кардиопротективная стратегия включает в себя несколько обязательных моментов: нормализацию АД, снижение или обратное развитие МАУ и протеинурии, компенсацию сахарного диабета, коррекцию анемии, дислипидемии и фосфорно-кальциевого обмена, а также предупреждение острого снижения функции почек.**

**Таблица 1. Определение альбуминурии и протеинурии**

Параметры оценки	Метод определения	Норма	МАУ	Альбуминурия или клиническая протеинурия
Протеинурия	Суточная экскреция	< 300 мг/сут.	–	> 300 мг/сут.
	Тестовые полоски	< 30 мг/дл	–	> 30 мг/дл
	Отношение белок/креатинин	< 200мг/г	–	200мг/г
Альбуминурия	Суточная экскреция	< 30 мг/сут.	30-300 мг/сут.	> 300 мг/сут.
	Тестовые полоски	< 3 мг/дл	> 3 мг/дл	–
	Отношение альбумин/креатинин	< 17мг/г (М)	17-250 мг/г (М)	> 250мг/г (М)
		< 25 мг/г (Ж)	25-355 мг/г (Ж)	> 355 мг/г (Ж)

**Примечание:** Использование одинаковых значений для мужчин и женщин приводит к гипердиагностике поражений почек у женщин. Рекомендации Американской ассоциации диабета определяют разграничивающие значения между нормой, МАУ и протеинурией 30 и 300 мг/г независимо от пола; Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества по АГ определяют диагностические значения МАУ как суточную экскрецию альбумина с мочой 30-300 мг/сут. или отношение альбумин/креатинин в произвольной порции мочи > 22 мг/г у мужчин и > 31 мг/г у женщин.

ки, мг/дл)<sup>-1,154</sup> × (возраст, годы)<sup>-0,203</sup>;  
 СКФ\* = 175 × (креатинин сыворотки, мкмоль/л/88,4)<sup>-1,154</sup> × (возраст, годы)<sup>-0,203</sup>

\* Для женщин результат умножают на 0,742, для лиц негроидной расы результат умножают на 1,210.

Формула Кокрофта–Голта (мл/мин):

Клиренс креатинина\* = 88 × (140 - возраст, годы) × масса тела, кг/72 × креатинин сыворотки, мкмоль/л;

Клиренс креатинина\* = (140 - возраст, годы) × масса тела, кг/72 × креатинин сыворотки, мг/дл

\* Для женщин результат умножают на 0,85.

Расчеты СКФ по приведенным выше формулам можно выполнить, используя доступные в Интернете калькуляторы: [http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr\\_calculator.cfm](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm); [http://nkdep.nih.gov/professionals/gfr\\_calculators/index.htm](http://nkdep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/index.htm).

Общим недостатком приведенных формул является их неточность при нормальных или незначительно сниженных значениях СКФ. В последнее время предложена новая формула СКД-EPI для расчета СКФ, разработанная группой по изучению эпидемиологии ХБП (США), в которой используются те же параметры, что и в формуле MDRD. Расчет СКФ по этой формуле дает более точные результаты, в том числе и при сохранной функциональной способности почек (5).

Формула СКД-EPI (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>):  
 Для мужчин

СКФ\* = 141 × min(Scr\*\*/0,9,1)<sup>-0,4111</sup> ×

max(Scr\*\*/0,9,1)<sup>1,298</sup> × 0,993<sup>Возраст</sup>

Для женщин

СКФ\* = 144 × min(Scr\*\*/0,7,1)<sup>-0,329</sup> × max(Scr\*\*/0,7,1)<sup>-1,298</sup> × 0,993<sup>Возраст</sup>

\* Для лиц негроидной расы результат умножают на 1,159.

\*\* Креатинин сыворотки, мг/дл.

При беременности, крайних значениях возраста и размеров тела, тяжелой белково-энергетической недостаточности, пара- и тетраплегиях, вегетарианской диете, быстро меняющейся функции почек и перед назначением нефротоксичных препаратов расчетный метод определения СКФ не позволяет достоверно оценить функцию почек, вследствие чего необходимо определять клиренс креатинина по его концентрации в крови и моче.

**Экскреция белка с мочой.** В норме экскреция белка с мочой у взрослых составляет 50 мг/сут., альбумина – 10 мг/сут.

Повышенная экскреция альбумина является чувствительным маркером повреждения почки при СД и АГ и, при отсутствии инфекции мочевыводящих путей и лихорадки, отражает патологию клубочкового аппарата почек, трактовать результаты исследования экскреции белка с мочой следует с учетом результатов общего анализа мочи.

Для первоначальной оценки допускается качественное определение экскреции альбумина с мочой с использованием тест-полосок. У пациентов с положительным тестом (1+ или более) следует оценивать экскрецию количественными методами в течение 3 месяцев. Пациентов с двумя или более положительными количественными тестами с интервалом от одной до двух недель следует рассматривать как имеющих персистирующую патологическую экскрецию белка с мочой и проводить дальнейшее

**Таблица 2. Стадии ХБП в зависимости от наличия повреждения почек**

СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	С повреждением почек*		Без повреждения почек	
	с АГ	без АГ	с АГ	без АГ
> 90	1	1	АГ без ↓ СКФ	Норма
60-89	2	2	АГ с ↓ СКФ	↓ СКФ**
30-59	3	3	3	3
15-29	4	4	4	4
< 15 (или диализ)	5	5	5	5

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

\* Повреждение почек определяется как патологические отклонения или маркеры наличия повреждения, включая изменения в анализах крови и мочи или при визуализирующих исследованиях.

\*\* Может быть нормальным для младенцев и пожилых лиц.

обследование и лечение. Мониторинг экскреции белка с мочой следует осуществлять количественными методами.

В зависимости от метода определения, диагностическими считаются уровни альбумина/белка, представленные в таблице 1. Прогностическое значение МАУ в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений столь велико, что был введен термин «альбуминурия низкой степени», нацеливающий на необходимость определения уровня экскреции альбумина с мочой (6).

После выявления ХБП необходимо уточнить стадию заболевания по классификации KDOQI, основываясь на функциональном состоянии почек и выявленной патологии (таблица 2).

МАУ, протеинурия и снижение СКФ < 60 мл/мин являются также и независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в связи с чем пациенты с патологией почек относятся к группе максимального сердечно-сосудистого риска.

Введение понятия ХБП ни в коем случае не отменяет использование современной нозологической классификации болезней почек, основанной на морфологических изменениях в почках. Формулировка диагноза должна начинаться с указания нозологической формы заболевания с описанием особенностей клинического течения и указанием морфологических изменений (если проводилась биопсия), а функциональное состояние почек необходимо обозначать как стадию ХБП.

**Этиология.** Причины развития ХБП многообразны, поскольку это понятие включает в себя любую по-

чечную патологию, проявления которой сохраняются на протяжении 3 и более месяцев. Факторы риска развития ХБП по многим позициям совпадают с факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии, важнейшими из них являются артериальная гипертензия и такие метаболические нарушения, как гипергликемия, дислипидемия, гиперурикемия и ожирение, кроме того не последнюю роль в повреждении почек играют лекарственные воздействия (анальгетики, НПВС, нефротоксичные антибиотики, рентгенконтрастные препараты).

**Патогенез.** На начальных стадиях ХБП патогенетические механизмы развития почечного повреждения имеют свои, этиологически обусловленные особенности, однако по мере снижения активности процесса и уменьшения массы действующих нефронов включаются такие неспецифические механизмы прогрессирования заболевания, как активация локальной РАС, гиперfiltrация и внутриклубочковая гипертензия, гипоперфузия и гипоксия интерстиция, протеинурия, экспрессия цитокинов, влияние метаболических факторов, приводящие к развитию гломеруло- и тубулоинтерстициального склероза и снижению функции почек.

**Клиническая картина.** На ранних стадиях ХБП клиническая картина определяется проявлениями заболевания, которое привело к хронизации почечного процесса, на III стадии появляются клинические признаки снижения функции почек, прежде всего артериальная гипертензия и нефрогенная анемия, на IV и V стадиях ХБП появляются клинические признаки уремии.

Следует помнить, что хрониче-

ские заболевания почек часто протекают латентно, без каких-либо клинических проявлений, а клиническая оценка основывается, главным образом, на лабораторном обследовании и диагностических визуализирующих тестах. Тем не менее, тщательно собранный анамнез часто дает ключи к правильному диагнозу.

### ХБП И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК

Введение в клиническую практику «наднозологического» понятия «хроническая болезнь почек» было вызвано широкой и все возрастающей распространенностью этой патологии, наличие которой является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений во всем мире. По данным различных популяционных регистров и исследований (NHFNES III, Okinawa Study, PREVENT, Swiss SAPALDIA study и др.), распространенность почечной патологии в США, Европе и Японии составляет 10-13%, достигая в группах высокого риска 20%. При этом рост числа больных с почечной патологией в последние годы происходит за счет их вторичного поражения в рамках АГ и СД (7, 8, 9).

Смерть, обусловленная сердечно-сосудистыми заболеваниями, в 10-20 раз чаще встречается среди больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), чем в популяции. В тоже время среди пациентов с 1-3 стадией ХБП вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений в 25-100 раз выше, чем риск развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности (ТХПН).

На ТХПН частота выявления гипертрофии левого желудочка и ИБС составляет около 75% и 40% соответственно, а примерно у половины пациентов с ТХПН развивается инфаркт миокарда в течение двух лет от начала диализа. Даже незначительное снижение функциональной способности почек ассоциируется с повышенным сердечно-сосудистым риском независимо от других факторов риска. Так, по данным ис-

**Только своевременное выявление лиц с высоким риском развития ХБП и больных на ранних ее стадиях, воздействие на модифицируемые факторы риска и адекватная нефро- и кардиопротективная терапия с участием специалистов различного профиля позволит остановить рост популяции больных с почечной дисфункцией и снизить потребность в заместительной почечной терапии.**

**Таблица 3. План клинических действий в зависимости от стадии ХБП**

Стадия ХБП	Описание	СКФ (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	Действия*
0	Группа риска	> 90 с ФР ХБП	Скрининг. Коррекция ФР ХБП и ССЗ
1	Повреждение почки с нормальной или повышенной СКФ	> 90	Диагностика и лечение причин повреждения почки
2	Повреждение почки с незначительно сниженной СКФ	60-89	Оценить прогрессирования
3	Умеренное снижение СКФ	30-59	Выявление и лечение осложнений
4	Выраженное снижение СКФ	15-29	Подготовка к ЗПТ
5	ТХПН	< 15 (или диализ)	ЗПТ

\* Действия на каждой последующей стадии включают действия на предыдущей.

следования NIPPON DATA90, риск сердечно-сосудистой смерти для жителей Японии, не имевших ранее сердечно-сосудистых заболеваний, возрастает обратно пропорционально уровню СКФ, и при СКФ < 30 мл/мин в 5,5 раза превышает таковой при сохранной функции почек.

В тоже время вероятность развития почечной дисфункции у больных с сердечно-сосудистой патологией значительно выше, чем в популяции. По данным регистра NHANES III, сочетание любых двух факторов сердечно-сосудистого риска приводит к вероятности развития ХБП со снижением СКФ < 60 мл/мин в 3,7 раза большей, чем при сохранной функции почек. Даже у пациентов с АД в пределах 130-139/85-89 мм рт. ст. (повышенное нормальное) вероятность появления МАУ увеличивается в 2,13 раза в сравнении с пациентами с нормальными значениями АД. В исследовании RIUMA у пациентов с эссенциальной гипертензией без каких-либо сердечно-сосудистых осложнений, умеренное снижение СКФ приводило к удвоению риска кардиальной смерти (10).

Почечная дисфункция ассоциируется также с более частым развитием осложнений и повышением риска сердечно-сосудистой смерти при остром коронарном синдроме, инфаркте миокарда, фибринолитической терапии, чрескожном вмешательстве на коронарных артериях и аорто-коронарном шунтировании. При сердечной недостаточности уровень летальности обратно пропорционален скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которая является таким же значимым прогностическим фак-

тором, как и величина ФВ левого желудочка или функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA (11, 12).

В настоящее время во всех странах отмечается неуклонный рост количества больных с терминальной почечной недостаточностью, что объясняется, прежде всего, достижениями медицины XX века в лечении сахарного диабета, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, увеличением продолжительности жизни и ожирением. За период с 1988 по 2004 гг. распространенность ХБП в США выросла с 10 до 13% как за счет пациентов с 1-2 стадией (с 4,4% до 5,0%), так и в связи с увеличением количества больных с 3-4 стадией ХБП (с 5,0% до 8,0%), а по данным USRDS (US Renal Data System), уже к 2010 году количество больных в США, нуждающихся в заместительной почечной терапии, превысит 650 тысяч человек (13).

Основываясь на результатах многочисленных популяционных исследований, можно с уверенностью говорить о существовании тесной связи кардиоренальных взаимодействий и таких обменных нарушений, как гипергликемия, дислипидемия, ожирение и гиперурикемия, а также о ведущей их роли в сочетании с АД в формировании постоянно увеличивающейся популяции больных с сердечно-сосудистой и почечной патологией (14-18).

### НЕФРО- И КАРДИОПРОТЕКТИВНАЯ СТРАТЕГИЯ

Лечение больных с ХБП направлено на торможение прогрессирования заболевания и предупрежде-

ние развития сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, на начальных стадиях ХБП кроме нефропротективной терапии при высокой активности почечного процесса часто возникает необходимость в проведении этиотропного или патогенетического лечения, на стадии ТХПН показана заместительная почечная терапия.

При составлении плана ведения пациентов с ХБП необходимо учитывать стадию заболевания (таблица 3).

Предложенная в последние годы нефропротективная, а, учитывая наличие общих потенциально модифицируемых факторов риска и патогенетических механизмов прогрессирования, и кардиопротективная стратегия включает в себя несколько обязательных моментов: нормализацию АД, снижение или обратное развитие МАУ и протеинурии, компенсацию сахарного диабета, коррекцию анемии, дислипидемии и фосфорно-кальциевого обмена, а также предупреждение острого снижения функции почек.

**Коррекция артериального давления.** В настоящее время убедительно доказано первостепенное значение достижения целевого АД для замедления нарушения функции почек у больных с ХПН, микроальбуминурией и протеинурией. Целевым уровнем АД у пациентов с ХБП является АД < 130/80 мм рт. ст., при наличии протеинурии целесообразно достижение более жесткого контроля АД < 125/75 мм рт. ст., хотя в последнее время имеются данные о возможном повышении риска смерти у пациентов с ХБП и очень низкими значениями АД (19). 

В тоже время исследование ADVANCE представило важные аргументы в пользу рекомендаций достижения более жесткого контроля АД у больных СД для улучшения почечных исходов, показав отсутствие J-образной кривой при достижении САД < 110 мм рт. ст. (20).

Такие исследования, как AIPRI, EUROPA, PROGRESS, REIN, ADVANCE показали, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) при длительном приеме приводят к предотвращению и уменьшению МАУ и протеинурии, а также замедляют прогрессирование ХПН и снижают риск развития сердечно-сосудистых осложнений как у пациентов с СД, так и без него. В других исследованиях (CALM, CHARM, ELITE, IDNIT, RENAAL, Val-HeFT, VALUE, COOPERATE) подтвердились предположения о том, что блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА II) также обладают нефро- и кардиопротективными свойствами, а также обсуждается эффективность совместного применения препаратов этих двух групп.

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

Результаты исследований с использованием БРА II и их фармакоэкономический анализ показали, что назначение этого класса препаратов пациентам с СД 2 типа, диабетической нефропатией и АГ является жизнеспасающим, экономически обоснованным шагом по сравнению с традиционной антигипертензивной терапией (21).

Есть данные, поддерживающие назначение антагонистов рецепторов ангиотензина II в более высоких дозах, чем традиционно используемые для снижения АД, с целью обеспечения максимальной нефропротекции и уменьшения протеинурии у больных СД (22).

Следует помнить, что у пациентов с ХБП 4-5 стадий (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) необходима коррекция стартовой дозы ИАПФ и некоторых БРА II.

Нефропротективный потенциал ИАПФ реализуется через гемодинамические и негемодинамические эффекты. Первые связаны с высокой антигипертензивной эффективностью этого класса препаратов, их способностью расширять выносящую артериолу и тем самым снижать внутриклубочковое давление, оказывать натрийуретическое и антипротеинурическое действие. Негемодинамические нефропротективные эффекты ИАПФ связаны с улучшением функции эндотелия, снижением проницаемости клубочковой мембраны, повышением деградации и снижением экспансии матрикса, интерстициального фиброза, противовоспалительными эффектами с уменьшением макрофагально-моноцитарной инфильтрации и гломерулярного накопления иммунных комплексов, уменьшением образования проколлагена (23).

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

Таким образом, можно предположить, что назначение комбинации ИАПФ и верапамила может обладать дополнительными ренопротективными свойствами. В исследовании PROCOPA у пациентов, имеющих протеинурию на фоне первичного заболевания почек, адекватные дозы антигипертензивных препаратов обеспечивали существенное снижение АД. Однако, только режимы лечения, включающие ИАПФ, уменьшали протеинурию, при этом комбинация трандолаприла с верапамилем обладала наиболее выраженным эффектом. Установлено, что при равном уровне контроля АД комбинация ИАПФ и недигидропиридинового антагониста кальция у больных с АГ и диабетической протеинурической нефропатией обеспечивает большую ренопротекцию по сравнению с назначением этих препаратов в отдельности.

Комбинация трандолаприла и верапамила эффективно снижает высокое АД и альбуминурию у пациентов с СД 2 типа, не отвечающих на монотерапию ИАПФ (24, 25).

В исследовании BENEDICT комбинация верапамил SR/трандолаприл и монотерапия трандолаприлом сопровождалась достоверным замедлением развития МАУ у больных с СД 2 типа (26).

**Коррекция дислипидемии.** Диагностика и коррекция дислипидемии у пациентов с ХБП проводится в соответствии с рекомендациями по профилактике и лечению ате-

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

росклероза, поскольку данные о влиянии гиполипидемических препаратов на частоту сердечнососудистых событий у больных с нарушенной функцией почек противоречивы (27).

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

Недавний мета-анализ 27 исследований с участием 39704 пациентов показал, что статины могут незначительно уменьшать протеинурию и замедлять темп снижения СКФ, особенно у пациентов с сердечно-сосудистой патологией (28).

Крупные исследования FIELD и DIAS по изучению эффективности фенофибрат у больных СД 2 типа показали способность препарата уменьшать скорость прогрессирования нарушения функции почек и развитие альбуминурии (29, 30).

В то же время исследование 4D, оценивавшее эффективность применения аторвастатина у больных с 5 стадией ХБП, не продемонстрировало снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений на фоне лечения в сравнении с плацебо у больных, находящихся на гемодиализе, а в исследовании AURORA отмечено снижение частоты коронарных событий в группе розувастатина только у больных с диабетом (31, 32).

**Диагностика и коррекция анемии.** Снижение функции почек ассоциируется с развитием анемии, требующей своевременной диагностики и коррекции с использованием эритропоэз-стимулирующих препаратов (ЭСП) и препаратов железа. Анемия является прогностически неблагоприятным фактором как в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, так и почечной патологии, что обусловлено развитием тканевой гипоксии и фиброза. Кроме того, анемия может приводить к усугублению внутригломерулярной гипертензии и протеинурии через симпатическую стимуляцию и активацию РАС с увеличением ОЦК и

венозного возврата на фоне повышенной ретенции натрия.

В настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать поддерживать уровень гемоглобина  $\geq 130$  г/л у больных ХБП, получающих ЭСП. Для больных с ХСН III-IV функциональных классов по классификации NYHA, также как и для пациентов с СД, учитывая результаты исследований CREATE, TREAT и CHOIR, по соображениям сердечно-сосудистой безопасности не рекомендуется стремиться к значениям гемоглобина  $\geq 120$  г/л. Ожидается, что исследование REDHF позволят оценить соотношение риска и пользы лечения анемии с помощью ЭСП у пациентов с ХБП в сочетании с СД и ХСН соответственно (33).

К сожалению, в настоящее время количество пациентов с ХБП, получающих терапию, направленную на адекватную коррекцию сердечно-сосудистого риска, значительно ниже, чем в популяции, менее 50% из них получают в соответствующих ситуациях комбинированную терапию аспирином,  $\beta$ -блокаторами, ИАПФ, БРА и статинами.

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

Прежде всего, это относится к назначению ИАПФ и БРА пациентам с выраженным снижением СКФ, у которых такая терапия может привести к клинически значимому ухудшению функции почек и опасному уровню гиперкалиемии, повышение сывороточного калия может быть вызвано и применением антагонистов альдостерона. Однако при осторожной титрации доз под контролем сывороточных значений креатинина, калия и СКФ ИАПФ и БРА могут быть использованы с хорошим эффектом в лечении пациентов с ХБП при условии, что уровень креатинина не повысится более чем

на 30% и стабилизируется в течение 2 месяцев, а калий будет не выше 5,6 ммоль/л. Что касается назначения антагонистов альдостерона пациентам с сердечной недостаточностью и ХБП, то для уменьшения вероятности развития опасной для жизни гиперкалиемии необходим тщательный отбор больных (критериями исключения являются креатинин более 2,5 мг/дл и калий выше 5 ммоль/л) и мониторинг уровня сывороточного калия (34).

Кроме того, несмотря на широкую распространенность ХБП и ассоциированный с ней высокий сердечно-сосудистый риск, она часто остается недиагностированной, а пациенты даже не подозревают о наличии у них этой патологии. По результатам исследования NHANES

К сожалению, в настоящее время количество пациентов с ХБП, получающих терапию, направленную на адекватную коррекцию сердечно-сосудистого риска, значительно ниже, чем в популяции, менее 50% из них получают в соответствующих ситуациях комбинированную терапию аспирином,  $\beta$ -блокаторами, ИАПФ, БРА и статинами. Потенциальными причинами такой «субтерапевтической» тактики являются опасения еще больше ухудшить функцию почек, а также токсические эффекты препаратов вследствие сниженного их клиренса.

видно, что осведомленность о заболевании за пять лет повысилась только у пациентов с 3 стадией ХБП с 4,7% в 1999-2000 гг. до 9,2% в 2003-2004 гг. (35, 36).

### СКРИНИНГ И ПРОФИЛАКТИКА


Скрининг ХБП в популяции является одним из основных путей первичной и вторичной профилактики этого заболевания, основными задачами врача при этом являются выделение лиц на ранних стадиях развития заболевания почек, а также имеющих факторы риска развития ХБП и включение их в

группы высокого риска, используя в качестве маркеров патологии ИМТ и объем талии, МАУ, уровень холестерина, глюкозы, мочевой кислоты, креатинина с расчетом СКФ. Ноергер Т. et al. в своей работе показали, что ежегодный скрининг на МАУ с последующим назначением соответствующей терапии при положительном результате, экономически эффективен у пациентов старше 50 лет, страдающих СД и АГ, т.е. в группах риска

развития ХБП, и неэффективен у лиц, не страдающих этими заболеваниями (37).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема ХБП и ассоциированного с ней сердечно-сосудистого риска является в настоящее время одной из наиболее актуальных тем нефрологии, кардиологии и эндокринологии, стимулируя научные исследования в смежных областях и способствуя рождению новых ме-

дицинских специальностей. Только своевременное выявление лиц с высоким риском развития ХБП и больных на ранних ее стадиях, воздействие на модифицируемые факторы риска и адекватная нефро- и кардиопротективная терапия с участием специалистов различного профиля позволит остановить рост популяции больных с почечной дисфункцией и снизить потребность в заместительной почечной терапии. 

## Литература

- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39 (Suppl 1): 1-266.
- Jong P.E., Halbesma N., Gansevoort R.T. Screening for early chronic kidney disease – what method fits best? *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21: 2358-2361.
- Maclsaac R.J., Jerums G. Albuminuric and non-albuminuric pathways to renal impairment in diabetes. *Minerva Endocrinol.* 2005; 30(3): 161-77.
- Rosolowsky E.T., Niewczas M.A., Ficociello L.H. et al. Between hyperfiltration and impairment: demystifying early renal functional changes in diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008; 82 (Suppl 1): 46-53.
- Stevens L.A., Schmid C.H., Zhang Y.L. et al. Development and validation of GFR-estimating equations using diabetes, transplant and weight. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 449-457.
- Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов и Научного общества нефрологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7(6). Приложение 3. <http://www.cardiosite.ru>
- Prevalence of low glomerular filtration rate in nondiabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13(5): 1338-1349.
- Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2003; 108: 2154-2169.
- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49 (Suppl 2): 1-180.
- Middleton R.J., Foley R.N., Hegarty J. et al. The unrecognized prevalence of chronic kidney disease in diabetes. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21: 88-92.
- McCullough P.A., Li S., Jurkovic C.T. et al. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004 // *Am J Kidney Dis.* 2008; 51 (4 Suppl 2): 38-45.
- Collins A.J., Vassalotti J.A., Wang C. et al. Who should be targeted for CKD screening? Impact of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53(3 Suppl 3): 71-7.
- Foley R., Murray A., Li S. et al. Chronic Kidney Disease and the Risk for Cardiovascular Disease, Renal Replacement, and Death in the United States Medicare Population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 489-495.
- Segura J., Garcia-Donair J., Praga M. et al. Chronic kidney disease as a situation of high added risk in hypertensive patients. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17 (Suppl 2): 136-140.
- Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. The effects of diabetes on the risks of major cardiovascular diseases and death in the Asia-Pacific region. *Diabetes Care.* 2003; 26: 360-366.
- Wilson P., D'Agostino Rb., Parise H. et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2005; 112: 3066-3072.
- Despres J.-P. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk. *Eur Heart J.* 2006; 8 (suppl. B): 4-12.
- Мухин Н.А., Балкаров И.М., Моисеев В.С. и др. Хронические прогрессирующие нефропатии и образ жизни современного человека. *Тер. арх.* 2004; 9: 5-10.
- K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43(5 Suppl 1): S1-290.
- ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 370: 829-40.
- Boersma C., Atthobari J., Gansevoort R.T. et al. Pharmacoeconomics of angiotensin II antagonists in type 2 diabetic patients with nephropathy: implications for decision making. *Pharmacoeconomics.* 2006; 24(6): 523-35.
- Hollenberg N.K., Parving H-H., Viberti G. et al. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens.* 2007; 25: 1921-6.
- Eurich D.T., Majumdar S.R., Tsuyuki R.T., Johnson J.A. Reduced mortality associated with the use of ACE inhibitors in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27: 1330-1334.
- The PROCOPA Study Group. Dissociation Between Blood Pressure Reduction and Fall in Proteinuria in Primary renal Disease: a Randomized Double-Blind Trial. *Journal of Hypertension.* 2002; 20: 729-731.
- Rubio-Guerra A.F., Trevino-Gomezharper C., Rodriguez-lopez L. et al. Renoprotective effects of the combination Trandolapril/Verapamil in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Clin Drug Invest.* 2002; 22 (8), 541-546.
- Ruggenenti P., Fassi A., Bruno S. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2004; 351(19): 1941-1951.
- K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2003; 41 (Suppl 4): S1-92.
- Sandhu S., Wiebe N., Fried L.F., Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 2006-16.
- Ansquer J.C., Foucher C., Rattier S. et al. DAIS Investigators. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes: results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Kidney Dis.* 2005; 45(3): 485-93.
- Keetch A., Simes R.J., Barter P. et al. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366(9500): 1849-61.
- Holdaas H., Jardine A.G., Schmieder R. et al. Rosuvastatin Lowers Cardiac Events in Diabetic Patients Receiving Hemodialysis A Subgroup Analyses from the Aurora Trial 2009. abstract; <http://www.asn-online.org>
- Wanner C., Krane V., Marz W. et al. Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005; 353: 238-48.
- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2006; 47(Suppl3): S1-146.
- Bakris G.L., Weir M.R. Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med.* 2000; 160: 685-93.
- Minutolo R., Nicola L.D., Mazzaglia G. et al. Detection and awareness of moderate to advanced CKD by primary care practitioners: a cross-sectional study from Italy. *Am J Kidney Dis.* 2008; 52: 444-453.
- Coresh H., Byrd-Holt D., Astor B.C. et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16: 180-188.
- Hoerger T.J., Wittenborn J.S., Segel J.E. et al. A health policy model of CKD: 2. The cost-effectiveness of microalbuminuria screening. *Am J Kid Dis.* 2009; 55(3): 463-473.





Национальное Общество

XII Всероссийский научно-образовательный форум

# Кардиология

15–17 февраля

Москва,  
Гостиница «Рэдиссон-Славянская»

# 2011

## Организаторы

- Министерство здравоохранения и социального развития РФ
- Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий
- Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК)
- Национальное научное общество «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация»
- Конгресс-оператор ЗАО «МЕДИ Экспо»



**МЕДИ Экспо**



Тел./факс: +7 (495) 721 88 66 [www.medexpo.ru](http://www.medexpo.ru)  
e-mail: [expo@medexpo.ru](mailto:expo@medexpo.ru); [www.cardiology-congress.ru](http://www.cardiology-congress.ru)

Информационный партнёр



М.А. ЕФРЕМОВЦЕВА,  
Т.А. КАЗАНЦЕВА,  
Л.Г. АЛЕКСАНДРИЯ,  
Ж.Д. КОБАЛАВА

РУДН, Москва

## Хроническая сердечная недостаточность и функциональное состояние почек

*Вероятность развития почечной дисфункции у больных с сердечно-сосудистой патологией значительно выше, чем в популяции, а функциональное состояние почек является независимым негативным прогностическим фактором в отношении развития систолической и диастолической дисфункции левого желудочка, а также сердечно-сосудистой смерти.*

**В**ысокая значимость этих ассоциаций подтверждается созданием национальным Институтом сердца, легких и крови (США) рабочей группы (Working Group on Cardio-Renal Connections in Heart Failure by the National Heart, Lung and Blood) по кардиоренальным взаимодействиям при сердечной недостаточности в августе 2004 года (1, 2).

По данным de Silva, только у 7% из 1216 больных со стабильной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была в пределах нормальных значений, а у большинства пациентов (83%) была диагностирована 2 или 3 стадия хронической болезни почек (ХБП) (3).

Ранее считалось, что ведущим этиологическим фактором развития почечной дисфункции при ХСН является гипоперфузия почечной паренхимы, однако исследование ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Catheterization Effectiveness) не выявило связи между показателями центральной гемодинамики и уровнем сывороточного креатинина (4). Для состояния сердечной недостаточности характерны также нейрогормональные нарушения в виде повышения продукции вазоконстрикторов (адреналина, ангиотензина, эндотелина) и изменения чувствительности и/или высвобождения эндогенных вазодилаторов (натрийуретических пептидов, оксида азота). При этом несмотря на снижение почечного кровотока, повышается почечное перфузионное давление, повреждается базальная мембрана клубочка и развивается микроальбуминурия (МАУ), протеинурия и нефросклероз. Кроме того, функциональное состояние почек также может ухудшаться вследствие таких сопутствующих заболеваний, как артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) 2 типа, а также терапии ХСН – предполагает-

ся роль гиповолемии, связанной с увеличением диуреза, ранней блокады РААС, гипотонии, связанной с приемом препаратов (5-7).

По современным представлениям, сочетание хронической сердечной патологии (ХСН) и длительно существующего снижения функциональной способности почек и/или имеющих признаков повреждения почек (ХБП) соответствует второму типу кардиоренального синдрома (КРС) и приводит к ускоренному снижению функциональной способности каждого из органов, ремоделированию миокарда, сосудистой стенки и почечной ткани, росту заболеваемости и смертности (8, 9).

В последнее время возрастает интерес к патогенетической роли относительного или абсолютного дефицита эритропоэтина, который приводит к развитию анемии у пациентов с ХСН и ХБП, при этом выраженность ее нельзя объяснить только снижением функции почек (10). По данным некоторых клинических исследований, назначение эритропоэз-стимулирующих препаратов пациентам с ХСН, ХБП и анемией приводит к улучшению качества жизни, функционального состояния сердца, уменьшению размеров ЛЖ и снижению уровня мозгового натрийуретического пептида. В то же время возможность применения их в этой популяции больных вызывает большие сомнения, поскольку связано с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений (11-15).

Учитывая, что до недавнего времени пациенты с ХСН и выраженным нарушением функции почек практически не включались в крупные ран-

**По современным представлениям, сочетание хронической сердечной патологии (ХСН) и длительно существующего снижения функциональной способности почек и/или имеющих признаков повреждения почек (ХБП) соответствует второму типу кардиоренального синдрома (КРС) и приводит к ускоренному снижению функциональной способности каждого из органов, ремоделированию миокарда, сосудистой стенки и почечной ткани, росту заболеваемости и смертности.**

доминированные исследования, а также рост этой популяции больных, необходимо проведение контролируемых научных исследований, которые позволят улучшить прогноз, снизить заболеваемость и смертность для такой часто встречающейся и тяжелой сочетанной патологии.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе терапевтических и кардиологических отделений ГКБ №64 г. Москвы был проведен ретроспективный анализ историй болезни 421 пациента с ХСН II-IV ФК и систолической дисфункцией в стадии компенсации, средний возраст которых составил  $60,0 \pm 9,7$  года (таблица 1). Женщин было 142 (43,7%), мужчин – 279 (66,3%). Средняя длительность течения ХСН составила 3,0 (0,1-2,0) года. Наиболее частыми причинами развития ХСН были перенесенный инфаркт миокарда (75,1%) и ГБ (89,1%). У половины больных имелась ХБП (50,6%), которая диагностировалась по критериям K/DOQI. Более 26% страдали СД 2 типа, нарушение ритма сердца по типу фибрилляции предсердий имели 33,3% пациентов. Чаще всего встречался III ФК ХСН (48,5%), реже – II ФК (25,4%) и IV ФК – у 26,1% больных. Все пациенты получали стандартную терапию ХСН: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) 370 (87,9%), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) 18 (4,3%) пациентов,  $\beta$ -блокаторы – 363 (86,2%),  $\alpha$ -,  $\beta$ -блокаторы – 58 (13,8%), тиазидовые диуретики – 212 (50,4%), антагонисты альдостерона – 226 (53,7%).

Всем пациентам выполнялось стандартное клинико-лабораторное обследование, СКФ рассчитывали по формуле MDRD, которая в среднем по группе составила 64,4 (52,7-74) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Результаты обработаны статистически с использованием критерия t Стьюдента, проводился однофакторный корреляционный анализ. Использовали компьютерную программу Statistica for Windows 6.0. Показатели представлены как  $M \pm SE$ . Различия достоверны при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний уровень СКФ у пациентов с ХСН составил 64,4 (52,7-74,0) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Стойкое снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (III стадия ХБП) зафиксировано у 41% (174) пациентов.

Для оценки изучаемых показателей в зависимости от уровня СКФ больные делились на две группы: I группа – уровень СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (n = 183), II группа – СКФ > 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (n = 228). Клинико-демографическая характеристика пациентов в зависимости от уровня СКФ представлена в таблице 2.

Группы были сопоставимы по частоте ИМ в анамнезе и частоте выявления ФП. В группе пациентов со СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> преобладали больные более старшего возраста, чаще встречались АГ и СД, преимущественно у женщин, в этой же группе достоверно чаще выявлялась анемия.

Показатели СКФ обратно коррелировали с частотой выявления анемии ( $R = -0,2$ ;  $p = 0,04$ ), прямо коррелировали со значениями гемоглобина ( $R = 0,4$ ;  $p < 0,001$ ) и гематокрита ( $R = 0,5$ ;  $p = 0,002$ ).

При проведении множественного регрессионного анализа было выявлено, что частота выявления анемии зависит от уровня СКФ ( $\beta = 0,178$ ,  $p < 0,0001$ ).

Таким образом, при снижении СКФ частота анемии увеличивалась, достигая 65% при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (таблица 3).

Достоверно различались группы по II и IV ФК ХСН по NYHA, как видно из таблицы 4. При СКФ менее 60

**Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных**

Показатели	Значения (n = 421)
Пол муж, n (%)	279 (66,3)
Возраст, лет	$60,0 \pm 9,7$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$28,1 \pm 6,1$
Курение, n (%)	120 (28,5)
ИМ, n (%)	316 (75,1)
АГ, n (%)	375 (89,1)
Пороки, n (%)	11 (2,6)
ФП, n (%)	140 (33,3)
СД, n (%)	112 (26,6)
ХБП, n (%)	213 (50,6)
ФК ХСН по NYHA	
II, n (%)	107 (25,4)
III, n (%)	204 (48,5)
IV, n (%)	110 (26,1)
ФВ ЛЖ, %	33,4 (14)
Длительность ХСН, лет	3,0 (0,1-2,0)
САД, мм рт. ст.	$129,4 \pm 14,6$
ДАД, мм рт. ст.	$78,2 \pm 8,6$
Нь, г/л	$135,0 \pm 20,4$
Нт, %	$40,8 \pm 5,8$
RBC $\times 10^{12}$ /л	$4,6 \pm 0,6$
Креатинин, мкмоль/л	106,3 (85-116)
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	64,4 (52,7-74)
Мочевина, ммоль/л	8,4 (6-10)
Мочевая кислота, мкмоль/л	436,1 (350-517)

мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> чаще встречался IV ФК ХСН ( $p = 0,01$ ), отмечалась тенденция к увеличению частоты III ФК ХСН ( $p = 0,06$ ).

Таким образом, при повышении ФК по NYHA достоверно снижалась СКФ. Однако показатели СКФ не зависели от длительности ХСН ( $p = 0,4$ ) и ФВ ЛЖ ( $p = 0,1$ ). Это может быть обусловлено тем, что мы исследовали пациентов с ФВ ЛЖ менее 45% и средней СКФ 64,4 (52,7-74,0) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, т.е. группы были достаточно однородны. ➔

**Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика пациентов с ХСН в зависимости от уровня СКФ (n = 421)**

Показатель	СКФ < 60, n = 183	СКФ > 60, n = 228	p
Пол, муж n (%)	87 (47,5)	183 (80,3)	0,00
Возраст, лет	69,1 (65-75)	63,6 (55-71)	0,00
Курение, n (%)	26 (14,2)	91 (39,9)	0,00
ИМ, n (%)	129 (70,5)	178 (78,1)	NS
АГ, n (%)	170 (92,9)	196 (86)	0,03
ФП, n (%)	67 (36,6)	71 (31,1)	NS
СД, n (%)	61 (33,3)	50 (21,9)	0,009
Анемия, n (%)	66 (36,1)	52 (22,8)	0,003

**Таблица 3. Частота выявления анемии в зависимости от уровня СКФ**

СКФMDRD, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	СКФ < 30	СКФ 30-45	45-60	СКФ > 60
Анемия, n (%)	13 (65%)	18 (37,5%)	34 (32,7)	51 (22%)

**Таблица 4. Распределение ФК ХСН в зависимости от уровня СКФ**

ФК ХСН, n = 421	СКФ < 60, n = 183	СКФ > 60, n = 228	p
II, n (%)	25 (13,6)	79 (34,6)	0,00
III, n (%)	98 (53,6)	101 (44,3)	0,06
IV, n (%)	60 (32,8)	48 (21,1)	0,007
ФВ ЛЖ, %	34,5 (28-39)	32,5 (28,2-37,3)	NS
Длительность ХСН, лет	3,1 (1,0-4,0)	3,0 (1,0-4,3)	NS

**Таблица 5. Лабораторные показатели в зависимости от СКФ (n = 421)**

Показатель	СКФ < 60 n=183	СКФ > 60 n=228	p
Hb, г/л	130,2 (114-145)	139,2 (126-152)	0,00
Ht, %	39,0 (34,3-43,2)	42,0 (38,6-45)	0,00
RBC × 10 <sup>12</sup> /л	4,5 ± 0,6	4,6 ± 0,5	0,00
Мочевина, моль/л	10,3 (7,2-12,4)	7,0 (5,5-7,9)	0,00
Мочевая кислота, мкмоль/л	503,8 (402-595)	395,9 (321-467)	0,00
Осмолярность, мосмоль/л	294,4 (287,3-298,9)	289,5 (283,9-295)	NS
Na, моль/л	141,5 (139-144)	146,8 (138-143)	NS
ХС, ммоль/л	5,1 (4,1-6,0)	5,0 (4,2-6,0)	NS
СРБ, мг/дл	11,1 (1,5-11,7)	4,6 (0,9-3,0)	0,01

В группе со СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> значения гемоглобина (p < 0,001), гематокрита (p < 0,001) и количество эритроцитов (p < 0,001) были достоверно ниже (таблица 5).

Средние значения мочевины и мочевой кислоты были достоверно выше у больных с более выраженным снижением СКФ

(p < 0,001). Анализ не выявил различий по уровню электролитов, холестерина крови, осмолярности плазмы.

При анализе показателей воспалительного профиля в группе СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> отмечались более высокие показатели СРБ (p = 0,01).


Таким образом, у пациентов со СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> чаще выявлялась анемия, а уровни гемоглобина, гематокрита и количество эритроцитов были достоверно ниже, чем в группе со СКФ выше 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Для группы со сниженной функциональной способностью почек был характерен более тяжелый ФК ХСН и достоверно более высокие значения СРБ.

## ВЫВОДЫ

1. В обследованной группе больных с систолической стабильной ХСН (II-IV ФК по NYHA) стойкое снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, соответствующее третьей стадии ХБП, зафиксировано у 41% (174) пациентов.

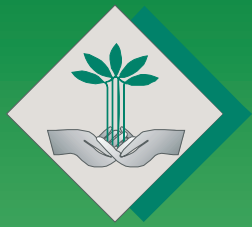
2. В группе пациентов со СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> преобладали больные более старшего возраста и женщины с наличием АГ и СД. У этих больных достоверно чаще выявлялась анемия.

3. При снижении СКФ достоверно увеличивался ФК по NYHA, однако связи между величиной СКФ и ФВ ЛЖ выявить не удалось.

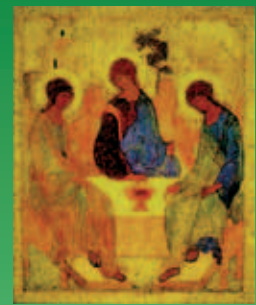
4. Пациенты со СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> отличались более низким уровнем гемоглобина, гематокрита, эритроцитов, более высокими значениями СРБ. 

## Литература

- McCullough P.A., Li S., Jurkovic T. et al. CKD and cardiovascular disease in screened high-risk volunteer and general populations: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004 // *Am J Kidney Dis.* 2008; 51 (4 Suppl 2): 38-45.
- Hillege H.L., Nitsch D., Pfeffer M.A. et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006; 113: 671-8.
- De Silva R., Nikitin N.P., Witte K.K.A., Rigby A.S., Goode K., Bhandari S., Clark A.L., Cleland J.G. Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognosis. *Eur Heart J.* 2006; 27: 569-581.
- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39 (Suppl 1): 1-266.
- Nohria A., Hasselblad V., Stebbins A. et al. Cardiorenal interactions – insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 51: 1268-74.
- Heywood J.T. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options // *Heart fail Rev.* 2004; 9(3): 195-201.
- Delles D.L., Schmieder R.E. The kidney in congestive heart failure: renal adverse event rate of treatment // *J Cardiovasc Pharmacol.* 2001; 33(1): 99-107.
- Heywood J.T. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options // *Heart fail Rev.* 2004; 9(3): 195-201.
- Ronco C., Haapio M., House A.A. et al. Cardiorenal Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1527-39.
- Jie K.E., Verhaar M.C., Cramer M.J. et al. Erythropoietin and the cardiorenal syndrome: Cellular mechanisms on the cardiorenal connectors. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291: F932-44.
- Palazzuoli A., Silverberg D.S., Iovine F. et al. Effects of betaerythropoietin treatment on left ventricular remodeling, systolic function, and B-type natriuretic peptide levels in patients with the cardiorenal anemia syndrome. *Am Heart J* 2007; 154: 645.e9-15.
- Singh A.K., Szczech L., Tang K.L. et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease // *N Engl J Med.* 2006; 355: 2085-2098.
- Pfeffer M.A., Burdman E.A., Chen C.Y. et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009; 361: 2019-2032.
- Добронравов В.А., Смирнов А.В. Анемия и хроническая болезнь почек. *Анемия*, 2005; 2: 2-8.
- Silverberg D.S., Wexler D., Iaina A. et al. Anemia, chronic renal disease and congestive heart failure – the cardio renal anemia syndrome: the need for cooperation between cardiologists and nephrologists. *Int Urol Nephrol.* 2006; 38: 295-310.



# XVIII РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»



11–15 апреля 2011 года • Москва

## ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

■ Хронические неинфекционные заболевания человека: профилактика, лечение, мониторинг, стратегии сокращения факторов риска ■ Первичная медико-социальная помощь: пути совершенствования ■ Медицинская этика, деонтология, мораль современного врачебного сообщества ■ Стратегия и тактика лечения основных заболеваний человека с позиций доказательной медицины ■ Инновационные технологии профилактики и оказания медицинской помощи детям ■ Новые технологии диагностики и терапии инфекционных заболеваний ■ Актуальные вопросы неврологии и психиатрии ■ Эндокринологические заболевания в акушерско-гинекологической практике ■ Безопасность применения лекарственных средств ■ Информационные технологии в медицине

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

## ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология (артериальная гипертония)
- Гастроэнтерология
- Пульмонология
- Неврология
- Ревматология
- Эндокринология (сахарный диабет)
- Онкология
- Гематология (клиническая гемостазиология)
- Неонатология
- Педиатрия (оказание догоспитальной помощи)
- Педиатрия (кардиология)

## КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

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

## КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- «Лечение основных заболеваний человека»

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

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

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01. 09. 10	30. 12. 10
Тезисы	01. 09. 10	15. 12. 10
Конкурсные работы	01. 09. 10	18. 01. 11
Регистрационные карты	01. 09. 10	05. 04. 11
Заявки на участие в Выставке	01. 09. 10	11. 03. 11

## КОНТАКТЫ:

Тел/факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)  
Тел: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)  
E-mail: [publish@medlife.ru](mailto:publish@medlife.ru) (тезисы)  
[reg@medlife.ru](mailto:reg@medlife.ru) (регистрационные карты)  
[trud@medlife.ru](mailto:trud@medlife.ru) (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)  
[stend@medlife.ru](mailto:stend@medlife.ru) (заявки на участие в выставке)

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

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

С.В. ВИЛЛЕВАЛЬДЕ,  
Е.А. ТЮХМЕНЕВ,  
Ж.Д. КОБАЛАВА

РУДН, Москва

## Значение оценки функционального состояния почек для реклассификации больных неосложненной артериальной гипертензией по сердечно-сосудистому риску

*В действующих международных и национальных рекомендациях по артериальной гипертензии (АГ) 2007/2008 гг. получила дальнейшее развитие концепция оценки общего сердечно-сосудистого риска, степень которого зависит от величины артериального давления (АД), наличия или отсутствия сопутствующих факторов риска (ФР), субклинического поражения органов-мишеней (ПОМ), сахарного диабета (СД) и установленных заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек (1,2). Стратификация по риску охватывает пациентов со всеми градациями АД.*

**К**атегория сердечно-сосудистого риска определяет не только сроки начала медикаментозной антигипертензивной терапии, но и целевой уровень АД. В связи с этим раннее и точное выделение пациентов, имеющих высокий/очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, приобретает первостепенное значение. Важнейшая роль в стратификации риска принадле-

жит выявлению субклинического ПОМ. При этом распределение больных по риску в большей степени определяется объемом обследования (3-8).

Предложены алгоритмы рутинного (обязательного) и расширенного (рекомендуемого) обследования. Однако затратность и труднодоступность некоторых методик зачастую не позволяют выполнить полное обследование. Это, в свою очередь, определяет необходимость ранжирования методов оценки ПОМ по их значимости для стратификации по риску развития сердечно-сосудистых осложнений.

В последних версиях рекомендаций по АГ отчетливо обозначился вектор к снижению значений стратификационных ФР и критериев ПОМ и повышению важности суррогатных критериев оценки эффективности антигипертензивной терапии. Цель нововведений – раннее выявление пациентов с высоким риском для раннего осуществления эффективной профилактики сердечно-

сосудистых осложнений. Значительную эволюцию претерпели диагностические критерии субклинического поражения почек. К признакам поражения почек наряду с ранее учитывавшимися незначительным повышением уровня креатинина сыворотки (градации остались прежними: 115-133 мкмоль/л (1,3-1,5 мг/дл) для мужчин и 107-124 мкмоль/л (1,2-1,4 мг/дл) для женщин) и микроальбуминурией (МАУ), добавлено снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) или клиренса креатинина (оцениваемым, соответственно, по формулам MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) и Кокрофта-Гаулта).

Микроальбуминурия, протеинурия и снижение СКФ являются независимыми предикторами сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (9, 10). Необходимо отметить, что расчетные методы оценки функции почек и определение МАУ тест-полосками внесены в перечень рутинных обследований пациентов с АГ.

В современных рекомендациях важнейшая роль отводится не только выявлению, но и мониторингованию субклинических органных поражений как критерию оценки эффективности антигипертензивной терапии. Изменения в органах-мишенях на фоне терапии коррелируют с изменением частоты событий, следовательно, улучшение структурно-функционального состояния органов-мишеней может свидетельствовать о протективном эффекте лечения (11-13).

**Больным АГ с низким/средним риском развития сердечно-сосудистых осложнений на основании результатов рутинного физического и лабораторного исследования показано расширение объема обследования с целью уточнения категории риска, сроков начала антигипертензивной терапии и определения уровня целевого АД. Расширение обследования на первом этапе должно включать оценку функционального состояния почек – расчет скорости клубочковой фильтрации по MDRD и определение альбуминурии.**

Необходимо оценивать состояние органов-мишеней через определенные интервалы. Поскольку МАУ быстро изменяется на фоне терапии, ее рекомендуется определять каждые несколько месяцев.

**Целью исследования** явилось изучение роли оценки функционального состояния почек для выделения групп больных высокого/очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений и определения дополнительных терапевтических целей антигипертензивной терапии.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено как одномоментное в клинике внутренних болезней РУДН. Обследованы 576 пациентов без установленных заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек (на основании анамнеза и данных обязательного обследования) и сахарного диабета (СД) из 1124 больных, направленных для консультативно-диагностической помощи (таблица 1). На момент обращения регулярную антигипертензивную терапию получали 324 (44,1%) пациента. Из них монотерапию диуретиками получали 45 (13,9%),

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных артериальной гипертензией	
Показатель	АГ (n = 576)
Пол (м/ж), n (%)	291 (50,5)/285 (49,5)
Возраст, годы	53,0 ± 10,1
Длительность АГ, годы	4,1 ± 2,2
Курение, n (%)	219 (38,0)
Абдоминальное ожирение, n (%)	350 (60,8)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,4 ± 4,4
Систолическое АД, мм рт. ст.	155,9 ± 12,7
Диастолическое АД, мм рт. ст.	98,8 ± 7,8
Креатинин, мкмоль/л	94,3 ± 17,4
СКФ (MDRD), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	69,4 ± 20,1
Клиренс креатинина (Кокрофта–Гаулта), мл/мин	96,7 ± 15,5
Общий холестерин, ммоль/л	5,9 ± 1,0
ХС ЛНП, ммоль/л	3,7 ± 0,9
ХС ЛВП, ммоль/л	1,2 ± 0,3
Триглицериды, ммоль/л	1,7 ± 0,7
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,2 ± 0,6

ингибиторами АПФ 97 (29,9%), β-адреноблокаторами 17 (5,2%), антагонистами кальция 57 (17,6%), 40 (12,3%) антагонистами АТ<sub>1</sub>-рецепторов ангиотензина II, комбинированную терапию (в том числе фиксированными комбинированными препаратами) принимали 68 (21,0%) человек.

Выполнялось обязательное и расширенное обследование в соответ-

ствии с рекомендациями 2003 г. (14). Дополнительно определяли МАУ, скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ). Для оценки функционального состояния почек исследовали креатинин сыворотки энзиматическим методом, рассчитывали клиренс креатинина (ККр) по формуле Кокрофта–Гаулта (15), СКФ по сокращенной форму-



**Таблица 2. Характеристика больных неосложненной артериальной гипертензией в зависимости от стратификации по риску сердечно-сосудистых осложнений**

Показатель	Категории риска (2003/2004 гг.)			
	Низкий, n = 51	Средний, n = 208	Высокий, n = 258	Очень высокий, n = 59
Возраст, годы	52,4 ± 1,6	52,1 ± 1,4	53,4 ± 1,3	54,9 ± 2,3
Мужчины/Женщины	24/27	97/111	131/127	39/20
Длительность АГ, годы	3,4 ± 0,5	3,1 ± 0,5	4,7 ± 0,4	5,2 ± 0,6*
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,2 ± 0,6	28,5 ± 0,5	29,9 ± 0,6	30,4 ± 0,6*
Курение, n (%)	0 (0%)	15 (37%)	23 (45%)	11 (92%)
Клиническое САД, мм рт. ст.	145,6 ± 1,7	149,2 ± 1,7	162,6 ± 1,5*** <sup>ooo</sup>	169,4 ± 2,8*** <sup>ooo</sup> Λ
Клиническое ДАД, мм рт.ст.	93,2 ± 1,3	95,1 ± 1,2	100,9 ± 1,2** <sup>o</sup>	107,3 ± 1,9***
Креатинин, мкмоль/л	90,3 ± 5,4	94,8 ± 3,9	93,6 ± 2,7	96,6 ± 4,7
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,1 ± 0,3	5,3 ± 0,2	5,2 ± 0,3	5,1 ± 0,3
ОХС, ммоль/л	5,5 ± 0,1	5,7 ± 0,1	6,1 ± 0,1 <sup>o</sup>	6,5 ± 0,1* <sup>o</sup>
ХС ЛВП, ммоль/л	1,45 ± 0,06	1,37 ± 0,05	1,33 ± 0,06	1,29 ± 0,07*
ХС ЛНП, ммоль/л	3,5 ± 0,3	3,6 ± 0,2	3,7 ± 0,3	4,1 ± 0,4*
ТГ, ммоль/л	1,7 ± 0,3	1,5 ± 0,3	1,7 ± 0,2	1,8 ± 0,5
вЧСРБ, мг/дл	0,38 ± 0,08	0,26 ± 0,03	0,42 ± 0,07	0,62 ± 0,08

\* p < 0,05. \*\* p < 0,01. \*\*\* p < 0,001 – достоверность различий по сравнению с группой низкого риска; p < 0,05, p < 0,01, p < 0,001 – по сравнению с группой среднего риска; p < 0,05 – по сравнению с группой высокого риска.

## ПОСЛЕДСТВИЯ ИЗМЕНЕНИЯ КРИТЕРИЕВ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК КАК ОРГАНА-МИШЕНИ



**Рисунок 1. Реклассификация больных артериальной гипертензией по риску после изменения критериев субклинического поражения почек как органа-мишени**

ле MDRD (16). В образце утренней мочи определяли отношение концентрации альбумина и креатинина (А/Кр), критерием МАУ считали его значение  $\geq 22$  мг/г для мужчин и  $\geq 31$  мг/г для женщин, подтвержденное в двух из трех анализов с интервалом 7-10 дней при отсутствии повышения температуры тела и признаков инфекции мочевыводящих путей.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием пакета прикладных статистических программ SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США) с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Данные представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее значение,  $\sigma$  – среднеквадратичное отклоне-

ние среднего значения. Различия средних величин и корреляционные связи считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

**Стратификация больных неосложненной АГ по риску сердечно-сосудистых осложнений в соответствии с рекомендациями 2003/2004 гг.** На основании рутинного обследования в соответствии с рекомендациями 2003/2004 гг. (14), ЭхоКГ исследования для выявления гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), дуплексного сканирования сонных артерий для выявления увеличения толщины интима-медиа (ТИМ) и наличия атеросклеротических бляшек, определения экскреции альбумина с мочой 51 (8,9%) больной АГ без ассоциированных клинических состояний и СД был отнесен к категории низкого риска сердечно-сосудистых осложнений, 208 (36,1%) пациентов – к категории среднего риска, 258 (44,8%) пациентов – к категории высокого риска и 59 (10,2%) пациентов – к категории очень высокого риска. Таким образом, 317 (55%) больных АГ имели высокий/очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

Характеристика больных в зависимости от категории риска сердечно-сосудистых осложнений представлена в таблице 2.

Следует отметить, что подгруппу с очень высоким риском составили пациенты с 3-й степенью АГ, имеющие  $\geq 1$  ФР или признаки ПОМ, поэтому эти больные не могли быть реклассифицированы на основании изменения (ужесточения) стра-

тификационных ФР или введения новых критериев субклинического ПОМ в категорию меньшего риска, следовательно, количество больных очень высокого риска оставалось неизменным.

Немногочисленную подгруппу низкого риска составили больные с 1-й степенью АГ без ФР. Больные из этой подгруппы могли быть реклассифицированы в категорию среднего риска при добавлении 1 ФР. Однако такая реклассификация не является значимой, поскольку не изменяет ни времени начала медикаментозной антигипертензивной терапии, ни целевого уровня АД.

Подгруппу пациентов, имеющих средний риск сердечно-сосудистых осложнений, составили пациенты с 1-й и 2-й степенью АГ и 1-2 ФР без субклинического ПОМ. Данная подгруппа является самой изменчивой по составу. С одной стороны, она увеличивается за счет реклассификации (повышения риска) больных с низким риском. С другой – большое значение имеет реклассификация этих пациентов (повышение категории сердечно-сосудистого риска до высокого), так как это требует безотлагательного начала медикаментозной терапии. К повышению категории риска у пациентов, имеющих средний риск сердечно-сосудистых осложнений приведет выявление субклинического ПОМ, метаболического синдрома или увеличение числа имеющихся ФР до трех.

**Реклассификация больных АГ по риску сердечно-сосудистых осложнений после изменения критериев субклинического поражения почек.** Изменения и введение новых стратификационных ФР и критериев субклинического ПОМ в рекомендациях по АГ 2007/2008 гг. (1, 2) обладают различным потенциалом для реклассификации по риску развития сердечно-сосудистых осложнений пациентов с неосложненной АГ без СД. Изменение критериев дислипидемии и введение параметров углеводного обмена как стратификационных факторов риска повышает риск у 8,5 и 8,9% пациентов с низким/средним ри-

**В современных рекомендациях важная роль отводится не только выявлению, но и мониторингованию субклинических органных поражений как критерию оценки эффективности антигипертензивной терапии. Изменения в органах-мишенях на фоне терапии коррелируют с изменением частоты событий, следовательно, улучшение структурно-функционального состояния органов-мишеней может свидетельствовать о протективном эффекте лечения.**



ском, включение СРПВ > 12 м/с как признака ПОМ – у 15,4%. Исключение вЧСРБ из стратификационных ФР и введение ЛПИ < 0,9 как критерия поражения органов-мишеней минимально изменяет распределение пациентов по риску.

Наиболее высокое значение имело включение в перечень ПОМ сниженной расчетной СКФ или ККр (оцениваемым, соответственно, по формулам MDRD и Кокрофта–Гаулта) и приравнивание кластера ФР – метаболического синдрома – к субклиническому ПОМ.

Субклиническое поражение почек выявлено у 216 (37,5%) больных. Снижение ККр и/или СКФ<sub>MDRD</sub> соответствующее категории ПОМ, выявлено у 11 больных низкого риска и 135 пациентов среднего риска. Остальные пациенты со снижением ККр и/или СКФ<sub>MDRD</sub> < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ранее были отнесены к категории высоко-го/очень высокого риска.

Таким образом, учет (наряду с небольшим повышением креатинина сыворотки и МАУ) диагностического снижения СКФ<sub>MDRD</sub> < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> приводил к повышению категории риска у 146 (56,4%) пациентов низкого/среднего риска (рисунок 1).

Установлена различная значимость изменений и введения новых стратификационных ФР и критериев субклинического ПОМ для стратификации по риску развития сердечно-сосудистых осложнений больных неосложненной АГ без СД (рисунок 2).

Больным АГ с низким/средним риском развития сердечно-сосудистых осложнений на основании результатов рутинного физического и лабораторного исследования показано расширение объема обследования с целью уточнения категории риска, сроков начала антигипертензивной терапии и определения уровня целевого АД. Расширение обследования на первом этапе должно включать оценку функционального состояния почек и выявление метаболического синдрома – кластера факторов риска.

## ОБСУЖДЕНИЕ

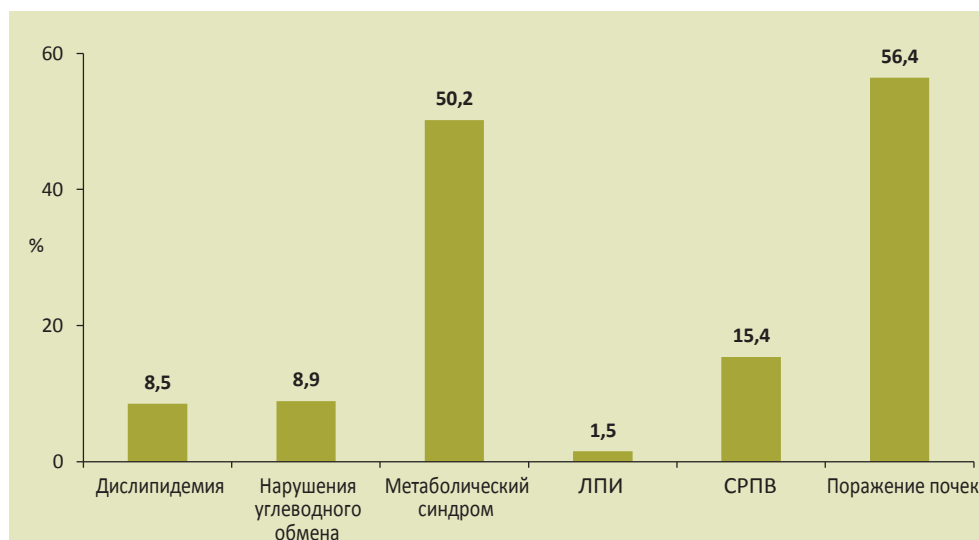
На основании рутинного обследования, ультразвукового (УЗ) исследования сердца и сосудов, определения экскреции альбумина с мочой 45% больных неосложненной (без ассоциированных клинических состояний) АГ без СД были отнесены к категории низкого/среднего риска сердечно-сосудистых осложнений, 55% больных имели высокий/очень высокий риск. Реклассификация больных из группы низкого в группу среднего риска не является значимой, поскольку не изменяет ни времени начала медикаментозной антигипертензивной терапии, ни целевого уровня АД. Гораздо большее значение с практической точки зрения имеет возможная реклассификация больных низкого или среднего риска в категорию высокого риска, что возможно на основании выявления признаков субклинического ПОМ, наличия метаболического синдрома, приравненного к ПОМ, или трех ФР.

Установлена различная значимость изменений и введения новых стратификационных ФР и критериев субклинического ПОМ для стратификации по риску развития сердечно-сосудистых осложнений больных неосложненной АГ без СД. Наиболее значимо уменьшало

пропорцию пациентов с низким/средним риском введение снижения СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> как признака субклинического поражения почек (на 56,4%) и приравнивание кластера ФР – метаболического синдрома – к субклиническому ПОМ (на 50,2%).

УЗ исследование сердца и сосудов являются высоко чувствительным методом для выявления ПОМ, однако с точки зрения эффективности/стоимость предлагается начинать обследование с определения МАУ.

Оценка функции почек с использованием расчетных методов является более корректной по сравнению с определением концентрации креатинина сыворотки. Для расчета СКФ по формуле MDRD необходим возраст, пол, раса и уровень креатинина сыворотки. Значения < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> указывают на наличие третьей стадии хронической болезни почек, < 30 и < 15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> соответ-



**Рисунок 2. Реклассификация больных артериальной гипертензией низкого/среднего риска в зависимости от критериев стратификации**

ственно четвертой и пятой в соответствии с принятой классификацией (17-19).

Расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта–Гаулта учитывает возраст, пол, массу тела и креатинин сыворотки. Оба метода позволяют выявить нарушенную функцию почек при нормальных значениях креатинина. Опыт применения расчетных методов оценки функции почек показывает, что незначительное повышение креатинина сыворотки по указанному выше критерию может не сопровождаться снижением рассчитанных СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у лиц молодого возраста, и, напротив, значение креатинина сыворотки ниже указанного диапазона может сопровождаться низкими значениями у пациентов пожилого возраста. Расчетные значения клиренса креатинина по формуле Кокрофта–Гаулта, помимо возраста, чувствительны к массе тела пациента и могут быть высокими при более высоких значениях креатинина сыворотки (20, 21). Важнейшим достоинством расчетных методов оценки функционального состояния почек является также их общедоступность, незатратность, возможность автоматического представления результатов в лабораторных отчетах.

До введения новых критериев субклинического поражения почек в рекомендации по АГ также предпринимались попытки определить оптимальный алгоритм обследования больных АГ, выделив наиболее значимый показатель для изменения стратификации по риску.

Целью эпидемиологического исследования ICEBERG (Intensive/Initial Cardiovascular Examination regarding Blood pressure levels: Evaluation of Risk Groups study) было оценить вклад лабораторных тестов в стратификацию риска у пациентов с высоким нормальным и высоким АД ( $n = 10313$ , АД  $\geq 130/85$  мм рт. ст., леченная или нелеченная АГ). Помимо рутинного обследования, определение МАУ и вЧСРБ, ЭХОКГ и ультразвуковое (УЗ) исследование сонных артерий выполнялось в различных ветвях исследования. После рутинного обследования пропорция пациентов в группе высокого/очень высокого риска составляла от 51,2% до 60,7% в различных ветвях исследования. Эта пропорция увеличивалась до 62,9% при добавлении биохимического исследования и до 76,2% при определении вЧСРБ. Значение МАУ, УЗ исследования сердца и сосудов для реклассификации больных по риску было сопоставимым: увеличение еще на 6% при использовании МАУ, на 4,9% при ЭХОКГ, на 6,8% при УЗ сонных артерий (22).

В исследовании APROS (Assessment of Prognostic Risk Observational Survey) 1074 с нелеченной АГ из 8502 пациентов на основании рутинного обследования (анамнез, физическое исследование, клиническое измерение АД, биохимический анализ крови, анализ мочи, ЭКГ) были отнесены к категории низкого/среднего риска. Значительное изменение категории риска достигалось при применении УЗ исследования для выявления ПОМ: более 50% пациентов, ранее отнесенных

к категории низкого/высокого риска, были затем реклассифицированы в категорию высокого риска (3).

У 580 пациентов нелеченной АГ (355 мужчин, средний возраст  $47,8 \pm 11,4$  лет), отнесенных в категории низкого/среднего риска после рутинного обследования, изучалось соотношение эффективность/стоимость УЗ исследования сонных артерий и ЭХОКГ для стратификации по риску в зависимости от возраста ( $< 50$  и  $\geq 50$  лет) и пола.

По данным рутинного обследования 16,3% обследованных отнесены в категорию низкого риска, 83,7% – среднего. Субклиническое поражение сонных артерий было выявлено у 27,0%, что соответствовало высокому сердечно-сосудистому риску. До исследования сонных артерий риск был недооценен у 12,6% мужчин  $< 50$  лет, 14,1% женщин  $< 50$  лет, 53,0% мужчин  $\geq 50$  лет и 40,1% женщин  $\geq 50$  лет. Стоимость выявления одного случая каротидного атеросклероза составила 473 евро у пациентов  $< 50$  лет и 133 евро у пациентов  $\geq 50$  лет. Таким образом, роль определения ТИМ сонных артерий в оценке риска и соотношение эффективность/стоимость во многом определялось возрастом и полом пациентов (4).

ЭХОКГ критерии ГЛЖ (ИММЛЖ  $\geq 125$  г/м<sup>2</sup> у мужчин,  $\geq 110$  г/м<sup>2</sup> у женщин) были выявлены у 86 больных (14,8%), что соответствовало категории высокого риска. До ЭХОКГ риск был недооценен у 8,9% мужчин  $< 50$  лет, 12,3% женщин  $< 50$  лет, 26,7% мужчин  $\geq 50$  лет и 15,3% женщин  $\geq 50$  лет. Стоимость выявления 1 случая ГЛЖ составила 595 евро у пациентов до 50 лет и 290 евро у пациентов  $\geq 50$  лет. Авторы сделали вывод о наибольшей частоте ГЛЖ и, соответственно, вероятности повышения категории сердечно-сосудистого риска на основании ЭХОКГ у мужчин старшего возраста. ЭХОКГ имеет ограниченное значение и невыгодное соотношение эффективности/стоимость у молодых пациентов с АГ (5). Данные результаты не подтвер-

**Большое значение имеет реклассификация пациентов имеющих средний риск сердечно-сосудистых осложнений (повышение категории сердечно-сосудистого риска до высокого), так как это требует безотлагательного начала медикаментозной терапии. К повышению категории риска у пациентов, имеющих средний риск сердечно-сосудистых осложнений приведет выявление субклинического ПОМ, метаболического синдрома или увеличение числа имеющих ФР до трех.**

дили необходимости ЭхоКГ как рутинной процедуры у пациентов с неосложненной АГ.

На основании анализа различных алгоритмов обследования 405 пациентов с нелеченной АГ был предложен следующий наименее затратный диагностический алгоритм для выявления ПОМ: МАУ (среднее значение из 3 не последовательных утренних анализов), затем ЭхоКГ, затем УЗ исследование сонных артерий (8). Распространенность МАУ, ГЛЖ и поражения сонных артерий (увеличение ТИМ или атеросклеротическая бляшка) составила 13, 49 и 32% соответственно. Сочетание 3 методик приводило к значительному увеличению пропорции пациентов с высоким/очень высоким риском. Методики различались по чувствительности: альбуминурия 20%; ЭхоКГ 65%; УЗ исследование сонных артерий 41%. Таким образом, УЗ исследование сердца и сосудов является высоко чувствительным методом для выявления ПОМ, однако с точки зрения эффективности/стоимость предлагалось начи-


нать обследование с определения МАУ.

Полученные нами результаты о первостепенном значении выявления субклинического поражения почек для стратификации больных неосложненной АГ по риску согласуются с данными другого исследования (6). Обследовано 459 пациентов с неосложненной нелеченной АГ (64% мужчин, средний возраст 47,3 года, без СД). Сочетанное определение МАУ и КкР по формуле Кокрофта-Гаулта изменило стратификацию больных по риску в сравнении с рутинным обследованием: 68% пациентов вместо 58% были отнесены к категории высокого/очень высокого риска. УЗ исследование сердца и сосудов, направленное на выявление субклинического ПОМ, не обладало преимуществом перед оценкой функционального состояния почек в отношении стратификации по риску.

### ВЫВОДЫ

Изменения и введение новых стратификационных ФР и крите-

риев субклинического ПОМ в рекомендации по АГ 2007/2008 гг. имеет разное значение для выделения групп пациентов с высоким/очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с неосложненной АГ без СД. Наиболее значимо уменьшает пропорцию пациентов с низким/средним риском введение снижения СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> как признака субклинического поражения почек (на 56,4%).

Большим АГ с низким/средним риском развития сердечно-сосудистых осложнений на основании результатов рутинного физического и лабораторного исследования показано расширение объема обследования с целью уточнения категории риска, сроков начала антигипертензивной терапии и определения уровня целевого АД. Расширение обследования на первом этапе должно включать оценку функционального состояния почек – расчет скорости клубочковой фильтрации по MDRD и определение альбуминурии. 

### Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации РМОАГ и ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7(6). Приложение 2: 1-16.
2. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2007; 25: 1105-1187.
3. Cuspidi C., Ambrosioni E., Mancina G. et al. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. J Hypertens. 2002; 7: 1307-14.
4. Cuspidi C., Meani S., Valerio C. et al. Carotid atherosclerosis and cardiovascular risk stratification: role and cost-effectiveness of echo-Doppler examination in untreated essential hypertensives. Blood Press. 2006; 15(6): 333-9.
5. Cuspidi C., Meani S., Valerio C. et al. Left ventricular hypertrophy and cardiovascular risk stratification: impact and cost-effectiveness of echocardiography in recently diagnosed essential hypertensives. J Hypertens. 2006; 24(8): 1671-1677.
6. Leoncini G., Ratto E., Viazzi F. et al. Global risk stratification in primary hypertension: the role of the kidney. J Hypertens. 2008; 26: 427-432.
7. Viazzi F., Leoncini G., Parodi D. et al. Impact of target organ damage assessment in the evaluation of global risk in patients with essential hypertension. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 89-91.
8. Viazzi F., Parodi D., Leoncini G. et al. Optimizing global risk evaluation in primary hypertension: the role of microalbuminuria and cardiovascular ultrasonography. J Hypertens. 2004; 22(5): 907-13.
9. Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопулярный маркер неблагоприятного прогноза. Тер архив. 2007; 6: 5-10.
10. Мухин Н.А., Фомин В.В., Моисеев С.В. Микроальбуминурия – универсальный маркер неблагоприятного прогноза. Клиническая медицина. 2008; 11: 4-9.
11. Devereux R.B., Wachtell K., Gerds E. et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. JAMA. 2004; 292: 2350-2356.
12. Ibsen H., Olsen M.N., Wachtell K. et al. Reduction in albuminuria translate to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. Hypertension. 2005; 45: 198-202.
13. Olsen M.N., Wachtell K., Ibsen H. et al. LIFE Study Investigators. Reductions in albuminuria and in electrocardiographic left ventricular hypertrophy independently improve prognosis in hypertension: the LIFE study. J Hypertens. 2006; 24: 775-781.
14. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens. 2003 Jun; 21(6): 1011-53.
15. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976; 16: 31-41.
16. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med. 1999; 130: 461-470.
17. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Рекомендации ВНОК и Научного общества нефрологов России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7 (6), Приложение 3: 1-20.
18. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002; 39 (Suppl 1): S1-S266.
19. Levey A.S., Eckardt K.U., Tsakamoto Y. et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Kidney Int 2005; 67(6): 2089-100.
20. Froissart M., Rossert J., Jacquot C. et al. Predictive performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. J Am Soc Nephrol. 2005; 16: 763-773.
21. Stevens A.L., Coresh J., Greene T., Levey A.S. Assessing kidney function – measured and estimated glomerular filtration rate. N Engl J Med. 2006; 354: 2473-83.
22. Buyukozturk K., Ilerigelen B., Kabakci G. et al. Intensive cardiovascular examination regarding blood pressure levels: evaluation of risk groups. ICEBERG study. Blood Press. 2006; 5: 291-301.

А.С. КЛИМЕНКО,  
М.А. ВОРОБЬЕВА,  
С.В. ВИЛЛЕВАЛЬДЕ,  
Ж.Д. КОБАЛАВА  
РУДН, Москва

## Применение диуретиков при хронической болезни почек

*Хроническая болезнь почек (ХБП) – всемирная проблема общественного здравоохранения (1). Нарушения функции почек часто встречаются у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), особенно в сочетании с сахарным диабетом (СД), сердечной недостаточностью (СН) и др. В настоящее время снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) рассматривается в качестве маркера неблагоприятного прогноза распространенных в популяции заболеваний, прежде всего, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (2).*

**В** зависимости от этиологии почечного повреждения ХБП подразделяют на диабетическую ХБП и недиабетическую ХБП.

**Диабетическая ХБП** характеризуется более ранним возникновением альбуминурии (микроальбуминурии), АГ и более высоким риском развития ССЗ и сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Характер почечного поражения при СД 1 и 2 типа аналогичен, однако при ХБП на фоне СД 2 типа отмечается более раннее развитие гипертензии и сосудистого повреждения, чем при ХБП на фоне СД 1 типа (3). Развитие АГ у пациентов с СД 1 типа означает возникновение почечного повреждения, в то время как при СД 2 типа АГ может быть при отсутствии значимого поражения почек.

**Недиабетическая ХБП** включает целый ряд заболеваний: гломерулярные, за исключением СД; сосудистые, исключая реноваскулярные; тубулоинтерстициальные и поликистоз. Наибольшую роль в диагности-

ке, а также в определении прогноза этих заболеваний играет уровень протеинурии (1).

Гломерулярные заболевания характеризуются более ранним развитием и более высоким уровнем протеинурии. Более низкие уровни протеинурии отмечаются при сосудистых и тубулоинтерстициальных заболеваниях, поликистозе.

При недиабетической ХБП также отмечается высокая распространенность АГ. В исследовании AIPRI (ACE Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study) она составила 92%, в исследовании REIN (Ramipril Efficacy in Nephropathy Study) – 84%, в исследовании MDRD (The Modification of Diet in Renal Disease) – 62% при тубулоинтерстициальных заболеваниях, 85% при гломерулярных, 87% при поликистозе, 100% при сосудистых заболеваниях (4, 5).

В проспективных исследованиях продемонстрирована сильная взаимосвязь между повышенным уровнем АД и высоким риском почечной недостаточности или ухудшения функционального состояния почек как при диабетической, так и при недиабетической ХБП (5, 6).

Нарушения функции почек являются важным фактором риска (ФР) развития ССО. Назначение медикаментозной терапии способно снизить риск развития ССО и почечных осложнений, замедлить прогрессирование нарушения функции почек (2).

Среди всех лекарственных препаратов, применяемых при ХБП, диуретики являются наиболее полезными в терапии большинства пациентов с ХБП. Влияние диуретиков на прогрессирование нефропатии

в крупных рандомизированных исследованиях не изучалось (2). При ХБП возможно применение всех групп диуретиков (петлевые, тиазидные и тиазидоподобные, калийсберегающие). Все группы диуретиков действуют преимущественно за счет уменьшения реабсорбции натрия в почечных канальцах, однако они отличаются по механизму действия и точке приложения, а следовательно имеют специфические фармакологические свойства и особые показания к применению (7).

Принципы использования диуретиков у пациентов с ХБП сводятся к достижению целевого артериального давления (АД) и снижению сердечно-сосудистого риска (8). Выбор диуретического агента напрямую зависит от уровня СКФ и наличия необходимости в снижении объема внеклеточной жидкости. Неблагоприятные побочные реакции (НПР), ассоциированные с диуретической терапией при ХБП, аналогичны побочным эффектам, наблюдаемым в общей популяции. Единственное отличие заключается в более высокой частоте и большей их выраженности, что, наиболее вероятно, связано с применением более высоких доз диуретиков у пациентов с ХБП.

Рациональная диуретическая терапия должна быть основана на знании физиологии и фармакологии, принципов дозирования (стартовые дозы и принципы титрации дозы), принципов мониторинга функционального состояния почек и НПР (8).

Задержка натрия возникает при развитии дисбаланса между поступлением натрия и его выведением,

**Таблица 1. Клинические проявления увеличения объема внеклеточной жидкости**

Клинические проявления	Комментарии
Гипертония	Может быть единственным симптомом
Прибавка в весе	Появление отеков сопровождается прибавкой в весе > 2-3 кг
Периферические отеки	Отражают увеличение объема межклеточной жидкости, как правило, нарастают к концу дня
Скопление жидкости в полостях (плевральной, брюшной)	Как правило, сочетается с периферическими отеками, за исключением пациентов с СН, заболеваниями печени и другими сопутствующими заболеваниями
Незначительное увеличение СКФ	По сравнению с исходным уровнем
Примечание: СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СН – сердечная недостаточность.	

**Таблица 2. Характеристика основных групп диуретиков, применяемых при ХБП**

Критерии	Тиазидные	Петлевые	Калийсберегающие
Фармакодинамические эффекты	Повышение экскреции $K^+$ , $Na^+$ , $Mg^{2+}$ , уменьшение экскреции $Ca^{2+}$	Повышение экскреции $K^+$ , $Na^+$ , $H^+$ , $Mg^{2+}$ , $Ca^{2+}$	Повышение экскреции $Na^+$ , уменьшение экскреции $K^+$ , $H^+$ , $Mg^{2+}$ , $Ca^{2+}$
Точка приложения	Дистальные каналцы	Толстый сегмент восходящей части петли Генле	Собирательные трубочки
Способ доставки	Переносчик органических анионов – проксимальные каналцы	Переносчик органических анионов – проксимальные каналцы	Переносчик органических катионов – проксимальные каналцы
Переносчик	Апикальная $Na^+Cl^-$ котранспортная система	$Na^+K^+Cl^-$ переносчик	Эпителиальные $Na$ каналы (триамтерен, амилорид) или минералокортикоидные рецепторы (антагонисты альдостерона)
Реабсорбция в месте действия, %	6-11	20-30	30-90
Биодоступность, %	40-90	50-100	Менее 5
Элиминация	Печень/почки	Печень/почки	Печень/почки
Период полувыведения, ч	2,5-60	1-5	2-26
Режим дозирования	1 раз в день	2 раза в день	1-2 раза в день

что обуславливает увеличение объема внеклеточной жидкости (таблица 1).

Уменьшение экскреции натрия вызвано либо снижением клубочковой фильтрации натрия, либо повышенной его реабсорбцией в каналцах, либо сочетанным действием вышеуказанных механизмов.

Увеличение объема внеклеточной жидкости может вызывать компенсаторное уменьшение канальцевой реабсорбции натрия с дальнейшим восстановлением баланса натрия и развитием АГ. АГ как единственное проявление увеличения объема внеклеточной жидкости свидетельствует о недостаточном подавлении канальцевой реабсорбции. Резкое увеличение объема внеклеточной жидкости может отмечаться при очень высоком потреблении натрия или при выраженном снижении СКФ (например, при ХБП 4-5 стадии).

Истощение компенсаторных механизмов приводит к дальнейшему возрастанию объема внеклеточной жидкости и появлению клинических симптомов (см. таблицу 1). Повышенная канальцевая реабсорбция натрия отмечается при нефроти-


ческом синдроме, СН и циррозе печени. Кроме того, увеличение реабсорбции натрия могут вызвать такие лекарственные препараты, как флудрокортизон (альдостерон), эстрогенсодержащие препараты и НПВС.

**Антигипертензивный эффект диуретиков** основан на преимущественном уменьшении канальцевой реабсорбции натрия и соответственно увеличении его экскреции. Вышеуказанные механизмы обуславливают уменьшение объема внеклеточной жидкости и снижение АД. Эффективность диуретической терапии зависит от соблюдения немедикаментозных мер (ограничение употребления натрия), поэтому резистентность артериальной гипертонии к терапии диуретиками может быть обусловлена как неадекватной терапией, так и чрезмерным потреблением натрия.

Терапия диуретиками потенцирует действие большинства антигипертензивных препаратов. Это обусловлено тем, что большинство антигипертензивных препаратов стимулирует реабсорбцию натрия в почечных каналцах, увеличивая

таким образом объем внеклеточной жидкости и ослабляя тем самым антигипертензивный эффект ЛП. Диуретики, уменьшая реабсорбцию натрия и объем внеклеточной жидкости, усиливают антигипертензивный эффект других препаратов. В то же время уменьшение объема внеклеточной жидкости активирует ренин-ангиотензиновую систему (РААС), что приводит к вазоконстрикции, нарастанию системного сосудистого сопротивления, а соответственно и к ослаблению антигипертензивного эффекта самих диуретиков. Именно поэтому наиболее эффективна для снижения АД комбинация диуретика с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРА II). Степень снижения АД на фоне комбинированной терапии диуретиком и ИАПФ или АРА II напрямую зависит от величины диуреза. Наибольшая эффективность отмечается при назначении петлевого диуретика.

### КЛАССИФИКАЦИЯ ДИУРЕТИКОВ

Выделяют три группы диуретиков: тиазидные и тиазидоподобные, 

**Таблица 3. Показатели фармакокинетики и режим дозирования диуретиков у пациентов с ХБП**

Группа диуретиков	Биодоступность при введении лекарственного препарата per os, %	Период полувыведения у пациентов с N СКФ, ч	Период полувыведения, ч	Режим дозирования, мг/сут. (кратность)
<i>Тиазидные диуретики</i>				
Хлорталидон	65	40-60	–	12,5-50 (1)
Гидрохлортиазид	65-75	6,4	Увеличивается	25-100 (1)
Индапамид	93	15-25	–	1,25-5,0 (1)
Метолозон (Микрокс)	> 80	–	–	0,5-1,0 (1)
Метолозон (Зароксилон)	40-60, снижается при заболевании	8-14	Увеличивается	2,5-20 (1)
<i>Петлевые диуретики</i>				
Буметанид	80-100	1,0	1,6	0,5-4,0 (2-3)
Фуросемид	10-100	1,5-2,0	2,8	40-240 (2-3)
Торасемид	80-100	3-4	4,5	2-100 (1-2)
<i>Калийсберегающие диуретики</i>				
Триамтерен	30-70 (зависит от технологии приготовления лекарственного препарата)	2-5	Увеличивается	25-100 (1-2)
Амилорид	30-90	17-26	100	5-10 (1-2)
Спиринолактон	Абсолютная биодоступность неизвестна, абсорбция ≈ 75%	1,5	Без изменений	25-100 (1-2)
Эплеренон	Не известно	4-6	Без изменений	50-100 (1-2)

**Таблица 4. Принципы использования диуретиков у пациентов с ХБП: стартовые дозы**

Диуретики	Стартовая доза, мг/сут.	Терапевтическая доза, мг/сут.	Комментарии
<i>Тиазидные диуретики</i>			
Гидрохлортиазид	12,5-25	25-100	ХБП 1-3 стадии
Хлорталидон	12,5-25	12,5-50	ХБП 1-3 стадии. Большая продолжительность действия, лучший контроль АД, большая частота гипокалиемии в сравнении с гидрохлортиазидом
Метолозон	2,5-5,0	10-20	ХБП 1-3 стадии. Очень длительный период полувыведения. При назначении в терапевтических дозах сохраняет эффективность при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
<i>Петлевые диуретики</i>			
Фуросемид	20-40 (ХБП 1-3 стадии), 40-80 (ХБП 4-5 стадии)	40-240	При необходимости увеличение дозы на 25-50% ежедневно до максимальной. Не так эффективен, как тиазидные диуретики, в снижении АД у пациентов с ХБП 1-3 стадии. У пациентов с ХБП 4-5 стадии комбинированная терапия с включением петлевого диуретика эффективно снижает АД
<i>Калийсберегающие диуретики</i>			
Триамтерен	50-100	50-100	–
Амилорид	5-10	5-10	–
Спиринолактон	25-50 (ХБП 1-2 стадии), 25 (ХБП 3 стадии)	25-100	При необходимости постепенное увеличение дозы каждую 1-2 недели. Возможно недостижение максимальных терапевтических доз в связи с развитием гиперкалиемии. Противопоказание к назначению – гипоренинемический гипоальдостеронизм. Учитывая риск гиперкалиемии, широко не применяются у пациентов с ХБП 4-5 стадий
Эплеренон	50-100 (ХБП 1-2 стадии), 50 (ХБП 3 стадии)	50-100	–

петлевые, калийсберегающие. По своему действию антагонисты альдостерона могут быть отнесены к последним. Кроме того, антагонисты альдостерона действуют на минералокортикоидные рецепторы сердца и кровеносных сосудов, а также на стероидные рецепторы в других тканях. Характеристика основных групп диуретиков представлена в таблице 2.

*Тиазидные и тиазидоподобные диуретики* можно условно разделить на два поколения. Первое

поколение включает производные бензотиадиазина и фталимидина (хлорталидон), второе поколение – производные хлорбензамида (индапамид, ксипамид и др.) и квиназолинона (метолозон). Второе поколение характеризуется значительным натрий- и диуретическим действием при почечной недостаточности (9).

Тиазидные диуретики имеют многолетнюю историю эффективного снижения АД и риска ССО (10). Согласно результатам исследования

ALLHAT, диуретики играют центральную роль в терапии эссенциальной артериальной гипертензии и являются предпочтительными препаратами для снижения АД и риска ССО (11). Также в исследовании ALLHAT в подгруппе пациентов с ХБП не было выявлено превосходство амлодипина и лизиноприла над хлорталидоном в предотвращении терминальной стадии ХБП у пациентов с АГ и ХБП (12).

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики следует использовать

при ХБП 1-3 стадии. Метолазон – единственный представитель тиазидоподобных диуретиков, эффективный при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (при применении в рекомендуемых терапевтических дозах). Он характеризуется низкой биодоступностью и длительным периодом полувыведения, в связи с чем его назначают 2-3 раза в неделю.

Если на фоне терапии тиазидными диуретиками не удается достичь целевого АД или отмечается прогрессирование ХБП до 4-5 стадии, их заменяют петлевыми диуретиками. В случае адекватного контроля АД и регресса отеочного синдрома, смены тиазидного диуретика петлевым не требуется.

**Петлевые диуретики** представлены разнообразными химическими соединениями. Все они, за исключением этакриновой кислоты, имеют в своей структуре сульфонамидную группу. Препараты действуют в восходящем (толстом) сегменте петли Генле и оказывают мощное, но относительно короткое диуретическое действие. При ХБП петлевые диуретики сохраняют свои диуретические и натрийуретические свойства (9).

Транспорт петлевых диуретиков к месту действия осуществляется в ассоциации с белками плазмы, средство к которым у данной группы препаратов крайне велико. Именно поэтому при снижении концентрации белка и альбумина в сыворотке крови (нефротический синдром, печеночно-клеточная недостаточность), эффективность петлевых диуретиков снижается. Из-за выраженного связывания с белками плазмы клубочковая фильтрация ЛП ограничена. Однако благодаря наличию механизма активного транспорта они в достаточном количестве секретируются в проксимальном отделе канальцев и в неизменном виде поступают к месту своего действия (7, 9, 13).

В крупных исследованиях артериальной гипертонии в общей популяции петлевые диуретики не изучались, поэтому их эффективность в снижении риска ССЗ не известна. Тем не менее, они эффективно уменьшают объем внеклеточной жидкости и во многих исследованиях у пациентов с ХБП применялись в

<b>Таблица 5. Неблагоприятные побочные реакции при применении различных групп диуретиков</b>	
НПР	Комментарии
Артериальная гипотония	Наиболее часто после начала терапии или на фоне увеличения дозы
Снижение СКФ	Более высокий риск развития у пациентов, получающих комбинированную терапию диуретик + ИАПФ / АРА II, или у пациентов с реноваскулярными заболеваниями
<i>Нарушения электролитного баланса</i>	
Гипокалиемия	Терапия тиазидными и петлевыми диуретиками. Зависит от дозы лекарственного препарата и уровня потребления натрия с пищей
Гиперкалиемия	Характерна для калийсберегающих диуретиков, может быть длительной
Гипонатриемия	Может наблюдаться при применении тиазидных и петлевых диуретиков
Гипомагниемия	Терапия тиазидными и петлевыми диуретиками. Зависит от дозы лекарственного препарата и уровня потребления натрия с пищей
Гиперкальциурия	Терапия петлевыми диуретиками
Гипокальциурия	Терапия тиазидоподобными диуретиками
<i>Нарушения кислотно-основного состояния</i>	
Метаболический алкалоз	Терапия тиазидными и петлевыми диуретиками. Зависит от дозы лекарственного препарата и уровня потребления натрия с пищей, может быть рефрактерным к терапии при наличии гипомагниемии
Метаболический ацидоз	Терапия калийсберегающими диуретиками
Аллергические реакции	Отсутствуют значимые перекрестные реакции с сульфаниламидами, однако наличие гиперчувствительности к сульфаниламидам ассоциировано с повышенным риском последующих аллергических реакций на многие ЛП
Влияние на плод	Противопоказано применение спиронолактона. Остальные лекарственные препараты должны применяться с большой осторожностью во избежание нарушений электролитного баланса. Многие диуретики проходят через плаценту
Примечание: АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II; ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.	

<b>Таблица 6. Причины истощения запасов внеклеточной жидкости у пациентов с ХБП</b>	
Причины	Механизм
Почечные потери хлорида натрия	Чрезмерный диурез; сольтеряющие нефропатии
Желудочно-кишечные потери хлорида натрия	Рвота; диарея; желудочное, билиарное, панкреатическое или тощечкишечное отделяемое
Потери хлорида натрия в интерстиции	Кишечная непроходимость; перитонит; панкреатит; плевральное отделяемое или асцитическая жидкость; открытые раны
Кожные потери хлорида натрия	Выраженное потоотделение; ожоги; эритродермия

<b>Таблица 7. Причины гипокалиемии при ХБП</b>	
Причины	Механизм
Почечные потери хлорида калия	Специфические типы ХБП (почечный канальцевый ацидоз); лекарственно обусловленные потери калия (диуретики, почечное повреждение вследствие терапии аминогликозидами, амфотерицином В, цис-Платиной); диабетический кетоацидоз; хлорид-чувствительный метаболический алкалоз (истощение запасов внеклеточной жидкости); персистирующая гипомагниемия
Желудочно-кишечные потери хлорида калия	Желудочные: рвота, желудочное отделяемое; толстокишечные: диарея, неправильное применение слабительных, волосатый полип
Неадекватное потребление калия	Анорексия; жидкие диеты

комбинации с другими антигипертензивными препаратами. Петлевые диуретики можно применять на всех стадиях ХБП. У пациентов со специфическими состояниями, обуславливающими повышенную реабсорбцию натрия, ответ на те-

рапию снижается в зависимости от тяжести исходного заболевания, и требуются значительно большие дозы фуросемида для достижения положительного диуреза.

Так как эффективность тиазидных диуретиков в уменьшении объема

**Таблица 8. Рекомендуемые интервалы мониторинга НПР после начала или изменения дозы диуретика (в зависимости от исходных показателей)**

Исходные данные	Систолическое АД исх. (мм рт. ст.)	≥ 120	110-119	< 110
	СКФ исх. (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	≥ 60	30-59	< 30
	Раннее снижение СКФ (%)	< 15	15-30	> 30
	Уровень К <sup>+</sup> исх. (мЭкв/л) для тиазидных и петлевых диуретиков	> 4,5	4,1-4,5	≤ 4,0
	Уровень К <sup>+</sup> исх. (мЭкв/л) для калийсберегающих диуретиков	≤ 4,0	4,1-4,5	> 4,5
Интервалы, мес.	После начала терапии или увеличения дозы	4-12	2-4	≤ 2

**Таблица 9. Рекомендуемые интервалы мониторинга НПР после достижения целевого АД и стабильной дозы диуретика (в зависимости от исходных показателей)**

Исходные данные	Систолическое АД исх. (мм рт. ст.)	≥ 120	110-119	< 110
	СКФ исх. (мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	≥ 60	30-59	< 30
	Раннее снижение СКФ (%)	< 15	> 15	≥ 15
	Уровень К <sup>+</sup> исх. (мЭкв/л) для тиазидных и петлевых диуретиков	> 4,5	4,1-4,5	≤ 4,0
	Уровень К <sup>+</sup> исх. (мЭкв/л) для калийсберегающих диуретиков	≤ 4,0	4,1-4,5	> 4,5
Интервалы, мес.	После достижения целевого АД и стабильной дозы	6-12	3-6	1-3

внутриклеточной жидкости снижается при низких значениях СКФ, то у этой категории больных с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> предпочтительно использование петлевых диуретиков (8). В случае резистентности к петлевым диуретикам целесообразна комбинация петлевого диуретика с метолазоном (действует в нескольких отделах почечных канальцев) (8).

Тиазидные и петлевые диуретики повышают доставку натрия к дистальным канальцам, что в свою очередь повышает экскрецию калия с мочой. Этот побочный эффект может иметь положительное значение у пациентов с ХБП, особенно получающих терапию ИАПФ или АРА II. Несмотря на это, возможно развитие гипокалиемии, что при отсутствии адекватного лечения характеризуется аналогичным потенциальным риском, что и у пациентов без ХБП.

Триамтерен, амилорид, спиронолактон и эплеренон традиционно объединяют в группу *калийсберегающих диуретиков*, так как они способны снижать экскрецию калия почками. Другой общей для них характеристикой является способность действовать в конечной части дистальных канальцев и системе собирательных трубочек и вызывать слабый диуретический эффект. Все они по своей структуре относятся к разным химическим соединениям.

По механизму действия калийсберегающие диуретики можно разделить на две подгруппы: средства, блокирующие натриевые каналы эпителиальных клеток почек, и антагонисты альдостерона (7, 9).

Калийсберегающие диуретики, триамтерен и амилорид, в качестве монотерапии менее эффективны в снижении объема внеклеточной жидкости, чем тиазидные и петлевые диуретики. Как правило, они используются в дополнение к тиазидным и петлевым диуретикам для профилактики или лечения диуретик-индуцированной гипокалиемии или у пациентов с отечным синдромом. Калийсберегающие диуретики назначают больным с ХБП с большой осторожностью в связи с высоким риском развития гиперкалиемии (особенно у пациентов, принимающих ИАПФ или АРА II, и при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>). При ХБП калийсберегающие диуретики назначают, начиная с минимальных доз и постепенно титруя при частом мониторинге уровня калия. Антагонисты альдостерона действуют как калийсберегающие диуретики и могут быть использованы в тех же ситуациях, что и триамтерен с амилоридом (14).

Выбор диуретического препарата зависит от стадии ХБП и объема избыточной внеклеточной жидкости. В таблице 3 суммирована информа-

ция об отдельных представителях основных групп диуретиков.

В таблице 4 отражены принципы назначения основных групп диуретиков у пациентов с ХБП.

*Резистентность к терапии диуретиками* у пациентов с ХБП может быть связана с наличием состояний, обуславливающих повышенную реабсорбцию натрия в почечных канальцах, таких например, как нефротический синдром, СН, цирроз печени, терапия НПВС. Появление резистентности к диуретикам может быть следствием повышенного употребления натрия с пищей. Диагноз устанавливается путем определения суточной экскреции натрия с мочой. Уровень экскреции натрия > 100 ммоль/сут. свидетельствует о чрезмерном употреблении натрия с пищей.

## НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ

К побочным эффектам терапии диуретиками относятся артериальная гипотония, снижение СКФ, нарушения электролитного баланса (гипокалиемия, гиперкалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гиперкальциурия, гипокальциурия), нарушения кислотно-основного состояния (метаболический алкалоз или ацидоз), аллергические реакции, влияющие на развитие плода. Характеристика НПР диуретиков представлена в таблице 5.

Развитие большинства НПР диуретиков зависит от уровня потребления натрия с пищей. Высокий уровень поступления натрия с пищей препятствует истощению запасов внеклеточной жидкости, увеличивая тем самым экскрецию калия, магния и кальция с мочой. Наоборот, ограничение употребления натрия с пищей может сокращать вышеуказанные потери, но при этом повышается риск истощения запасов внеклеточной жидкости (15).

Артериальная гипотония и снижение СКФ являются следствием сокращения объема внеклеточной жидкости. Гипотония и/или транзитное снижение СКФ наблюдаются как правило при первом применении диуретиков в сочетании с ИАПФ или АРА II (16). Гипотония наиболее часто наблюдается у пациентов с не-



фротическим синдромом, СН или циррозом печени на фоне терапии высокими дозами диуретиков. Другие причины уменьшения объема внеклеточной жидкости у пациентов с ХБП представлены в таблице 6.

Профилактика вышеуказанных НПР заключается в поэтапном увеличении дозы диуретиков и тщательном мониторинге при назначении комбинированной терапии диуретика и ИАПФ/АРА II. Терапия уже развившихся НПР состоит в снижении дозы диуретика (и/или ИАПФ/АРА II) или временной его отмене. Краткосрочное увеличение потребления натрия способствует восстановлению объема внеклеточной жидкости.

На фоне терапии диуретиками у пациентов с ХБП среди всех нарушений электролитного баланса и кислотно-основного состояния наиболее часто встречаются гипокалиемия или гиперкалиемия, метаболический алкалоз, гипомагниемия, гипокальциурия или гиперкальциурия (обычно без изменения концентрации кальция в сыворотке крови). Вышеописанные состояния могут наблюдаться как по отдельности, так и сочетанно. Большинство диуретик-индуцированных нарушений электролитного баланса зависит от дозы диуретика и уровня потребления натрия. Поэтому, чем выше доза диуретика (и соответственно больше продолжительность действия), тем

больше экскреция натрия и других электролитов (17).

Среди всех НПР, связанных с нарушением электролитного баланса, наибольшее значение имеет гипокалиемия. Гипокалиемия определяется при уровне калия сыворотки < 3,5 мЭкв/л. Наиболее часто возникает на фоне терапии петлевыми или тиазидоподобными диуретиками, особенно у пожилых пациентов и пациентов с клиническими проявлениями истощения запасов внеклеточной жидкости. Риск развития гипокалиемии ниже при сочетанном назначении диуретика и ИАПФ/АРА II (8, 17). Причины развития гипокалиемии у пациентов с ХБП наиболее полно представлены в таблице 7.

Лечение гипокалиемии должно быть этиологическим с возможным устранением причины. Если гипокалиемия обусловлена диуретической терапией, то существует комплекс мер увеличения уровня калия в сыворотке крови: диета с повышенным содержанием калия, калиевые добавки, калийсберегающие диуретики.

Развитие гипокалиемии и метаболического алкалоза можно предупредить назначением калийсберегающих диуретиков и раствора хлорида калия. Однако их следует применять с осторожностью у пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ХБП 3-5 стадии) ввиду повышенного риска развития гиперкалиемии.

Для мониторинга НПР важно определить уровень артериального давления, СКФ, сывороточного калия до начала диуретической терапии. Эти показатели в дальнейшем будут считаться исходным уровнем. Частота мониторинга НПР зависит именно от этих исходных показателей. Рекомендуемые интервалы мониторинга НПР на фоне диуретической терапии представлены в таблицах 8, 9.

Лечение возникших НПР в основном сводится к отмене препарата и коррекции водно-электролитных нарушений.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диуретики – одни из самых важных препаратов нашего лекарственного обеспечения и несмотря на свой более чем 50-летний опыт применения до сих пор широко используются в мировой клинической практике и остаются незаменимыми в лечении ряда заболеваний. Диуретики – одни из наиболее часто применяемых лекарственных препаратов у пациентов с ХБП. Они уменьшают объем внеклеточной жидкости, снижают уровень АД, потенцируют эффекты ИАПФ и АРА II, а также других антигипертензивных препаратов. Рациональное применение диуретиков у этой категории больных снижает риск развития ССЗ и замедляет прогрессирование ХБП. 

### Литература

- National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002; 39 (Suppl 1): 1-266.
- Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов и Научного общества нефрологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7(6). Приложение 3. <http://www.cardiosite.ru>.
- Dalla Vestra M., Saller A., Bortoloso E., Mauer M., Fioretto P. Structural involvement in type 1 and type 2 diabetic nephropathy. Diabetes Metab 26: 8-14, 2000 (suppl. 4).
- Buckalew V.M. Jr, Berg R.L., Wang S.R., Porush J.G., Rauch S., Schulman G. Prevalence of hypertension in 1,795 subjects with chronic renal disease: the modification of diet in renal disease study baseline cohort. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Am J Kidney Dis 28: 811-821, 1996.
- K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Guideline 7: Pharmacological Therapy: Use of Antihypertensive Agents in CKD. Am J Kidney Dis 2004; 43 (5 Suppl 1): S1-290.
- Klag M.J., Whelton P.K., Randall B.L., Neaton J.D., Brancati F.L., Ford C.E., Shulman N.B., Stamler J. Blood pressure and end-stage renal disease in men. N Engl J Med. 334: 13-18, 1996.
- Pantelis A Sarafidis, Panagiotis I Georgianos, Anastasios N Lasaridis: Diuretic in clinical practice. Part I: mechanisms of action, pharmacological effects and clinical indication of diuretic compounds. Expert Opin. Drug Saf. 9 (2): 243-257, 2010.
- K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. Guideline 12: Use of Diuretics in CKD. Am J Kidney Dis 2004; 43 (5 Suppl 1): S1-290.
- Рациональная фармакотерапия в нефрологии / Под общей ред. Н.А. Мухина, Л.В. Козловской, Е.М. Шиловой. М.: Литтерра, 2006.
- Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., Cushman W.C., Green L.A., Izzo J.L. Jr, Jones D.W., Materson B.J., Oparil S., Wright J.T. Jr, Roccella E.J. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. JAMA 289: 2560-2572, 2003.
- Joshua Barzilay. ALLHAT: Long-term Outcomes of Drug Treatment in High CHD Risk Hypertensive Patients. Risk Modification by Diabetes at Baseline and Incident During Randomized Phase of the Trial. ASH Symposium, 2 may 2010.
- Mahboob Rahman. ALLHAT: Long-term Outcomes of Drug Treatment in High CHD Risk Hypertensive Patients. Cardiovascular and Renal Outcomes in Those with CKD ASH Symposium, 2 may 2010.
- Лечение петлевыми диуретиками: время новых приоритетов. От редакции. Клиническая нефрология. 3: 8-13, 2009.
- Rajagopalan S., Pitt B. Aldosterone antagonists in the treatment of hypertension and target organ damage. Curr Hypertens Rep 3: 240-248, 2001.
- Mitch W.E., Wilcox C.S. Disorders of body fluids, sodium and potassium in chronic renal failure. Am J Med. 72: 536-550, 1982.
- Sica D.A. Dosage considerations with perindopril for systemic hypertension. Am J Cardiol. 88: 131-181, 2001.
- Pantelis A Sarafidis, Panagiotis I Georgianos, Anastasios N Lasaridis: Diuretic in clinical practice. Part II: electrolyte and acid-base disorders complicating diuretic therapy. Expert Opin. Drug Saf. 9 (2): 259-273, 2010.

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

# Принципы безопасной терапии блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы пациентов с хронической болезнью почек

*Термин «хроническая болезнь почек» (ХБП) отражает наличие повреждения почки и/или характеристику скорости клубочковой фильтрации (СКФ). ХБП определяется как наличие повреждения почки > 3 месяцев со снижением СКФ или снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> > 3 месяцев независимо от наличия повреждения почки (1). ХБП ассоциирована со значительным ухудшением почечных и сердечно-сосудистых исходов.*

**О**сновными причинами ХБП являются артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД). Нарушение функции почек, оцененное по уровню СКФ, микроальбуминурии (МАУ) ассоциировано с повышением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (2). Протеинурия ассоциируется с прогрессирующим повышением АД и снижением СКФ, риском сердечно-сосудистых и почечных исходов (3). Уменьшение

выраженности протеинурии сопровождается замедлением как снижения СКФ (4), так и развития терминальной почечной недостаточности. Снижение протеинурии ассоциируется с улучшением сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с диабетической нефропатией и АГ.

Существуют терапевтические возможности, позволяющие замедлить прогрессирование нарушений функции почек. Основным нефропротективным механизмом является снижение артериального давления (АД). Важным компонентом нефропротективной терапии служат блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В клинической практике для блокады РААС используются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), прямые ингибиторы ренина, антагонисты минералокортикоидов и, реже, β-блокаторы.

ИАПФ и АРА II замедляют прогрес-

сирование нефропатии благодаря «класс-эффекту»: снижению внутриклубочкового давления, проницаемости, повышению активности мезангиальных клеток и уменьшению продукции свободных радикалов, обусловленной активностью ангиотензина II (5). ИАПФ и АРА II уменьшают выраженность протеинурии, что позволяет замедлить прогрессирование нефропатии.

Основными терапевтическими целями использования блокаторов РААС при ХБП в средних и высоких дозах являются снижение АД < 130/80 или меньше при отношении белок/креатинин мочи > 500-1000 мг/г и снижение отношения белок/креатинин мочи < 500-1000 мг/г.

## ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТЕРАПИИ ИАПФ И АРА II

Применение блокаторов РААС при ХБП потенциально сопряжено и с развитием побочных эффектов, наиболее частыми из которых являются раннее снижение СКФ, артериальная гипотония и гиперкалиемия. Частота развития побочных эффектов варьирует от 5 до 20%. Их можно разделить на 4 основных класса (таблица 1): эффекты, связанные с активностью РААС (гипотония, гиперкалиемия, острая почечная недостаточность (ОПН)); эффекты, связанные с активностью других ферментов и рецепторов (кашель, ангионевротический отек), аллергические реакции (кожная сыпь, нейтропения, агранулоцитоз, дизгевзия) и тератогенные эффекты (повреждение почек и легких плода).

**Существуют терапевтические возможности, позволяющие замедлить прогрессирование нарушений функции почек. Основным нефропротективным механизмом является снижение артериального давления (АД). Важным компонентом нефропротективной терапии служат блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В клинической практике для блокады РААС используются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), прямые ингибиторы ренина, антагонисты минералокортикоидов и, реже, β-блокаторы.**

**Таблица 1. Основные побочные эффекты ИАПФ и АРА II**

Побочные эффекты	Характеристика
<b>Обусловленные ингибированием АПФ или блокадой рецептора АТ1-типа</b>	Дозозависимы
Артериальная гипотония	Чаще встречается в начале терапии или после повышения дозы
Ухудшение функции почек, острая почечная недостаточность	Риск выше на фоне имеющейся нефропатии
Гиперкалиемия	Чаще у пациентов с СД, на фоне приема НПВС, калийсберегающих диуретиков, калийсодержащих добавок. Чаще на фоне приема ИАПФ
<b>Связанные с блокадой других ферментных систем или рецепторов</b>	Дозозависимы
Кашель	10-20% случаев на фоне приема ИАПФ, редко при приеме АРА II
Ангioneвротический отек	< 1% случаев
Аллергические реакции	–
Кожная сыпь	В 10% случаев приема каптоприла
Нейтропения, агранулоцитоз	< 1% случаев. Чаще у пациентов с патологией соединительной ткани
Дизгевзия	Около 6% случаев на фоне приема каптоприла
<b>Влияние на плод</b>	
Повреждение легких и почек	Абсолютно противопоказаны во II и III триместрах беременности

Артериальная гипотония, раннее снижение СКФ и гиперкалиемия являются дозозависимыми побочными эффектами, связанными со снижением концентрации АТ II. Их можно избежать медленным повышением дозы. Снижение дозы или отмена препарата приводит к регрессу этих явлений. Сухой кашель и ангионевротический отек связаны с влиянием ИАПФ на другие ферменты. Возникновение кашля может быть дозозависимым и не является истинной аллергической реакцией. Ангионевротический отек встречается редко (< 1% случаев). Другие аллергические реакции включают в себя кожную сыпь, нейтропению и дизгевзию. Обе группы препаратов абсолютно противопоказаны при беременности во II и III триместрах.

Пациентам с низкой СКФ следует назначать ИАПФ или АРА II с соблюдением принципов дозирования препаратов на начальном этапе терапии, адекватной титрации доз и тщательном мониторинговании основных показателей для раннего выявления и лечения побочных эффектов (6).

**Основные принципы применения ИАПФ и АРА при ХБП** (в скобках указаны уровни доказанности):

1) ИАПФ и АРА II должны применяться в средних и высоких дозах, зарекомендовавших себя в клинических исследованиях (А);

2) ИАПФ и АРА II являются взаимозаменяемой альтернативой друг

другу (В);

3) ИАПФ и АРА II могут использоваться в комбинации для усиления антигипертензивного эффекта или уменьшения протеинурии (С);

4) у пациентов, получающих ИАПФ или АРА II необходимо контролировать АД в связи с риском артериальной гипотонии, степень снижения СКФ и уровень калия в крови в связи с риском гиперкалиемии (А);

5) частота определения АД, СКФ и уровня калия зависит от исходных показателей (В);

6) у большинства пациентов продолжение приема ИАПФ или АРА II возможно при условии снижения СКФ за 4 месяца не более 30% от исходного (В) и уровне калия  $\leq 5,5$  ммоль/л (В);

7) ИАПФ противопоказаны (А) при беременности, ангионевротическом отеке в анамнезе, развитии сухого кашля, аллергии на ИАПФ или АРА II;

8) ИАПФ следует применять с осторожностью у женщин репродуктивного возраста, не использующих методы контрацепции; при наличии двустороннего стеноза почечных артерий; в сочетании с препаратами, вызывающими гиперкалиемию (А);

9) АРА II противопоказаны при наличии аллергии на ИАПФ или АРА II, беременности, сухом кашле, вызванном АРА II;

10) АРА II следует применять с осторожностью при наличии дву-

стороннего стеноза почечных артерий, в сочетании с препаратами, вызывающими гиперкалиемию, у женщин репродуктивного возраста, не использующих методы контрацепции, при наличии ангионевротического отека на ИАПФ.

По данным контролируемых исследований, средние и высокие дозы ИАПФ и АРА II более эффективно замедляют прогрессирование нефропатии (высокий уровень доказательности). Терапию следует начинать со средних доз с постепенным (раз в 4-8 недель) повышением дозы и мониторингом побочных эффектов. СКФ < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> может потребовать снижения стартовой дозы препаратов. Предпочтительно назначение препаратов для однократного приема для повышения приверженности пациентов к лечению и достижения целевого уровня АД с меньшими суточными колебаниями (7, 8).

В настоящее время все большее распространение получает лечение больших АГ с помощью комбинированных лекарственных средств, содержащих в меньших дозах несколько препаратов с взаимодополняющими механизмами действия. Благодаря этому повышается антигипертензивный эффект, уменьшается риск возникновения побочного действия и повышается экономичность лечения. Одним из таких препаратов является фиксированная комбинация ингибитора АПФ лизиноприла с блокатором

**Таблица 2. Рекомендуемая частота мониторинга основных показателей на фоне приема ИАПФ или АРА II в зависимости от исходных данных**

Исходный уровень	САД, мм рт. ст.	≥ 120	110-119	< 110
	Исходная СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	≥ 60	30-59	< 30
	Раннее снижение СКФ, %	< 15	15-30	> 30
	Сывороточный калий, ммоль/л	≤ 4,5	4,6-5	> 5
Интервал (недели)	-	4-12	2-4	≤ 2

**Таблица 3. Рекомендации по выявлению и лечению артериальной гипотонии в соответствии с исходным САД**

Рекомендации	Исходное САД, мм рт. ст.			
	САД > 120-129	САД 110-119	САД < 110	САД < 100
Методы повышения АД (восполнение ОЦК, снижение дозы других препаратов, влияющих на АД)	Не требуются	Не требуются	Одновременно с началом терапии или повышением дозы	До начала терапии или повышения дозы
Рекомендуемая частота мониторинга АД после начала или изменения антигипертензивной терапии	4 недели	2-4 недели	≤ 2 недель	≤ 2 недель
Частота контроля показателей после стабилизации дозы	6-12 месяцев	3-6 месяцев	1-3 месяца	1-3 месяца

кальциевых каналов амлодипином в соответствующих дозировках 5 и 10 мг. В Российской Федерации эта комбинация была впервые зарегистрирована под названием Экватор® («Гедеон Рихтер», Венгрия). Эффективность и хорошая переносимость Экватора® была подтверждена в многоцентровом рандомизированном, плацебо-

контролируемом исследовании HAMLET, в котором при лечении больных АГ был достигнут положительный терапевтический эффект более чем в 90% случаев (9).

Наличие метаболической инертности и выраженных органопротективных свойств позволяет применять лизиноприл и амлодипин у больных АГ с сопутствующим мета-

болическим синдромом, сахарным диабетом, ИБС и сердечной недостаточностью, а также с нефропатией. В нескольких маскированных и открытых клинических исследованиях было установлено, что сочетанная терапия амлодипином и лизиноприлом в виде отдельных таблетированных препаратов и в индивидуально подобранных дозах оказывает выраженный гипотензивный эффект и отличается хорошей переносимостью у больных с умеренной и тяжелой АГ, а также снижает альбуминурию у лиц с СД 2 типа и диабетической нефропатией.

Анализу эффективности Экватора® у лиц с АГ и заболеваниями почек посвящено несколько исследований. В частности, сообщается, что применение указанного препарата у больных хроническим гломерулонефритом не только эффективно стабилизирует АД, но также снижает активацию РААС и улучшает показатели внутривисцеральной гемодинамики, способствуя таким образом сохранению функции почек и замедляя прогрессирование ХПН (10, 11).

Комбинация лизиноприла с амлодипином, возможно, обладает нефропротективным потенциалом. В двойном слепом рандомизированном сравнительном исследовании у больных СД 1 типа с нефропатией, которые находились на постоянной терапии максимальными дозами лизиноприла, изучалась возможность дальнейшего сниже-

**Таблица 4. Рекомендуемая частота мониторинга СКФ в зависимости от исходного уровня**

Рекомендации	Исходная СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>		
	СКФ ≤ 60	СКФ 30-59	СКФ < 30
Начало терапии или повышение дозы	4-12 недель	2-4 недели	≤ 2 недель
Достижение целевого АД и стабилизация дозы	6-12 месяцев	3-6 месяцев	1-3 месяца

**В настоящее время все большее распространение получает лечение больных АГ с помощью комбинированных лекарственных средств, содержащих в меньших дозах несколько препаратов с взаимодополняющими механизмами действия. Благодаря этому повышается антигипертензивный эффект, уменьшается риск возникновения побочного действия и повышается экономичность лечения. Одним из таких препаратов является фиксированная комбинация ингибитора АПФ лизиноприла с блокатором кальциевых каналов амлодипином в соответствующих дозировках 5 и 10 мг. В Российской Федерации эта комбинация была впервые зарегистрирована под названием Экватор® («Гедеон Рихтер», Венгрия). Эффективность и хорошая переносимость Экватора® была подтверждена в многоцентровом рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании HAMLET, в котором при лечении больных АГ был достигнут положительный терапевтический эффект более чем в 90% случаев.**

ния альбуминурии путем добавления к лечению либо амлодипина в дозе 10 мг/сут., либо кандесартана 16 мг/сут. Через 24 недели было отмечено достоверное снижение отношения альбумин/креатинин в моче в группе амлодипина на 54% и на 56% в группе кандесартана.

Различий между группами отмечено не было, кроме того, уменьшение альбуминурии в обеих группах не коррелировало со степенью дополнительного снижения АД, что подчеркивает собственно нефропротективный эффект препаратов (12).

Таким образом, совместное применение ингибитора АПФ и антагониста кальция обладает мощным ренопротективным действием. Совместное применение препаратов этих классов приводит к уменьшению клубочкового давления и экскреции альбумина, поэтому данная комбинация может быть рекомендована в первую очередь пациентам с диабетической нефропатией.

### МОНИТОРИРОВАНИЕ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ НА ФОНЕ ПРИЕМА ИАПФ И АРА II ПРИ ХБП

Общие принципы мониторинга побочных эффектов на фоне приема ИАПФ и АРА II при ХБП подразумевают измерение исходных АД, СКФ, сывороточного калия, определение частоты последующих измерений (6). Частота мониторинга СКФ и калия зависит от исходных показателей и представлена в таблице 2. После начала терапии или изменения дозы препаратов последующие измерения следует проводить раз в 4-12 недель, если САД  $\geq 120$  мм рт. ст., СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, изменения СКФ составляют  $< 15\%$ , уровень калия  $\leq 4,5$  ммоль/л. Если САД  $\leq 120$  мм рт. ст., СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, снижение СКФ  $> 15\%$ , а сывороточный калий  $> 4,5$  ммоль/л, мониторинг следует проводить чаще; иногда могут понадобиться другие вмешательства. В большинстве случаев терапию ИАПФ или АРА II следует продолжать.

После достижения целевого уровня АД мониторинг следует проводить раз в 6-12 месяцев, если САД  $\geq 120$  мм рт. ст., СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73

м<sup>2</sup>, изменения СКФ составляют  $< 15\%$ , уровень калия  $\leq 4,5$  ммоль/л. Если САД  $\leq 120$  мм рт. ст., СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, снижение СКФ  $> 15\%$ , а сывороточный калий  $> 4,5$  ммоль/л, контроль следует проводить чаще.

**Артериальная гипотония.** Эпизоды гипотонии при начале терапии ИАПФ или АРА II встречаются у 2,5% пациентов. Для уменьшения выраженности симптомов следует начинать терапию с умеренных доз и титровать медленно. Повышать дозу следует осторожно, с учетом исходного САД и степени изменения САД на фоне первоначальной дозы. Может потребоваться снижение дозы другого антигипертензивного препарата или других медикаментов, снижающих АД (антиаритмики, антидепрессанты, седативные препараты, транквилизаторы, антипаркинсонические средства, антипсихотики и др.). У пациентов, получающих антигипертензивную терапию, с уровнем САД  $< 120$  мм рт. ст. требуется более частый мониторинг АД (таблица 3).

**Снижение СКФ.** К раннему снижению СКФ относится ее снижение  $> 15\%$  от исходного в течение 4 недель после начала терапии ИАПФ или АРА II. Такое снижение СКФ наблюдается при ХБП с частотой 4-17%.

#### Причины раннего снижения СКФ при ХБП:

1) преренальные (снижение почечной перфузии):

- гипотония;
- снижение ОЦК;
- сердечная недостаточность;
- заболевания печени;

2) постренальные (обструкция мочевыводящих путей):

- мочекаменная болезнь;
- новообразования в тазу;
- ДГПЖ;
- ретроперитонеальный фиброз;

3) лекарственно индуцированные:

- гемодинамические эффекты (ИАПФ, АРА II, НПВС);
- аллергические реакции (полусинтетические пенициллины, цефалоспорины, золото, сульфониламиды, пеницилламин);

• токсические реакции (йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества, аминогликозиды, амфотерицин, циклоспорин, такролимус, ингибиторы протеаз);

4) быстро прогрессирующая патология почек – гломерулонефрит, системный васкулит, множественная миелома;

5) патология почечных артерий;

6) гипертонический криз с повышением АД  $> 180/120$  мм рт. ст.

Частота измерений СКФ для раннего выявления ее снижения и изменений терапии зависит от исходной СКФ и степени ее снижения (таблица 4).

Анализу эффективности Экватора® у лиц с АГ и заболеваниями почек посвящено несколько исследований. В частности, сообщается, что применение указанного препарата у больных хроническим гломерулонефритом не только эффективно стабилизирует АД, но также снижает активацию РААС и улучшает показатели внутривисцеральной гемодинамики, способствуя, таким образом, сохранению функции почек и замедляя прогрессирование ХПН.

В случае снижения СКФ более чем на 30% от исходного необходимо снижение дозы ИАПФ или АРА II с последующей частой оценкой СКФ до ее возврата к исходному уровню (таблица 5). Если исходные значения не достигаются, следует прекратить прием блокаторов РААС и начать терапию другими группами антигипертензивных препаратов.

**Гиперкалиемия.** Гиперкалиемией считается повышение уровня сывороточного калия  $> 5$  ммоль/л. Согласно другому определению, к гиперкалиемии относят постоянное повышение уровня калия  $> 0,5$  ммоль/л от исходного или однократное повышение на  $0,5$  ммоль/л, независимо от начального уровня. В связи с отсутствием единого определения частота гиперкалиемии варьирует в широких пределах ( $< 1-62,5\%$  пациен-

**Таблица 5. Изменения терапии в зависимости от степени снижения СКФ**

Рекомендации	Раннее снижение СКФ, %			
	0-15	15-30	30-50	> 50
Коррекция дозы ИАПФ или АРА II	Не требуется	Не требуется	Снижение дозы	Отмена препарата
Частота мониторинга СКФ	Не меняется	Через 10-14 дней. При отсутствии дальнейшего снижения, прежний режим мониторинга (см. таблицу 4)	Раз в 5-7 дней до достижения исходного уровня или степени снижения не > 30%	Раз в 5-7 дней до достижения исходного уровня или степени снижения не > 15%
Поиск причин снижения СКФ	Нет	Нет	Да	Да

**Таблица 6. Мероприятия по профилактике и лечению гиперкалиемии в зависимости от исходного уровня калия**

Рекомендации	Исходный уровень калия, ммоль/л			
	≤ 4,5	4,6-5	5,1-5,5	> 5,5
Диета	Не требуется	Да	Да	Да
Меры по снижению калия	Нет	Нет	Одновременно с началом терапии	До начала терапии
Частота мониторинга уровня калия	4-12 недель	2-4 недели	≤ 2 недель	≤ 2 недель

тов). По некоторым данным, частота гиперкалиемии выше на фоне приема ИАПФ.

Риск гиперкалиемии увеличивают некоторые продукты питания, высокие дозы ИАПФ или АРА II, метаболический ацидоз, ХСН, гипергликемия, гипоальдостеронизм, олигурия, некоторые лекарства (блокаторы РААС, гепарин, НПВС, дигоксин, β-блокаторы, добавки, содержащие калий, калийсберегающие диуретики и др.), ошибки лаборатории. Меры по снижению уровня калия включают в себя уменьшение дозы препаратов, диету с ограничением калия, петлевые диуретики и гидрокарбонат натрия при метаболическом ацидозе. Эти мероприятия в основном можно использовать и

для профилактики гиперкалиемии после начала терапии блокаторами РААС. Все эти рекомендации относятся к случаям незначительной и умеренной гиперкалиемии. Тяжелая гиперкалиемия развивается редко и требует проведения интенсивной терапии.

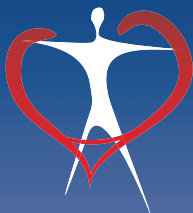
Меры по лечению и профилактике гиперкалиемии основываются на исходном уровне калия (таблица 6). В случае развития гиперкалиемии необходимо снизить дозу ИАПФ или АРА II на 50%, а затем оценивать уровень калия раз в 5-7 дней до его возврата к исходному. В случае отсутствия динамики в течение 2-4 недель следует отменить блокатор РААС и назначить альтернативную терапию.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность наиболее часто используемых блокаторов РААС – ИАПФ и АРА II – для улучшения почечного и сердечно-сосудистого прогноза у пациентов с ХБП хорошо документирована. Однако наличие у пациента ХБП увеличивает риск возникновения побочных эффектов и диктует определенные особенности применения препаратов этих групп. Большинство случаев нежелательных реакций не требуют отмены препаратов. Достаточно тщательное соблюдение принципов дозирования препаратов, адекватной титрации доз и мониторинга основных показателей для раннего выявления и лечения побочных эффектов. 

## Литература

1. Функциональное состояние почек и прогнозирование сердечно-сосудистого риска. Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов и Научного общества нефрологов России; Приложение 3 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7 (6).
2. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001; 345: 861-9.
3. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001; 345: 851-60.
4. de Zeeuw D., Remuzzi G., Parving H-H. et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004; 110: 921-7.
5. Jafar T.H., Schmid C.H., Landa M., Giatras I., Toto R. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 73-87, 2001.
6. NKF K/DOQI Guidelines. K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease. [http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines\\_bp/guide\\_11.htm](http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_bp/guide_11.htm)
7. Segura J., Praga M., Campo C., Rodicio J.L., Ruilope L.M. Combination is better than monotherapy with ACE inhibitor or angiotensin receptor antagonist at recommended doses. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 4: 43-47, 2003.
8. Laverman G.D., Navis G., Henning R.H., de Jong P.E., de Zeeuw D. Dual renin-angiotensin system blockade at optimal doses for proteinuria. *Kidney Int* 62: 1020-1025, 2002.
9. Савенков М.П., Иванов С.Н., Иванова С.В., Соломонова Л.А. Варианты применения фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина при лечении артериальной гипертензии. *Русский медицинский журнал.* 2010; Т. 18, №3: 106-109.
10. Ландышев Ю.С., Георгиевская М.Н., Щербань Н.А. и др. Состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных хроническим гломерулонефритом на фоне проведения нефропротективной терапии амлодипином и лизиноприлом (комбинированный препарат Экватор) // IV Национальный конгресс терапевтов. Сборник материалов. М., 2009; 143.
11. Ландышев Ю.С., Георгиевская М.Н., Щербань Н.А. и др. Гемодинамические критерии эффективности комбинированной терапии лизиноприлом и амлодипином (комбинированный препарат Экватор) у больных хроническим гломерулонефритом // III Национальный конгресс терапевтов. Сборник материалов. М., 2008; 141.
12. Подзолков В.И., Осадчий К.К. Новые горизонты комбинированной терапии артериальной гипертензии // Лечащий врач. 2008; 6: <http://www.lvrach.ru/doctore/2008/06/5394503/>



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

**24–26 ноября 2010 года**

**Москва, проспект Вернадского, 84**

# Национальный конгресс терапевтов

**115 лет со дня рождения Е. М. Тареева**

## Секретариат Конгресса:

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

## Выставка:

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

## В рамках Конгресса:

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

## Основные вопросы программы:

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

Генеральные  
информационные партнеры:

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ  
**ФАРМАТЕКА**

МЕДИЦИНСКИЙ ВРАЧ  
**ВЕСТИК**

Информационные спонсоры:



М.А. ЕФРЕМОВЦЕВА,  
Т.А. КАЗАНЦЕВА,  
Л.Г. АЛЕКСАНДРИЯ,  
Т.Б. ДМИТРОВА,  
В.С. МОИСЕЕВ,  
Ж.Д. КОБАЛАВА  
РУДН, Москва

# Коррекция анемии препаратами железа у пациентов с кардиоренальным анемическим синдромом

*Хроническая болезнь почек (ХБП) и анемия являются независимыми факторами неблагоприятного прогноза при хронической сердечной недостаточности (ХСН).*

**В** исследовании OPTIME при снижении уровня гемоглобина (Hb) ниже 12 г/дл увеличивался риск смерти и повторной госпитализации на 13% (1). Ретроспективный анализ исследования SOLVD, в котором принимали участие 6563 больных, показал увеличение смертности на 2,7% при снижении гематокрита на 1% (2). Во многих крупных рандомизированных исследованиях показано взаимное негативное влияние ХБП, анемии и ХСН (3-7), что позволило объединить это сочетание термином кардиоренальный анемический синдром (КРАС). Под этим термином авторы подразумевают различные патологические состояния, в зависимости от этого варьирует частота КРАС. Так, при обследовании пациентов с различными функциональными классами ХСН Шутов А.М. и соавт. (2006) выявили КРАС в 18,8% случаев.

Считается, что нарушение функции почек обусловлено, главным образом, снижением сердечного выброса и хронической гипоперфузией почек. Доказано, что снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов ХСН является независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности, даже более сильным, чем ФК ХСН и ФВ ЛЖ (8, 9). Согласно данным, представленным Philipp S. et al., среди 2941 пациента с ХСН уровень Hb менее 110 г/л (8,1%) ассоциировался со СКФ менее 25 мл/

мин и более высоким функциональным классом ХСН (10). Как показало исследование RENAAL, у пациентов с диабетической нефропатией и неблагоприятными клиническими исходами (ранняя терминальная ХПН, смерть) исходная концентрация гемоглобина была ниже (11). По данным последних исследований коррекция анемии способствует замедлению прогрессирования почечной дисфункции.

В качестве причин анемии при ХСН обсуждаются главным образом снижение продукции эритропоэтина (ЭПО) или относительная эритропоэтинорезистентность, а также дефицит железа, гемодилюция, недостаточное питание, воспаление с высоким уровнем цитокинов, нарушение функции костного мозга, лечение ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и ацетилсалициловой кислотой (12, 13).

Анемия рассматривается как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений, а также способствует прогрессированию хронической болезни почек. Это обусловлено гипоксическим повреждением тубулоинтерстиция почек со снижением СКФ и секреции ЭПО. Кроме того, вследствие активации симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, анемия может усугублять внутригломерулярную гипертензию и протеинурию, задержку жидкости и увеличение венозного возврата на фоне повышенной ретенции натрия (14).

Согласно Европейским рекомендациям по лечению анемии при нефропатиях, всем пациентам с уровнем Hb менее 110 г/л, при исключении других причин анемии, показана тера-

пия препаратами железа в сочетании с препаратами ЭПО, что позволяет снизить дозу последних и, соответственно, затраты на лечение (15).

Так, Шило и соавт. (2005) показали, что применение Венофера (железо-гидроксид сахарозный комплекс) позволяет достичь целевых значений уровня гемоглобина, обеспечивает поддержание показателей обмена железа на оптимальном уровне и приводит к уменьшению необходимой дозы дорогостоящих препаратов ЭПО у пациентов с ХБП примерно на 30% (16).

В настоящее время нет четких рекомендаций (европейских, американских, российских) по лечению анемии при ХСН. Многочисленные исследования последних лет показали, что коррекция даже умеренной анемии с помощью препаратов ЭПО и железа у пациентов с ХСН может привести к улучшению качества жизни, переносимости физических нагрузок и сократительной способности сердца. Однако вопрос о возможности коррекции анемии у пациентов ХСН препаратами ЭПО остается открытым в связи с имеющимися данными об увеличении сердечно-сосудистого риска на фоне терапии этими препаратами. В исследовании CHOIR и TREAT достижение целевого уровня гемоглобина при лечении ЭПО у пациентов с ХБП сопровождалось повышением риска смерти, частоты развития острого инфаркта миокарда, инсульта и повторных госпитализаций в связи декомпенсацией ХСН (17, 18). Возможно, это связано с влиянием препаратов ЭПО на процессы тромбообразования. Проводимое в настоящее время исследование Red-HF должно окончательно ответить на



вопрос о возможности применения ЭПО у больных ХСН.

В то же время применение препаратов железа для коррекции анемии при ХСН представляется нам оправданным, учитывая высокую распространенность железодефицитных состояний в этой популяции, положительное влияние на качество жизни и переносимость физических нагрузок, а также отсутствие данных об увеличении смертности и частоты сердечно-сосудистых осложнений как по нашим данным, так и по данным литературы.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследован 421 пациент с ХСН с систолической дисфункцией II-IV ФК, средний возраст которых составил  $60,0 \pm 9,7$  года, в стадии компенсации. Женщин было 142 (43,7%), мужчин – 279 (66,3%). Средняя длительность течения ХСН составила 3,0 (0,1; 2,0) года. Наиболее частыми причинами ХСН были перенесенный инфаркт (75,1%) и артериальная гипертония (АГ) (89,1%) (таблица 1).

У половины больных имелась ХБП (50,6%). Более 26% страдали СД 2 типа, нарушение ритма сердца по типу фибрилляции предсердий имели 33,3% пациентов. Чаще всего встречался III ФК ХСН (48,5%), реже II ФК – 25,4% и IV ФК – 26,1% больных. Все пациенты получали стандартную терапию ХСН: ИАПФ 370 (87,9%)/АРА II 18 (4,3%) пациентов соответственно,  $\beta$ -блокаторы – 363 (86,2%)/ $\alpha$ -,  $\beta$ -блокаторы – 58 (13,8%), тиазидовые диуретики – 212 (50,4%), антагонисты альдостерона – 226 (53,7%).

Из основной группы был выделен 31 пациент с кардиоренальным анемическим синдромом, которым проводилась терапия Венофером (сахарат железа) в сравнении с плацебо в течение 24 недель (фаза коррекции и фаза стабилизации).

Критерии включения в группу: ФВ ЛЖ < 40%, стандартная терапия ХСН в течение 3 предшествующих месяцев, наличие железодефицита (уровень ферритина ниже 100 мкг/л или ниже 300 мкг/л, когда уровень насыщенности трансферрина железом ниже 20%), уровень гемоглобина < 135 г/л, креатинина  $\leq$  300 мкмоль/л. Исключались из исследования пациенты с врожденными пороками сердца, онкопатологией, постгеморрагической

анемией, хроническими заболеваниями печени, гемохроматозами, находящиеся на гемодиализе, получающие препараты ЭПО и железа в течение 3 месяцев до рандомизации. До начала терапии препаратами железа и после лечения выполнялся 6-минутный тест с ходьбой, заполнялись опросники качества жизни.

Результаты обработаны статистически с использованием критерия t Стьюдента, проводился однофакторный корреляционный анализ. Использовали компьютерную программу Statistica for Windows 6,0. Показатели представлены как  $M \pm SE$ . Различия достоверны при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Анемия выявлена у 122 (28,5%) пациентов, что согласуется с литературными данными. У 20,7% (87) пациентов с сердечной недостаточностью диагностирован КРАС.

У 63 пациентов был изучен обмен железа. Железодефицитная анемия диагностирована у 29 пациентов (46,1%), среди них смешанный дефицит железа и витамина  $B_{12}$  имели 2 (3,2%) пациента, 5 (6,3%) дефицит железа и фолиевой кислоты. Изолированная фолиеводефицитная анемия диагностирована у 6 (9,5%) больных,  $B_{12}$ -дефицитная анемия у 5 (7,9%) больных. У 23 (36,5%) больных в отсутствие дефицитных состояний диагностирована АХЗ.

Средний уровень СКФ по формуле MDRD в группе больных с ХСН составил 64,4 (52,7; 74) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Кардиоренальный синдром (сочетание ХСН с ХБП) наблюдался у 50,6% больных, при этом его частота существенно различалась в группах пациентов с анемией и нормальным Hb (72,1% и 44,1% соответственно), что говорит о вкладе ХБП в развитие анемии у больных с ХСН. В группе анемии был достоверно выше уровень протеинурии 0,3 (0,0; 0,2) г/л против 0,07 (0,0; 0,0) г/л.

Все больные с анемией, были разделены на 2 группы по уровню СКФ: I – СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, II – СКФ > 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В группе пациентов со СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> преобладали больные более старшего возраста с АГ и СД (таблица 2).

В группе с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> значения Hb ( $p < 0,001$ ), гематокрита ( $p < 0,001$ ) и эритроцитов ( $p < 0,001$ ) были достоверно ниже.

**Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика больных**

Показатели	Значения, n = 421
Пол муж, n (%)	279 (66,3)
Возраст, лет	$60,0 \pm 9,7$
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	$28,1 \pm 6,1$
Курение, n (%)	120 (28,5)
ИМ, n (%)	316 (75,1)
АГ, n (%)	375 (89,1)
Пороки, n (%)	11 (2,6)
ФП, n (%)	140 (33,3)
СД, n (%)	112 (26,6)
ХБП, n (%)	213 (50,6)
<b>ФК ХСН по NYHA</b>	
II, n (%)	107 (25,4)
III, n (%)	204 (48,5)
IV, n (%)	110 (26,1)
ФВ ЛЖ, %	33,4 (14)
Длительность ХСН, лет	3,0 (0,1; 2,0)
САД, мм рт. ст.	$129,4 \pm 14,6$
ДАД, мм рт. ст.	$78,2 \pm 8,6$
Hb, г/л	$135,0 \pm 20,4$
Ht, %	$40,8 \pm 5,8$
RBC $\times 10^{12}$ /л	$4,6 \pm 0,6$
Креатинин, мкмоль/л	106,3 (85; 116)
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	64,4 (52,7; 74)
Мочевина, ммоль/л	8,4 (6; 10)
МК, мкмоль/л	436,1 (350; 517)

Средние значения мочевины и мочевой кислоты были достоверно выше у больных с более выраженным снижением СКФ ( $p < 0,001$ ). Анализ не выявил различий по уровню электролитов, холестерина крови.

При анализе показателей воспалительного профиля в группе СКФ < 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> отмечались более высокие показатели С-РБ ( $p = 0,01$ ).

При сравнении групп больных с кардиоренальным синдромом (КРС), выделенных в зависимости от наличия анемии, также было отмечено повышение С-РБ в 2 раза в группе пациентов с анемией. Полученные данные могут свидетельствовать о важной роли воспаления в развитии КРС, однако роль маркеров хронического системного воспаления как факторов риска развития анемии при этом синдроме требует дальнейшего изучения (таблица 3).

У 20 пациентов, получавших препарат железа Венофер в/в в течение 24 недель, достоверно увеличились значения Hb на 14% ( $p < 0,001$ ), гематокрита на 4% ( $p < 0,001$ ), сывороточного железа на 7% ( $p < 0,001$ ), сатурации железа на 69% ( $p < 0,001$ ), сатурации железа ( $p = 0,002$ ), ферритина ( $p < 0,001$ ), снизился уровень трансферрина ( $p < 0,001$ ). На фоне терапии в/в пре-

**Таблица 2. Сравнительная характеристика больных с ХСН и анемией в зависимости от уровня СКФ (n = 421)**

Показатель	СКФ < 60, n = 183	СКФ > 60, n = 228	p
Нб, г/л	130,2 (114; 145)	139,2 (126; 152)	0,00
Ht, %	39,0 (34,3; 43,2)	42,0 (38,6; 45)	0,00
RBC × 10 <sup>12</sup> /л	4,5 ± 0,6	4,6 ± 0,5	0,00
Мочевина, ммоль/л	10,3 (7,2; 12,4)	7,0 (5,5; 7,9)	0,00
Мочевая кислота, мкмоль/л	503,8 (402; 595)	395,9 (321; 467)	0,00
Na, моль/л	141,5 (139; 144)	146,8 (138; 143)	NS
ХС, ммоль/л	5,1 (4,1; 6,0)	5,0 (4,2; 6,0)	NS
С-РБ, мг/дл	11,1 (1,5; 11,7)	4,6 (0,9; 3,0)	0,01

**Таблица 3. Сравнительная характеристика пациентов с ХПН (СКФ < 60 мл/мин) и ХСН с и без анемии (n = 421)**

Показатели	Без анемии, n = 299 (71,2%)	С анемией, n = 122 (28,8%)	p
Нб, г/л	144,1 ± 15,7	112,2 ± 10,8	0,00
Ht, %	43,3 ± 4,3	34,6 ± 3,8	0,00
RBC × 10 <sup>12</sup> /л	4,8 ± 0,5	4,1 ± 0,5	0,00
MCV, фл	88,3 ± 5,4	86,2 ± 7,6	0,02
MCH, пг	30,2 ± 2,0	27,9 ± 3,9	0,01
Креатинин, мкмоль/л	103,1 (85; 114,5)	124,8 (91,0; 140,0)	0,00
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	66,1 (54,2; 75,2)	56,6 (4,3; 65)	0,00
Мочевина, моль/л	7,7 (5,7; 9,0)	10,2 (6,7; 12,5)	0,00
МК, мкмоль/л	432,0 (330; 520)	468,0 (368,0; 562,0)	0,05
Na, моль/л	145,8 ± 5,5	141,1 ± 4,3	NS
ХС, ммоль/л	5,3 (4,3; 5,9)	4,4 (3,4; 5,3)	0,00
С-РБ, мг/дл	4,5 (0,8; 3,0)	10,4 (2,0; 12,0,0)	0,00
Белок мочи, г/л	0,07 (0,0; 0,0)	0,3 (0,0; 0,2)	0,00

**Таблица 4. Динамика лабораторных показателей на фоне терапии внутривенными препаратами железа (n = 20)**

Показатели	До лечения	24 недели	p
Нб, г/л	118 (113; 133,5)	135 (128; 142)	< 0,001
Ht, %	37 (34; 39,8)	41 (40; 42)	< 0,001
RBC × 10 <sup>12</sup> /л	4,4 (4,1; 4,6)	4,7 (4,4; 4,8)	< 0,001
Fe, мкмоль/л	9,7 (6,1; 10,2)	16,2 (13,6; 17,3)	< 0,001
Трансферрин, г/л	2,9 (2,6; 3,2)	2,2 (2; 2,3)	< 0,001
Ферритин, мкг/л	44,8 (17,7; 57,4)	253,1 (182; 307)	< 0,001
TSAT, %	15,1 (7,8; 20,6)	29,4 (24,5; 29,7)	< 0,002

паратами железа достоверно увеличилась дистанция по результатам 6МТХ в сравнении с результатами те-

ста, проведенного до начала терапии (279,1 (238; 340) м и 211,9 (180; 266) м соответственно), снизился ФК ХСН по

НУНА и уровень С-РБ с 11,4 (3,4; 18) мг/дл до 5,8 (2,9; 8,6) мг/дл, улучшилось качество жизни (таблица 4).


При этом в группе пролеченных больных за время наблюдения не было отмечено нежелательных явлений, связанных с введением препарата, повторных госпитализаций, декомпенсации ХСН и тромбоэмболических осложнений.

## ВЫВОДЫ

1. В обследованной группе больных с ХСН и систолической дисфункцией (II-IV ФК по НУНА) было характерно сочетание кардиальной патологии с дисфункцией почек (50,6%) и с абсолютным железодефицитом (46,1%), а анемия была обусловлена чаще всего недостатком железа.

2. Выявлен существенно более высокий уровень С-РБ в группе пациентов с анемией и кардиоренальным синдромом, что позволяет рассматривать воспаление в качестве фактора, способствующего развитию анемии у данной категории больных.

3. Установлена прямая достоверная связь анемии с повышенным уровнем креатинина, протеинурии и снижением СКФ у пациентов с ХСН. Наличие анемии ассоциировано с низким уровнем холестерина у этих больных.

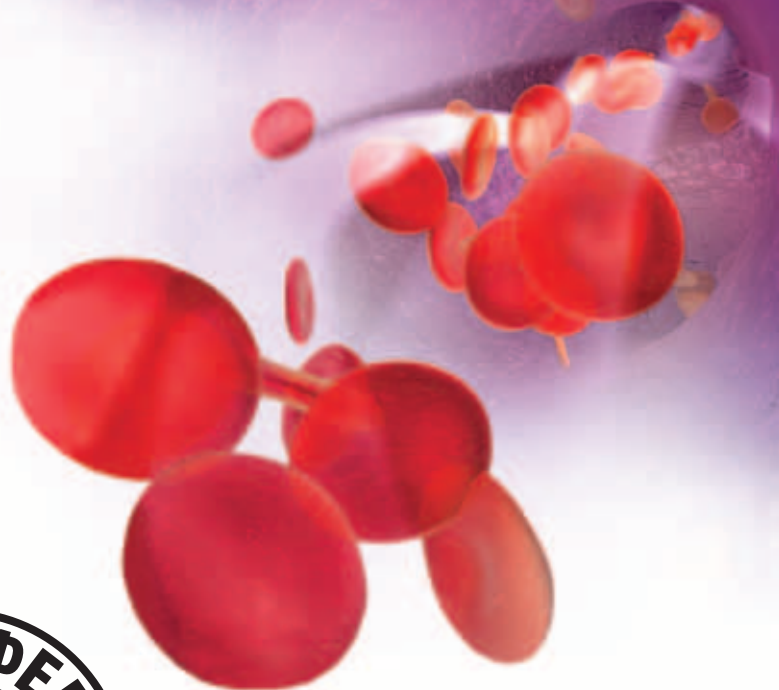
4. На фоне терапии препаратом железа (Венофер) у пациентов с КРАС серьезных нежелательных явлений не выявлено. Отмечено увеличение толерантности к физической нагрузке, улучшение качества жизни, нормализация уровня гемоглобина, снижение С-РБ. 

## Литература

- Felker G.M., Leimberger J.D., Califf R.M., Cuffe M.S. A predictive model for the risk of death or rehospitalization after admission for decompensated heart failure' results from the OPTIME-CHF study [abstract] // *Circulation*. 2001; 104 (Suppl): 11-689.
- Knight E.L., Glynn R.J., McIntyre K.M. et al. Predictors of decreased renal function in patients with heart failure during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: results from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) // *Am Heart J*. 1999; 138: 849-55.
- Шутов А.М., Тармонова Л.Ю., Чернышева Е.В. и др. Кардиоренальный анемический синдром у больных пожилого возраста // *Нефрология и диализ*. 2006; 8, №4: 350-353.
- SOLVD: Studies Of Left Ventricular Dysfunction. N. Eng. J. Med. 1999; 341: 625-634 (5).
- Haiat R., Leroy G. Prescription guidelines in cardiology. Editions Frison-Roche, 2006 (7).
- Mozaffarian D., Nye R., Levy W. Anemia predicts mortality in severe heart failure. The Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation (PRAISE). *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003; 41: 1933-1939 (8).
- Sarnak M., Tighiouart H., Manjunath G. et al. Anemia as risk factor for cardiovascular disease in Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40: 27-33 (9).
- Philipp S., Henrike O., Schink T. et al. The impact of anaemia and kidney function in congestive heart failure and preserved systolic function // *Oxford journals NDT Nephrology dialysis Transplantation*. 2005; 20, №5: 915-91.
- Anand I.S. Anemia and Chronic Heart Failure. Implications and Treatment Options. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52, 7: 501-11.
- Demetri G.D. Anaemia and its functional consequences in cancer patients: current challenges in management and prospects for improving therapy. *Br J Cancer*. 2001; 84 Suppl 1: 31-7.
- Keane W., Brenner B., de Zeeuw D. et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study // *Kidney Int*. 2003; 63: 1499-1507.
- Sanaud B., Mann J., Teatini U. et al. Оптимальное лечение нефрогенной анемии // *Анемия. Журнал рабочей группы по анемии*. 2005; 1: 23-25.
- Norman J.T., Clark I.M., Garcia P.L. Hypoxia promotes fibrogenesis in human renal fibroblasts // *Kidney Int*. 2000; 58, №6: 2351-2366.
- Добронравов В.А. Анемия и хроническая болезнь почек // *Анемия. Журнал рабочей группы по анемии*. 2005; 2: 3.
- Ермоленко В.М., Хасабов Н.Н., Михайлова Н.А. Рекомендации по применению препаратов железа у больных с хронической почечной недостаточностью // *Анемия. Журнал рабочей группы по анемии*. 2005; 2: 10-21.
- Шило В.Ю., Денисов А.Ю., Хасабов Н.Н. Венофер в лечении анемии у больных на программном гемодиализе // *Анемия. Журнал рабочей группы по анемии*. 2005; 1: 13-21.
- Besarab A., Bolton W.K., Browne J.K. et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N. Engl. Med.* 1998; 339: 584-590.
- Marc A. Pfeffer, M.D., Ph.D., Emmanuel A. Burdmann, M.D., Ph.D., Chao-Yin Chen, Ph.D. et al. A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2009; 361: 2019-32.

# ВЕНОФЕР®

Железа (III) гидроксид сахарозный комплекс



## ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ

В лечении анемии

Сахарат железа (Венофер®) общепринято рассматривает как препарат внутривенного железа с низким риском возникновения побочных реакций.

*Нефрология, Диализ, Трансплантация (NDT), 2004, т. 19, прил. 2*

# Снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний – возможности терапии телмисартаном

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

*Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются причиной смерти более одного миллиона россиян ежегодно. В первую очередь это обусловлено чрезвычайно высоким (до 40% всего населения РФ) распространением артериальной гипертензии (АГ) и неадекватным ее контролем у большинства пациентов. При этом именно неконтролируемая АГ – основная причина развития инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта (МИ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) (1).*

**В** настоящее время не вызывает сомнения, что важную роль в патогенезе АГ играет повышенная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в кровяном русле и тканях, а высокая активность ренина и повышенный уровень ангиотензина II (АТ II) в плазме крови являются предикторами неблагоприятного прогноза у этих больных. АТ II реализует свое действие через специфические рецепторы. Наиболее изучены функции трех типов рецепторов АТ II,

каждый из которых регулирует в клетках разнонаправленные процессы. Так, через воздействие на АТ<sub>1</sub>-рецепторы реализуются негативные эффекты АТ II, такие как вазоконстрикция, рост и пролиферация клеток, увеличение выработки альдостерона и катехоламинов, задержка натрия и воды, увеличение синтеза эндотелина-1. Стимуляция АТ<sub>2</sub>-рецепторов, наоборот, ведет к вазодилатации, торможению пролиферации клеток, увеличению выработки оксида азота и натрийурезу. С воздействием на АТ<sub>4</sub>-рецепторы связывают ингибирование активатора плазминогена I типа (2-5).

Вследствие высокой значимости РААС в формировании и прогрессировании большинства ССЗ, необходимость блокады патологических эффектов АТ II стала общепризнанной и считается одним из определяющих направлений современной кардиологии. Эффекты ИАПФ связываются с блокадой образования АТ II (в первую очередь с рецепторами типа АТ<sub>1</sub>), что препятствует вазоконстрикции, активации факторов роста, воздействующих на кардиомиоциты, сосудистую стенку, почеч-

ный мезангий, нейроны головного мозга. В то же время и многолетний опыт применения ИАПФ, и углубленное изучение РААС привели к заключению о целесообразности поиска новых фармакологических методов блокады эффектов АТ II (5). Основанием для этого послужили следующие данные:

- образование АТ II из АТ I может происходить и без участия АПФ (кининазы II), что обуславливает эффект «ускользания» от воздействия ИАПФ;
- АПФ – неспецифический фермент, который также принимает участие в биосинтезе и катаболизме целого ряда веществ, приводя к повышению их уровней в плазме и активности, что может сопровождаться развитием таких побочных явлений, как сухой кашель и ангионевротический отек;
- ИАПФ нарушают стимуляцию не только рецепторов подтипа АТ<sub>1</sub>, но и АТ<sub>2</sub>, связь АТ II с которыми сопровождается вазодилатацией, уменьшением апоптоза и регенерации тканей (6).

Все вышесказанное послужило основой для разработки нового класса препаратов, блокирующих работу РААС. В конце 80-х – начале 90-х годов XX века были синтезированы лекарственные препараты, которые оказывают более селективное и специфическое влияние на РААС – блокируют АТ<sub>1</sub>-ангиотензиновые рецепторы.

Таким образом, блокаторы АТ<sub>1</sub>-ангиотензиновых рецепторов (БРА) обладают рядом важных преимуществ перед ИАПФ. Все это делает

**Национальные российские рекомендации (2008) по диагностике и лечению АГ в качестве основной цели ее лечения указывают максимальное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них. При выборе антигипертензивных препаратов необходимо в первую очередь учитывать их влияние на риск развития ССО и сердечно-сосудистой смерти (ССС). Наиболее активно изучаемым в этом плане БРА является телмисартан.**

их применение для лечения АГ чрезвычайно перспективным. И если на заре применения БРА внимание привлекали низкая частота нежелательных эффектов, сопоставимая с плацебо, и удобство применения, то по мере накопления клинического опыта было установлено, что БРА улучшают выживаемость у больных АГ с выраженной гипертрофией миокарда левого желудочка (ГЛЖ), нарушением почечной функции, сахарным диабетом (СД), ХСН, цереброваскулярным поражением. БРА снижают частоту как первого цереброваскулярного события (7), так и повторных инсультов (8); предупреждают развитие микроальбуминурии или протеинурии у больных как с диабетической, так и с недиабетической нефропатией (9, 10) и задерживают развитие конечной стадии почечной недостаточности.

Однако не все представители этого класса лекарственных препаратов одинаково эффективны в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Это может быть обусловлено способностью некоторых БРА активировать ядерные PPAR- $\gamma$ -рецепторы, что играет огромную роль в лечении АГ, метаболического синдрома, СД 2 типа. Этот эффект характерен в первую очередь для телмисартана (11, 12).

Телмисартан относится к числу последних непептидных БРА. Он обладает непосредственным эффектом, т.е. не является пролекарством. Его метаболиты фармакологически неактивны. Метаболизм телмисартана происходит в печени без участия изоэнзимов цитохрома P-450, что исключает возможность его взаимодействия с препаратами, метаболизируемыми данным образом. По сравнению с другими препаратами данной группы его характеризуют наибольшая специфичность в отношении рецепторов типа AT<sub>1</sub>, длительный период полувыведения, обеспечивающий стойкий антигипертензивный эффект в течение суток при однократном приеме в дозе 40-80 мг (13). Действуя как частичный агонист PPAR- $\gamma$ -рецепторов, телмисартан лишен

побочных эффектов глитазонов (задержка жидкости, отеки, сердечная недостаточность) и, ингибируя реабсорбцию натрия, способствует снижению массы тела, что открывает перспективу разработки нового класса препаратов, для лечения метаболического синдрома и СД 2 типа, в патогенезе которых участвуют РААС и PPAR- $\gamma$ -рецепторы (14).

Национальные российские рекомендации (2008) по диагностике и лечению АГ в качестве основной цели ее лечения указывают максимальное снижение риска ССО и смерти от них (15). При выборе антигипертензивных препаратов необходимо в первую очередь учитывать их влияние на риск развития ССО и сердечно-сосудистой смерти (ССС). Наиболее активно изучаемым в этом плане БРА является телмисартан. В марте 2008 г. были доложены результаты исследования ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) – рандомизированного двойного слепого многоцентрового международного исследования по сравнению эффективности телмисартана, рамиприла и их комбинации на прогноз у пациентов с высоким риском ССО (16, 17).

Задачами исследования ONTARGET было доказать, что терапия телмисартаном не уступает терапии рамиприлом по влиянию на риск ССО, а комбинация препаратов более эффективна, чем монотерапия рамиприлом. В исследовании принимали участие 25620 пациентов в возрасте 55 лет и старше из Европы, Азии, Африки, которым в течение 5,5 года к предшествующей терапии дополнительно назначали телмисартан в дозе 80 мг/сут. либо ИАПФ рамиприл в дозе 10 мг/сут., или комбинацию телмисартана (80 мг/сут.) и рамиприла (10 мг/сут.). У всех пациентов было диагностировано одно из следующих заболеваний: ИБС, перенесенный МИ или транзиторная ишемическая атака, СД 2 типа с признаками органических поражений, заболевания периферических артерий.

На фоне назначения рамиприла

к концу периода наблюдения систолическое АД (САД) снизилось на 6,0 мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) – на 4,6 мм рт. ст.; применение телмисартана снижало САД и ДАД на 6,9 и 5,2 мм рт. ст. соответственно. Наиболее значимое снижение было отмечено при назначении комбинации телмисартана и рамиприла: САД на 8,4 мм рт. ст., а ДАД – на 6,0 мм рт. ст.

Однако несмотря на разницу в снижении АД в разных группах терапии, влияние на общую первичную конечную точку – все случаи смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ, МИ и госпитализации по поводу ХСН – было одинаковым. Между группами не было различий как по влиянию на общую первичную конечную точку, так и на ССС, случаи ИМ, МИ и госпитализации по причине ХСН и смерть от всех причин.

Не наблюдалось достоверных различий между группами по достижению таких вторичных конечных точек, как реваскуляризация, госпитализация по поводу ИБС, прогрессирование и новые случаи ИБС, новые случаи СД, ХСН, новые случаи фибрилляции предсердий. В то же время ухудшение функции почек и развитие хронической почечной недостаточности (ХПН) с гемодиализом значительно чаще регистрировалось в группе комбинированной терапии телмисартаном и рамиприлом.

Важным отличием телмисартана была его отличная переносимость, превосходящая таковую в группе монотерапии рамиприлом и особенно при назначении комбинации ИАПФ и БРА.

Исследование ONTARGET показало, что комбинированная терапия достоверно не снижает частоту первичной конечной точки по сравнению с монотерапией рамиприлом, но чаще приводит к развитию нежелательных явлений – гипотензии, включая синкопе, нарушению функции почек, развитию ХПН.

Таким образом, гипотеза, которая лежала в основе этого исследования, – «телмисартан будет не хуже в профилактике осложнений у боль-



ных с высоким риском их развития» – подтвердилась при лучшей переносимости лечения телмисартаном. А вот давно обсуждаемая потенциальная эффективность при сочетанном применении ИАПФ с БРА, особенно для усиления независимых от АД положительных механизмов, не только не подтвердилась, но и оказалась более опасной в плане развития нежелательных явлений.

Исследование ONTARGET имеет важнейшее практическое значение, так как его результаты показали, что для лечения больных высокого сердечно-сосудистого риска есть реальная альтернатива ИАПФ – БРА телмисартан.

Новой вехой в определении места БРА телмисартана при лечении ССЗ стало исследование TRANSCEND (Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease) – рандомизированное двойное слепое многоцентровое международное исследование эффективности телмисартана и плацебо на фоне предшествующей терапии на прогноз у пациентов с высоким риском ССО, которые не переносят лечение ИАПФ (18). Оно было частью международного исследования ONTARGET и включало 5926 пациентов. Непереносимость ИАПФ проявлялась в виде кашля (88,2%), симптомной гипотонии (4,1%), ангионевротического отека или анафилаксии (1,3%), нарушения функции почек (1,0%) и других причин (8,3%).

В течение 5,5 года к предшествующей терапии эти пациенты дополнительно получали БРА телмисартан в дозе 80 мг/сут. либо плацебо. Во время исследования при необходимости всем пациентам назначались другие антигипертензивные препараты (кроме БРА), статины, антиагреганты.

Основной вопрос исследования TRANSCEND был сформулирован следующим образом: поможет ли добавление к лечению телмисартана у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, которые не переносят терапию ИАПФ, дополнительно уменьшить вероятность развития серьезных ССО и смерти от них? В исследовании оценивалась комбинированная сердечно-сосудистая конечная точка, включавшая ССС, ИМ, МИ, госпитализацию по поводу ХСН. Кроме того, оценивались вторичные конечные точки: частота новых случаев ХСН, процедур реваскуляризации, новых (впервые диагностированных) случаев СД, фибрилляции предсердий, ГЛЖ, онкологические заболевания, приступы стенокардии с госпитализацией и динамикой на электрокардиограмме, все госпитализации, связанные с ССЗ, и общая смертность. Эти вторичные конечные точки, особенно ГЛЖ, важны для того, чтобы оценить, действительно ли изучаемая терапия обладает защитным действием в отношении сердечно-сосудистой системы, которое выходит за рамки простого снижения АД.

Исходно пациенты, распределенные в группы телмисартана и плацебо, получали одинаковое лечение. Однако к концу исследования для контроля АД пациентам из группы плацебо врачи вынуждены были достоверно чаще назначать другие антигипертензивные препараты, такие как диуретики, антагонисты кальция и β-адреноблокаторы (у 7,5% vs 5,3%;  $p = 0,002$ ), в то время как прием телмисартана позволил контролировать АД без увеличения количества принимаемых антигипертензивных препаратов. Статины и антиагреганты использовались у всех пациентов одинаково часто.

Перед началом исследования у пациентов группы телмисартана и плацебо было одинаковое АД – 141/82 мм рт. ст. К окончанию периода наблюдения разница в снижении АД между группами телмисартана и плацебо составила 4/2 мм рт. ст. и не достигла статистической достоверности, т.е. снижение АД на фоне приема телмисартана и плацебо было сопоставимым и позволило выявить истинную эффективность телмисартана без учета снижения АД.

Риск развития ССС, ИМ, МИ или госпитализации по поводу ХСН был меньше в группе телмисартана, чем в группе плацебо, хотя различие не было статистически достоверным (15,7% vs 17,0%;  $p = 0,216$ ). Однако при исключении из комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки госпитализации по поводу ХСН было доказано, что лечение телмисартаном в течение 5 лет позволило достоверно более эффективно предупреждать развитие смерти от ССЗ, ИМ и МИ.

При анализе вторичной сердечно-сосудистой конечной точки выявлена способность телмисартана эффективно предотвращать развитие новых случаев ГЛЖ. Пациенты группы телмисартана достоверно реже нуждались в госпитализации вследствие ССЗ. Макрососудистые (ССС, ИМ или МИ) и микрососудистые осложнения (лазерная терапия ретинопатии, увеличение креатинина плазмы крови в 2 раза, новые случаи макроальбуминурии или диализа) развивались на фоне

**Телмисартан относится к числу последних непептидных БРА. По сравнению с другими препаратами данной группы его характеризуют наибольшая специфичность в отношении рецепторов типа AT1, длительный период полувыведения, обеспечивающий стойкий антигипертензивный эффект в течение суток при одноразовом приеме в дозе 40-80 мг. Действуя как частичный агонист PPAR-γ-рецепторов, телмисартан лишен побочных эффектов глитазонов (задержка жидкости, отеки, сердечная недостаточность) и, ингибируя реабсорбцию натрия, способствует снижению массы тела, что открывает перспективу разработки нового класса препаратов, для лечения метаболического синдрома и СД 2 типа, в патогенезе которых участвуют РААС и PPAR-γ-рецепторы.**





## Доказанная защита Ваших пациентов с АГ и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений!<sup>1</sup>

Пациентам:

- с сахарным диабетом
- с периферическим атеросклерозом<sup>1</sup>

**МИКАРДИС**   
ТЕЛМИСАПТАН

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

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

**Информация по медицинскому применению препарата Микардис®.**  
Торговое название: Микардис® (Miconal®). Регистрационный номер: П №015387/01 от 15.12.09. Международное непатентованное название: Телмисартан (Telmisartan). Лекарственная форма: таблетки.  
**Состав:** в одной таблетке содержится 40 мг или 80 мг телмисартана.  
**Показания к применению:** артериальная гипертензия, снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов в возрасте 55 лет и старше с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний.  
**Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу или вспомогательным компонентам препарата; беремен-

ность, период кормления грудью; выраженные нарушения функции печени; первичный гипералдостеронизм; возраст до 18 лет; наследственная непереносимость фруктозы. **Взаимодействие:** Микардис® может усиливать гипотензивный эффект других антигипертензивных препаратов. **Дозировка и назначение:** Взрослые: начальная рекомендованная доза Микардис® — 40 мг один раз в сутки. В случаях, когда терапевтический эффект не достигается, максимальная рекомендованная доза Микардис® может быть увеличена до 80 мг один раз в сутки. **Важные замечания:** режим дозирования не требует изменений. **Снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности:** рекомендованная доза — 1 таблетка препарата Микардис® 80 мг, 1 раз в сутки. В начальный период лечения может потребоваться дополнительная коррекция АД. **Побочные действия:** головокружение, бессонница, тревожность, депрессия, судороги, ангина, вертеброгенная радикулопатия, вынужденное снижение артериального давления, брадикардия, тахикардия,

боль в груди, диспепсия, боли в животе, повышение активности «печеночных» трансаминаз, миалгия, артралгия, боль в спине, симптомы, подобные гриппу, инфекция мочевыводящей системы, повышенная концентрация креатинфосфокиназы, токсическая слепота и др. **Форма выпуска:** таблетки по 40 и 80 мг. **Условия хранения:** Хранить при температуре не выше 30 °С и в защищенной от влаги среде. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 4 года. **Упаковка:** блистеры по рецепту врача.

Микардис® (Телмисартан). Рег. номер П №015915/01 от 22.07.2009 г. (Телмисартан + гидрохлоротиазид). Подробную информацию о препарате см. инструкцию по медицинскому применению.

References: 1. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high-risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1547-1559.

лечения телмисартаном значительно реже (у 17,7% больных vs 19,8% на плацебо;  $p = 0,049$ ). У меньшего числа пациентов, лечившихся телмисартаном, по сравнению с группой плацебо, наблюдались все макро- и микрососудистые осложнения, включая микроальбуминурию (25,1% vs 29,0%;  $p = 0,001$ ). Через 5,5 года наблюдения выявлено, что пациенты достоверно реже прерывали лечение телмисартаном по сравнению с плацебо ( $p = 0,05$ ). Другие причины прекращения участия в исследовании (обмороки, нарушение функции почек, кашель, ангионевротический отек, диарея и т.д.) на фоне лечения телмисартаном и приема плацебо не различались.


К настоящему времени уже получены результаты мета-анализа исследований TRANSCEND и PROFESS (18, 19). Показано, что терапия телмисартаном приводит к достоверному снижению риска развития ИМ, инсульта и ССС по сравнению с плацебо у всех пациентов с высоким и очень высоким риском ССО независимо от исходной величины АД. Преимущество телмисартана проявляется уже через 6 мес. терапии и только увеличивается с каждым годом. Добавление в состав комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки госпитализации по поводу ХСН не уменьшает эффективность телмисартана. Терапия им

действенно предотвращает риск развития ИМ, МИ, ССС и госпитализации по поводу ХСН по сравнению с плацебо ( $p = 0,026$ ). При этом выраженный эффект появляется уже через 6 мес. лечения. Больные, получавшие телмисартан, достоверно реже госпитализировались по сердечно-сосудистым причинам – на 15% ( $p = 0,028$ ). Телмисартан продемонстрировал хорошую толерантность у больных с непереносимостью ИАПФ.

Таким образом, лечение телмисартаном сокращает относительный риск развития ИМ, МИ и ССС на 13% ( $p = 0,048$ ); эффективно предотвращает развитие ГЛЖ, уменьшает вероятность развития всех макро- и микрососудистых осложнений, снижает вероятность госпитализации из-за ССЗ; отлично переносится пациентами, имевшими на фоне лечения ИАПФ кашель или ангионевротический отек.

По результатам исследования ONTARGET/TRANSCEND в октябре 2009 г. FDA (США) одобрила применение телмисартана для снижения риска ИМ, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин у больных старше 55 лет с высоким сердечно-сосудистым риском, которые не способны принимать ингибиторы АПФ. В ноябре 2009 г. Европейская комиссия (ЕМЕА) зарегистрировала новое показание

для этого представителя сартанов: телмисартан рекомендуется для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости у больных с клиническими проявлениями атеротромботических заболеваний (ИБС, инсульт, поражение периферических артерий) и СД 2 типа с документированными органами поражениями. Таким образом, телмисартан стал первым препаратом из класса БРА, рекомендованным для назначения больным с высоким сердечно-сосудистым риском.

Благодаря оптимальному сочетанию хорошей переносимости, органопротекции, благоприятного метаболического профиля и доказанного в клинических исследованиях снижения риска развития осложнений телмисартан следует рассматривать как средство первого выбора для многих больных с повышенным артериальным давлением. Полученные в исследованиях ONTARGET/TRANSCEND доказательства того, что телмисартан не уступает ИАПФ рамиприлу в эффективности при лечении больных с высоким риском осложнений, делает его первым и единственным представителем класса БРА, получившим официальное показание для применения у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. 

## Литература

1. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Рос. кардиол. журн. 2006; 4: 45-50.
2. Timmermans P.B., Smith R.D. Angiotensin II receptor subtypes: selective antagonists and functional correlates. Eur Heart J 1994; 15 (Suppl. D): 79-87.
3. Dzau V.J. Molecular biology of angiotensin II biosynthesis and receptors. Can J Cardiol 1995; 8 (Suppl. F): 21-26F.
4. Unger Th. Pharmacological properties of angiotensin II antagonists: examining the therapeutic implications. JRAAS 2001; 2 (Suppl. 2): 4-7.
5. Oliverio M.I., Coffman T.M. Angiotensin II receptors: new targets for antihypertensive therapy. Clin Cardiol 1997; 20 (1): 3-6.4.
6. Gohlke P., Pees C., Unger Th. AT2 receptor stimulation increases aortic cyclic GMP in SHRSR by a kinin-dependent mechanism. Hypertension 1998; 31: 349-55.
7. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.
8. Schrader J., Luders S., Kulschewski A. et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). Stroke 2005; 36: 1218-26.
9. Casas J.P., Chua W., Loukogeorgakis S. et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. Lancet 2005; 366: 2026-33.
10. Barnett A.H., Bain S.C., Bouter P. et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med 2004; 351: 1952-61.
11. Benson S.C., Pershad Singh H.A., Ho C.I. et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR-modulating activity. Hypertension 2004; 43: 993-1002.
12. Yamagishi S., Takeuchi M. Telmisartan is a promising cardiometabolic sartin due to its unique PPAR-g-inducing property. Med Hypotheses 2005; 64: 476-8.
13. Burnier M. Telmisartan: a different angiotensin II receptor blocker protecting a different population? Journal of International Medical Research 2009, 37: 6; 1662-1679.
14. Galzerano D., Capogrosso C., Di Michele S. et al. New standards in hypertension and cardiovascular risk management: focus on telmisartan / Vascular Health and Risk Management 2010; 6: 113-133.
15. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7(6). Прил. 2.
16. ONTARGET Investigators Yusuf S., Teo K., Pogue J. et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358 (15): 1547-59.
17. Cowan B.R., MBChB, Young A. et al. Left ventricular mass and volume with Telmisartan, Ramipril, or combination in patients with previous atherosclerotic events or with diabetes mellitus (ONTARGET) American Journal of Cardiology 2009; 104 (11): 1484-1489.
18. TRANSCEND Investigators, Yusuf S., Teo K., Anderson C. 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; 372 (9644): 1174-83.
19. Diener H-C. Preventing stroke: the PROFESS, ONTARGET, and TRANSCEND trail programs. Journal of Hypertension, 2009; 27: Suppl. 5, S31-S36.



# План научно-практических мероприятий Государственного образовательного учреждения Высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова на второе полугодие 2010 г.

- 1 октября 2010 г.** Межвузовская научно-практическая конференция, посвященная 100-летию со дня рождения С.В. Курашова  
«Проблемы реформы здравоохранения».
- 05-07 октября 2010 г.** IV Съезд научного общества специалистов клинической лабораторной диагностики России.  
Научно-практическая конференция  
«Лабораторная наука-практике: первое десятилетие XXI века».
- 13 октября 2010 г.** II Всероссийская научная школа для молодежи  
«Современные достижения в онкологии».
- 14-15 октября 2010 г.** VI научно-практическая конференция с международным участием и специализированная выставка  
«Лучевая диагностика и научно-технический прогресс».
- 14-15 октября 2010 г.** I Научно-практическая конференция, посвященная памяти профессора Иванова А.И. «Ивановские чтения».
- 19-22 октября 2010 г.** VII Съезд Научного общества нефрологов России «Нефрология сегодня».
- 20-21 октября 2010 г.** II Конгресс международного общества фундаментальных и клинических фармакологов и фармацевтов стран СНГ  
1. Научно-практическая конференция  
«Генерики в странах СНГ: проблемы и перспективы»  
2. Международный семинар  
«Персонализированная медицина в клинической фармакологии».
- 28 октября 2010 г.** Научно - практическая конференция и специализированная выставка  
«Междисциплинарные аспекты взаимодействия акушеров – гинекологов, урологов и венерологов».
- 02-03 ноября 2010 г.** Научно-практическая конференция и специализированная выставка  
«Вегетативные расстройства в клинике нервных и внутренних болезней».
- 18-19 ноября 2010 г.** V Научно-практическая конференция и специализированная выставка  
«Совершенствование педиатрической практики. От простого к сложному».
- 24-25 ноября 2010 г.** Научно-практическая конференция, посвященная 90-летию ИМПитМ  
«Актуальные проблемы паразитарных болезней».
- 09 декабря 2010 г.** Научно-практическая конференция с международным участием и специализированная выставка  
«Новое в гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии  
«Василенковские чтения».
- 17-18 декабря 2010 г.** Научно- практическая конференция, посвященная 120-летию Клиники нервных болезней и специализированная выставка  
«120 лет Московской школе неврологии: прошлое и будущее»

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

# Практическое значение результатов исследования ACCOMPLISH

*Снижение повышенного артериального давления (АД) и поддержание его целевых значений – первоочередная задача лечения пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Большинству пациентов для достижения контроля АД требуется комбинированная терапия, при этом предпочтение отдается фиксированным комбинациям.*

## Ф

иксированные комбинации позволяют улучшить приверженность пациентов к длительному лечению. Современные рекомендации по АГ допускают возможность использования комбинированной терапии в качестве стартовой у пациентов с АГ 2-3 степени и/или высоким риском (1-3). Еще больше позиция фиксированных комбинаций усилена в документе, посвященном анализу перспектив обновления рекомендаций Европейского общества по АГ и Европейского общества кардиологов (4).

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – наиболее часто применяемые в клинической практике антигипертензивные средства (5). Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА II) показаны многим группам пациентов, включая больных с сердечной недостаточностью, дисфункцией ЛЖ, диабетической нефропатией, любыми проявлениями ИБС, сахарным диабетом и метаболическим синдромом (1-3).

Комбинация блокатора РААС с тиазидным диуретиком (ТД) или блокатором медленных кальциевых

каналов (БКК) представляют 4 из 6 комбинаций с доказанной эффективностью и хорошей переносимостью и наиболее часто используются в рандомизированных клинических исследованиях (6). Комбинация блокаторов РААС с ТД считается классической, позволяет эффективно снижать АД и обладает хорошим профилем безопасности и переносимости. Комбинация блокаторов РААС и БКК является относительно новым подходом, показания для использования которого в последние годы существенно расширились.

Исследование ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events in Combination therapy in Patients Living with Systolic Hypertension), результаты которого были опубликованы в конце 2008 г. и продолжают активно обсуждаться по сей день, стало первым исследованием, в рамках которого сравнивалась эффективность двух режимов фиксированной комбинированной терапии – блокатор РААС/ТД и блокатор РААС/БКК – в отношении сердечно-сосудистых событий (7). Исследование было многоцентровым (548 центров в США, Канаде, Швеции, Норвегии, Дании, Финляндии), рандомизированным двойным слепым.

### КРИТЕРИИ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ

В исследование включались пациенты с АГ высокого риска. Для включения в исследование пациент  $\geq 60$  лет должен был иметь, по крайней мере, 1 критерий, 55-59 лет – 2 критерия высокого риска: анамнез сахарного диабета 2 типа, ИБС (инфаркт миокарда, коронарная рева-

скуляризация, нестабильная стенокардия), заболевания периферических сосудов, гипертрофии левого желудочка, протеинурии, почечной недостаточности (креатинин сыворотки  $> 1,6$  мг/дл у мужчин и  $> 1,8$  мг/дл у женщин). Не включались пациенты с фракцией выброса левого желудочка  $< 40\%$ .

### СХЕМА ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациенты рандомизировались для начала лечения фиксированной комбинацией бенazeприла 20 мг и амлодипина 5 мг или бенazeприла 20 мг и гидрохлоротиазида 12,5 мг однократно в сутки (рисунок 1). В соответствии с протоколом исследования через 1 месяц после рандомизации доза бенazeприла была повышена до 40 мг/сут. у всех пациентов. По усмотрению исследователя для достижения целевого АД ( $< 140/90$  мм рт. ст. у всех пациентов и  $< 130/80$  мм рт. ст. у больных с сахарным диабетом или нарушением функции почек) доза амлодипина могла быть увеличена до 10 мг, гидрохлоротиазида – до 25 мг. При необходимости могли быть использованы другие препараты, за исключением ИАПФ, БРА II, БКК и ТД –  $\beta$ -адреноблокаторы,  $\alpha$ -адреноблокаторы, клонидин, а также петлевые диуретики однократно в сутки для обеспечения объема жидкости. Период подбора дозы основной терапии составил 3 месяца.

В качестве первичной конечной точки оценивалось время до наступления первого события, которое определялось как комбинация сердечно-сосудистых событий или смерти от сердечно-сосудистых причин. Смертью от сердечно-

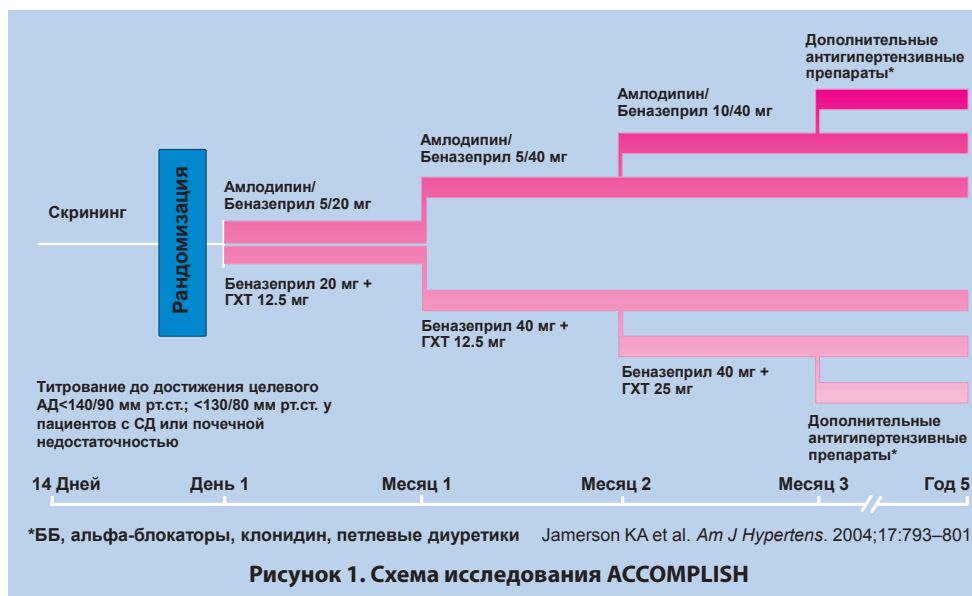
сосудистых причин считали внезапную смерть, смерть от инфаркта миокарда, инсульта, коронарного вмешательства, сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых осложнений. Сердечно-сосудистое событие – несмертельный инфаркт миокарда или инсульт, нестабильная стенокардия, коронарная реваскуляризация, успешная реанимация после внезапной остановки сердца. У каждого пациента учитывалось только первое событие.

Вторичная конечная точка была представлена компонентами первичной точки, за исключением смертельных событий, а также комбинацией смерти от сердечно-сосудистых событий, случаев несмертельного инсульта и несмертельного инфаркта миокарда.

При первоначальном расчете статистической силы исследования предполагалось достижение первичной конечной точки у 1642 пациентов. Однако в ходе исследования были признаны возможность снижения статистической силы исследования и достижение 1199 первичных конечных точек. Исследование было прекращено досрочно через 36 месяцев ввиду достоверных различий по частоте развития первичной конечной точки между ветвями лечения по достижении 979 (59,6%) на основании данных предопределенного промежуточного анализа.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В общей сложности были скринированы 13782 больных, из которых 11 506 были рандомизированы: 5744 в группу блокатор РААС/БКК, 5762 – блокатор РААС/ТД. Группы были сопоставимы по исходным характеристикам. Средний возраст больных составил 68,4 года, 40,9% были старше 70 лет, пропорция женщин составила 39,5%. Почти половина включенных больных (49,6%) имели ожирение, 60,4% – сахарный диабет, 23,5% имели анамнез инфаркта миокарда, 13,1% – инсульта, 11,5% – госпитализации по поводу нестабильной стенокардии, 35,8% – коронарной реваскуляризации, 13,3% – гипертрофию левого желудочка, 6,1% – нарушение функции почек, у 74,3% имела дислипидемия.

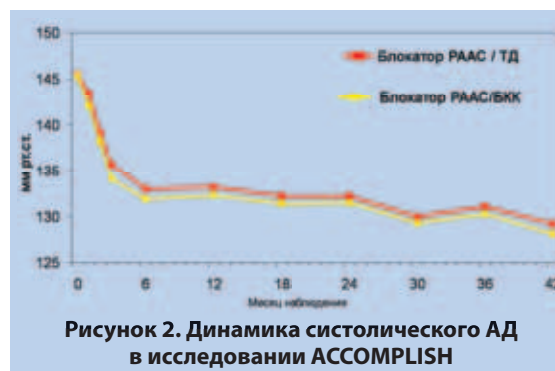


Перед включением в исследование почти 97,2% больных получали антигипертензивную терапию, причем 74,7% – комбинированную терапию двумя и более препаратами. Контроль АД < 140/90 мм рт.ст. при включении был отмечен только у 37,13%. Липидснижающие препараты принимали 67,9%, β-блокаторы 48,1%, антитромбоцитарные препараты – 64,7%.

В ходе исследования средняя доза (медиана) беназеприла/амлодипина составила 39,4 и 8,9 мг соответственно, беназеприла/гидрохлоротиазида 39,4 и 22,1 мг. В группе беназеприла/амлодипина максимальную дозу препаратов получали 60,9%, в группе беназеприла/гидрохлоротиазида 60,3%. В каждой группе 32,3% пациентов получали дополнительные препараты.

## ДИНАМИКА УРОВНЯ АД В ХОДЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

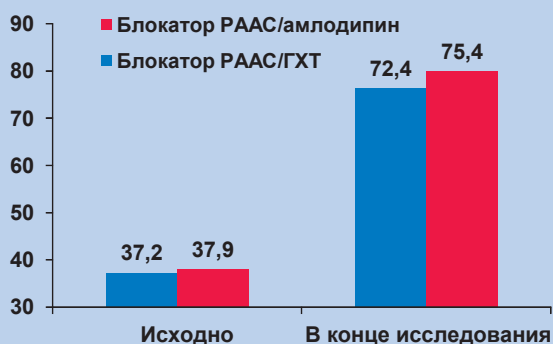
На момент включения группы были сопоставимы по уровню АД. Средний уровень АД в группе беназеприла/амлодипина составил 145,3 ± 18,4/80,1 ± 10,8, беназеприла/гидрохлоротиазида – 145,4 ± 18,1/80,0 ± 10,87 мм рт.ст. В конце периода коррекции дозы уровни АД составили 131,6/73,3 и 132,5/74,4 мм рт.ст. В ходе исследования средние различия по уровню АД составляли 0,9/1,1 мм рт.ст. в пользу блокатор РААС/БКК (p < 0,001) (рисунок 2). Частота достижения контроля АД < 140/90 мм рт.ст. была 75,4% в



группе блокатор РААС/БКК и 72,4% в группе блокатор РААС/ТД (рисунок 3).

Частота первичной конечной точки составила 9,6% в группе блокатор РААС/БКК и 11,8% в группе блокатор РААС/ТД, что означает снижение абсолютного риска на 2,2% и относительного на 19,6% (отношение рисков 0,80; p < 0,001) (рисунок 4). Частота первичного исхода на 1000 пациенто-лет составила 32,3 в группе блокатор РААС/БКК и 39,7 в группе блокатор РААС/ТД.

В отношении вторичной конечной точки, представленной комбинацией сердечно-сосудистой смерти и несмертельного инфаркта миокарда, различия абсолютного риска составили 1,3%, что означает относительное снижение риска на 21,2% (отношение рисков 0,79; p = 0,002) в группе блокатора РААС/БКК по сравнению с группой блокатора РААС/ТД. Абсолютная частота сердечно-



**Рисунок 3. Частота контроля АД < 140/90 мм рт. ст. при использовании фиксированных комбинаций в исследовании ACCOMPLISH**


сосудистых событий была на 1,7% ниже в группе блокатора РААС/ББК (относительное снижение риска 17,4%,  $p = 0,002$ ) (рисунок 5).

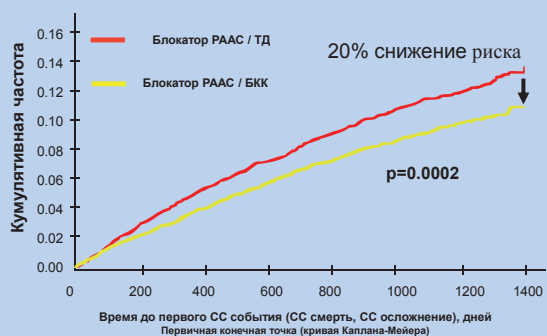
Общая частота прекращения приема препаратов в ходе исследования была сопоставима между группами сравнения и составила 28,8% в группе блокатора РААС/ББК и 31,2% в группе блокатора РААС/ТД. Частота периферических отеков в группе блокатора РААС/ББК составила 31,2%, в группе сравнения – 13,4%. Частота гипокалиемии была 0,1% и 0,3% соответственно.

Оценивая практическое значение исследования ACCOMPLISH, необходимо отметить, что оно стало первым исследованием сравнительной эффективности фиксированных комбинаций широко используемых компонентов – блокатора РААС и дигидропиридинового ББК, блокатора РААС и ТД – в отношении сердечно-сосудистых исходов. Исследование подтвердило благоприятное (аддитивное) взаимодействие кардиопротективных свойств блокатора РААС и ББК и предоставило доказательства для начала лечения с использования этой комбинации у определенной категории пациентов. В ходе исследования был достигнут беспрецедентно высокий уровень контроля АД, что еще раз подтверждает ценность фиксированных комбинаций антигипертензивных средств как стартовой стратегии лечения.

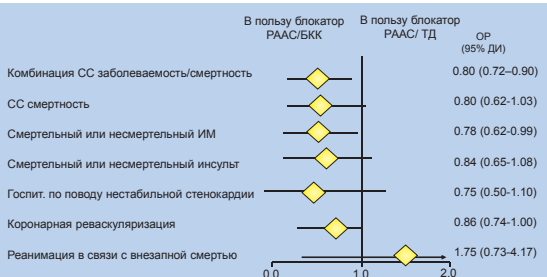
Интерпретируя результаты исследования ACCOMPLISH, следует помнить, что оно не отражало общую популяцию пациентов с АГ, а ограничилось группой высокого коронарного риска: 60% пациентов имело сахарный диабет, 36% перенесли реваскуляризацию коронарных артерий, 23,5% перенесли ИМ, а 11,5% – госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии. Согласно европейским ре-

комендациям этой группе в первую очередь показаны АК, а не ТД. Пациенты с симптомами сердечной недостаточности или подтвержденной ФВ < 40% исключались из исследования. Предвидя главный вопрос в связи с результатами ACCOMPLISH – должна ли комбинация блокатора РААС с ББК вытеснить комбинацию блокатора РААС с ТД, – авторы исследования подчеркнули, что «результаты исследования не должны вызывать сомнений в способности диуретиков снижать риск сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ».

Таким образом, исследование ACCOMPLISH существенно расширило возможности выбора для начальной терапии АГ за счет подтверждения высокой клинической ценности фиксированных комбинаций и подтвердило значение сопутствующих состояний для оптимального выбора антигипертензивной терапии. Комбинации блокаторов РААС и антагонистов кальция в виде одной таблетки (фиксированные комбинации) стали активно использоваться в России в последние годы. Широкое распространение получила комбинация валсартана и амлодипина (Эксфорж). Оба компонента Эксфоржа хорошо изучены в многолетних контролируемых клинических исследованиях у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и доказали свое положительное влияние на прогноз жизни. Комбинация валсартана и амлодипина отражает лечебный подход, основанный на совместном применении блокатора РААС и дигидропиридинового антагониста кальция, который использовался в исследовании ACCOMPLISH. Следовательно, она может быть рекомендована в качестве приоритетной пациентам, соответствующим популяции исследования ACCOMPLISH. 



**Рисунок 4. Основной результат исследования ACCOMPLISH**



**Рисунок 5. Результаты по компонентам первичной конечной точки в исследовании ACCOMPLISH**

## Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 7(6), Приложение 2.
2. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure // Hypertension. 2003; 42: 1206-1252.
3. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J Hypertens. 2007; 25(6): 1105-1187.
4. Mancia G., Laurent S., Agabiti-Rosei E. et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document // J Hypertens. 2009; 27: 2121-2158.
5. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Старостина Е.Г. и соавт. Проблемы взаимодействия врача и пациента и контроль артериальной гипертензии в России. Основные результаты научно-практической программы АРГУС-2 // Кардиология. 2007; №3: 38-47.
6. Bramlage P. Fixed-dose combinations of renin-angiotensin blocking agents with calcium channel blockers or hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension. Expert Opin. Pharmacother. 2009; 10 (11): 1755-1767.
7. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // N Engl J Med. 2008; 359: 2417-28.

# №1

# ЭКСФОРЖ

амлодипин/валсартан

**ПЕРВАЯ  
И ЕДИНСТВЕННАЯ в РОССИИ  
КОМБИНАЦИЯ БРА и АК<sup>1</sup>**

➤ **Рациональная комбинация  
двух лидеров продаж  
для лечения АГ<sup>1,2</sup>**

➤ **9 из 10 пациентов  
достигают целевого АД<sup>3</sup>**

## ЭКСФОРЖ (EXFORGE)

**Лекарственная форма**  
Амлодипин (в форме безилата) + Валсартан. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5/80 мг, 5/160 мг и 10/160 мг.

### Показания

Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия).

### Способ применения и дозы

Рекомендуемая суточная доза — 1 таблетка Эксфоржа, содержащая амлодипин/ валсартан в дозе 5/80 мг или 5/160 мг, или 10/160 мг.

### Противопоказания

Повышенная чувствительность к амлодипину, валсартану и к другим компонентам препарата. Беременность. Безопасность применения Эксфоржа у больных с односторонним или двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной почки, у пациентов после недавно перенесенной трансплантации почки, а также детей и подростков до 18 лет не установлена.

### Предосторожности и взаимодействия

У пациентов с дефицитом в организме натрия и/или объема циркулирующей крови существует риск развития выраженного снижения артериального давления. При необходимости отмены β-адреноблокаторов перед началом терапии Эксфоржем дозу β-адреноблокаторов следует уменьшать постепенно. Необходимо соблюдать осторожность при применении Эксфоржа у больных с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина <10 мл/мин), в том числе, находящихся на гемодиализе; у пациентов с заболеваниями печени (особенно при obstructивных заболеваниях желчных путей); у пациентов с митральным или аортальным стенозом или гипертрофической obstructивной кардиомиопатией; при управлении автотранспортом и работе с механизмами. Не рекомендуется применять Эксфорж в период кормления грудью и у пациенток, планирующих забеременеть.

### Взаимодействие

Следует соблюдать осторожность и проводить регулярный контроль концентрации калия в крови при применении вместе с биологически активными добавками, содержащими калий, калийсберегающими диуретиками, калийсодержащими заменителями пищевой соли, и другими лекарственными средствами, которые могут повышать концентрацию калия в плазме крови.

### Побочные эффекты

*Наиболее часто:* назофарингит, грипп, головная боль, пастозность, периферические отеки, отек лица, повышенная утомляемость, приливы к лицу, астения, головокружение, тахикардия, сердцебиение, ортостатическая гипотензия, кашель, боль в глотке и гортани, диарея, тошнота, боль в животе, запор, сыпь, эритема, отечность суставов, боль в спине, артралгии. *Редкие, но тяжелые нежелательные явления (НЯ):* гиперчувствительность. В тех клинических исследованиях, где амлодипин применяли в качестве монотерапии, отмечались также другие тяжелые НЯ: гастрит, гиперплазия слизистой десен, гинекомастия, лейкопения, миалгия, панкреатит, гепатит, тромбоцитопения, васкулит. В продолжительном плацебоконтролируемом исследовании (PRAISE-2) у больных с сердечной недостаточностью III и IV степени (по NYHA) неишемической этиологии при применении амлодипина отмечалось увеличение частоты возникновения отека легких, при отсутствии значимых различий по частоте развития ухудшения течения сердечной недостаточности в сравнении с плацебо. При применении амлодипина сообщалось о случаях развития инфаркта миокарда или повышения частоты приступов стенокардии или аритмии (включая желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий). Оценка связи данных НЯ с применением амлодипина затруднена из-за сходных симптомов сопутствующих заболеваний. В клинических исследованиях при применении валсартана в качестве монотерапии были отмечены следующие тяжелые НЯ: нейтропения. В контролируемых клинических исследованиях у 3,9% и у 16,6% больных с сердечной недостаточностью, получавших валсартан, было отмечено повышение уровня креатинина и азота мочевины крови более чем на 50% соответственно. Для сравнения — у больных, получавших плацебо, повышение креатинина и азота мочевины наблюдалось в 0,9% и 6,3% случаев. Удвоение содержания сывороточного креатинина было выявлено у 4,2% пациентов после перенесенного инфаркта миокарда, получавших валсартан и у 3,4% получавших каптоприл. В контролируемых клинических исследованиях у 10% пациентов с сердечной недостаточностью было отмечено повышение уровня калия сыворотки более чем на 20%. Для сравнения, у больных, получавших плацебо, повышение концентрации калия наблюдалось в 5,1% случаев.

### Формы выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5/80 мг, 5/160 мг или 10/160 мг: 7 или 14 шт. в блистере; 2 блистера по 7 таблеток; 2 блистера по 14 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

### Примечание для врача

Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению.

**Регистрационное удостоверение:** ЛСР — 002605/07.

«НОВАРТИС ФАРМА АГ», ПРОИЗВЕДЕНО «НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ», ШВЕЙЦАРИЯ

БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II. АК — антагонист кальция.

АГ — артериальная гипертензия. АД — артериальное давление.

**Список литературы:** 1. Ю.М.Лопатин, Фиксированная комбинация Амлодипина и Валсартана: кому же она необходима в первую очередь? Системные гипертензии, 2008, 3, 51-56. 2. IMS MIDAS Sales Worldwide 1Q MAT 2009. 3. Allemann Y, et al. A randomized, double-blind, multicenter study to evaluate the efficacy of the combination of amlodipine and valsartan in hypertensive patients uncontrolled on previous monotherapy: The EX-FAST Study, J Clin Hypertens 2008; 10 (3): 185-94.



 NOVARTIS

000 «Новartis Фарма»  
115035, Россия, Москва,  
Садовническая ул., д. 82, стр. 2

Тел.: (495) 967-12-70  
Факс: (495) 967-12-68  
www.novartis.ru

# Программа наблюдения ПРОГНОЗ у пациентов с артериальной гипертонией и дополнительными факторами риска мозгового инсульта в клинической практике

М.Г. БУБНОВА,  
Р.Г. ОГАНОВ

Государственный  
научно-исследовательский  
Центр профилактики  
медицины, Москва

*Артериальная гипертония (АГ) является одной из актуальных проблем современной кардиологии. В настоящее время 40% взрослого населения России страдает этим заболеванием (1). Распространенность АГ заметно возрастает с возрастом, достигая 80% у пожилых людей. Опасность повышения уровней артериального давления (АД) заключается в его неблагоприятных последствиях: поражении органов-мишеней (сердца, сосудов, мозга, почек) и высоком риске развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Это в конечном итоге неминуемо ведет к ухудшению качества жизни пациента и сокращению ее продолжительности.*

**В** целях предупреждения развития как самой АГ, так и ее грозных осложнений особую важность представляют вопросы активного и адекватного контроля уровней АД у населения. При этом важно поддерживать уровни АД на целевых значениях, которые сопряжены с наименьшим риском развития различных ССО у пациента.

В крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях продемонстрирован клинический эффект от нормализации уровней АД, выражающийся в снижении на 42% риска развития смертельного и не смертельного мозгового инсульта (МИ), на 21% риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и на 14% смерти от всех причин.

Результаты крупномасштабных исследований, например, UKPDS

(United Kingdom Prospective Diabetes Study), ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes), MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), HOT (Hypertension Optimal Treatment), AASK (African American Intervention Study of Kidney Disease) и др. указывают на необходимость назначения большинству пациентов для достижения целевого уровня АД нескольких антигипертензивных препаратов, так как эффективность монотерапии всех основных групп антигипертензивных препаратов (АГП) невысокая и сопоставимая. Через год лечения даже при почти идеальной приверженности к нему эффект монотерапии не превышает 50% (2).

Комбинированная терапия в настоящее время – приоритетное направление в лечении больных АГ. Комбинации из двух антигипертензивных препаратов и более особенно рекомендуется назначать пациентам с дополнительными факторами риска (ФР), при субклиническом поражении органов-мишеней, сахарном диабете (СД), метаболическом синдроме, доказанных ССЗ и патологии почек. При этом очевидны преимущества именно фиксированных комбинаций АГП:

- воздействие на различные патогенетические механизмы развития АГ (в формировании АГ участвуют несколько механизмов);
- потенцирование и пролонгирование гипотензивных эффектов препаратов (нейтрализация контррегуляторных механизмов, повышающих АД);
- усиление органопротективных свойств АГП;

- снижение риска побочных явлений из-за уменьшения дозы и возможности противодействия нежелательным явлениям одного АГП другому;

- простота титрования, назначения, оптимальный и безопасный дозовый режим;

- удобство приема для больного и уменьшение стоимости лечения АГ и, как следствие, улучшение приверженности пациента к лечению.

Одним из самых частых и инвалидизирующих пациента осложнений АГ является МИ. Риск развития МИ повышается пропорционально росту АД, как диастолического, так и систолического (даже в большей степени) (3, 4). Но реальность трагедии состоит в том, что первичный МИ в значительной мере можно предотвратить, поскольку большинство главных факторов его развития поддаются модификации и контролю. Среди основных модифицируемых ФР инсульта, помимо АГ, выделяют: курение, СД, гиперхолестеринемию (ГХС), ишемическую болезнь сердца (ИБС), фибрилляцию предсердий, патологию магистральных артерий головы, нарушения гемостаза, злоупотребление алкоголем, низкую физическую активность, ожирение, оральные контрацептивы (5, 6). К ФР инсульта, не поддающихся коррекции, относят возраст, пол, этническую принадлежность и наследственность.

Установлено, что после 55-летнего возраста и у мужчин, и у женщин скорость развития МИ каждые последующие 10 лет удваивается (7). При сочетании двух и более ФР вероятность развития МИ у пациента

повышается более заметно. У 20-30% пациентов с АГ встречается гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ). Среди пациентов, страдающих АГ III степени, распространенность ГЛЖ может достигать 90%. ГЛЖ рассматривается как самостоятельный ФР развития МИ. Пятилетняя летальность при АГ, сочетающейся с ГЛЖ, составляет у мужчин 35%, у женщин – 20% и у пожилых – 50%. Адекватное лечение АГ позволяет снизить вероятность развития ГЛЖ сердца до 35%.

Первичная профилактика МИ имеет важное социальное значение и включает в себя две стратегии:

- «популяционную» – направленную на распространение знаний среди населения о факторах возникновения МИ и мероприятиях по их коррекции;

- стратегию «групп высокого риска», ставящей своей целью выявление, наблюдение и профилактическое лечение лиц с высоким риском развития МИ.

Активные профилактические меры при АГ существенно снижают заболеваемость инсультом (8). Первый шаг к профилактике МИ начинается с коррекции ФР через изменение стиля жизни пациента. Другой важный шаг – правильный выбор АГП и его дозы. Это, с одной стороны, позволяет достаточно быстро достигать у пациента целевой уровень АД, а с другой – обеспечиваются выраженные кардио- и нейропротективные эффекты. Однако органопротективные и превентивные возможности АГП могут быть сопряжены с их дополнительными свойствами.

Так, в профилактике первичного МИ успешной оказалась медикаментозная стратегия, основанная на приеме лозартана – блокатора ангиотензиновых рецепторов типа 1 (АТ<sub>1</sub>) в исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction), которая у пациентов с АГ и ГЛЖ способствовала снижению риска МИ на 25% (9). Профилактическая активность лозартана (50% пациентов получали лозартан в дозе 100 мг/сут. и в 68% он назначался в сочетании с тиазидным диуретиком – гидрохлортиазидом 12,5-25 мг/сут.) в предотвращении

первичного МИ показана при разных его типах (рисунок 1). Очень важно, что лозартан снижал на 70% вероятность смерти от МИ. Даже при развитии первичного МИ его последствия в виде неврологической симптоматики (например, дефекта памяти, нарушения речи) и психологических расстройств (депрессии) на терапии лозартаном были менее выражены.

Одним из возможных благоприятных механизмов действия лозартана является регресс ГЛЖ. Другой важный механизм противодействия лозартана развитию МИ связан с уменьшением размеров левого предсердия, которое происходило параллельно регрессу ГЛЖ. Известно, что увеличение размеров левого предсердия предрасполагает к МИ, поскольку риск развития фибрилляции предсердий повышается и создается почва для активации тромбообразования. Интересным оказался факт снижения (на 33%) на терапии лозартаном частоты развития эпизодов фибрилляции предсердий. В исследовании LIFE показано, что лозартан снижал риск развития МИ у пациентов с изолированной систолической АГ (на 40%), с СД (на 22%), фибрилляцией предсердий (на 49%), потребляющих алкоголь (на 27%) и без болезней сосудов (на 34%).

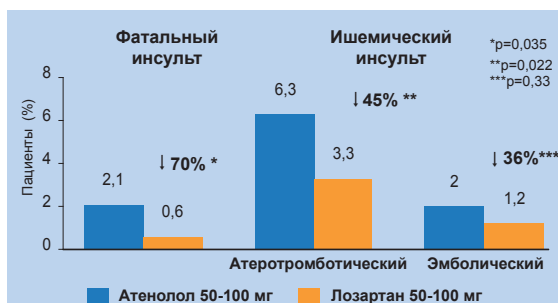
Снижение вероятности развития первичного МИ на фоне лозартана в исследовании LIFE можно объяснить рядом положительных эффектов препарата, установленных в клинических и экспериментальных работах:

- блокирование лозартаном (а точнее его активным метаболитом EXP3174) взаимодействия ангиотензина II с рецепторами АТ<sub>1</sub>;

- опосредованная положительная стимуляция АТ<sub>2</sub>-рецепторов;

- плейотропные свойства – антипролиферативный и антифиброзный эффекты, регресс гипертрофии ЛЖ, уменьшение размеров левого предсердия и толщины стенки сонной артерии, вазодилатация, противовоспалительные свойства, антиагрегационное и противоокислительное действия, нефропротекция (уменьшение альбуминурии).

Несмотря на распространенность



**Рисунок 1. Исследование LIFE: снижение риска развития разных типов МИ у больных АГ с ГЛЖ**

МИ первичная его профилактика не достаточно эффективна. Для повышения ее успеха в клинической практике целесообразно выделять группу пациентов высокого риска, имеющих дополнительные ФР развития МИ и назначать им АГП с доказанным «противоинсультным» действием. Можно ожидать, что перенос стратегии профилактики первичного МИ, основанной на приеме лозартана и/или его комбинации с гидрохлортиазидом (Гизаар®), например, на Российскую популяцию пациентов с АГ будет также успешен, как и в исследовании LIFE.

Если в России ежегодно регистрируется более 400 тыс. инсультов, летальность при которых составляет 35% (140 тыс. случаев), то при назначении лозартана, в том числе в комбинации с гидрохлортиазидом в течение 5,5 лет, можно ожидать развитие первичного МИ меньше на 550 тыс. случаев, а фатального МИ – на 98 тыс. случаев (10).

К настоящему моменту в России завершена наблюдательная программа ПРОГНОЗ (ПРОГрамма Наблюдения по ГиЗаару у пациентов с АГ с дополнительными факторами МИ). **Цель программы** – оценить эффективность и безопасность терапии Гизааром, представляющим собой фиксированную комбинацию блокатора АТ<sub>1</sub> (лозартана) с тиазидным диуретиком (гидрохлортиазидом) у пациентов с АГ и дополнительными ФР инсульта в Российской Федерации на современном этапе в условиях первичного звена здравоохранения.

Основными задачами наблюдательной программы ПРОГНОЗ были оценка эффективности (возможность достижения целевого АД, ре-

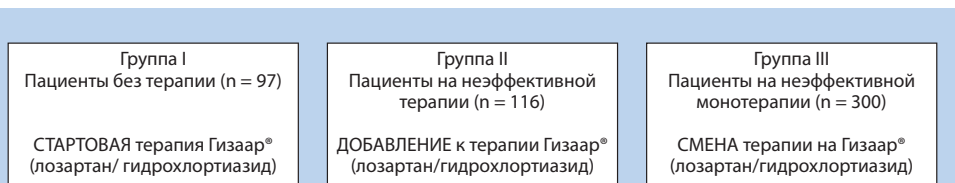


Рисунок 2. Программа ПРОГНОЗ: группы пациентов

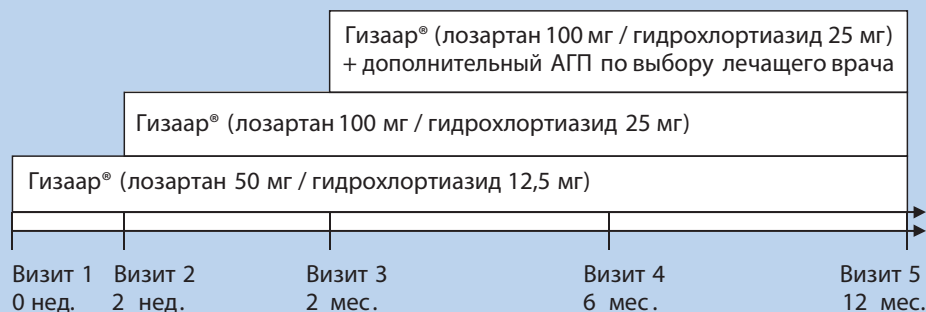


Рисунок 3. Дизайн программы ПРОГНОЗ: титрование до целевого уровня АД

гресс ГЛЖ, снижение уровня факторов атерогенеза) терапии Гизааром (препарат компании «Мерк Шарп и Доум») в лечении АГ, сочетающейся с дополнительными ФР, в амбулаторной практике врача и анализ безопасности терапии Гизааром и возможности снижения величины суммарного риска ССО у пациентов с высоким риском МИ, а также влияния программы ПРОГНОЗ на повышение приверженности пациентов антигипертензивной терапии.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

**Пациенты в программе.** В программу было включено 513 амбулаторных пациентов из разных медицинских учреждений России с первичной АГ – уровнем систолического АД (САД) > 140 мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД) > 90 мм рт. ст. (а для больных СД > 130/80 мм рт. ст.) при отсутствии или нерегулярной терапии, или на фоне регулярной антигипертензивной терапии на протяжении как минимум двух недель.

Включенные в программу пациенты помимо АГ имели один и более из ниже перечисленных ФР: курение, ГХС (уровень общего холестерина (ХС) более 5,0 ммоль/л), СД, ГЛЖ (толщиной межжелудочковой перегородки или задней стенки ЛЖ  $\geq 1,3$  см по данным эхо-

кардиографии), ИБС, признаками утолщения стенки сонных артерий (толщина слоя комплекса интимамедия  $\geq 0,9$  мм) или наличием атеросклеротической бляшки, эпизодами фибрилляции предсердий в анамнезе.

В программу не включались пациенты, перенесшие любое нарушение мозгового кровообращения (МИ, транзиторную ишемическую атаку), имеющие вторичную и злокачественную АГ, выраженную почечную и печеночную недостаточность.

По решению лечащего врача (общей практики или кардиолога) применялась одна из следующих терапевтических стратегий (рисунок 2):

- пациентам, не получавшим до включения в программу антигипертензивную терапию, назначался Гизаар® (группа I);
- пациентам, получавшим до включения в программу неэффективную монотерапию, производилась ее замена на препарат Гизаар® (группа II);
- пациентам, получавшим до включения в программу неэффективную антигипертензивную терапию, производилось ее усиление – добавлялся препарат Гизаар® (группа III).

**Терапия в программе.** Исходно (на визите 1) пациентам рекомендо-

вано было назначать 1 табл. Гизаара (лозартан 50 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг). При недостижении целевого уровня АД < 140/90 мм рт. ст. (< 130/80 мм рт. ст. для пациентов с СД) на визите 2 (т.е. через 2 недели) рекомендовалось увеличение дозы Гизаара до 2 табл. (лозартан 100 мг + гидрохлортиазид 25 мг). Если целевое значение АД не достигалось, то через 2 мес. от начала программы (на визите 3) или через 6 мес. (на визите 4) к терапии пациента присоединялся дополнительный АГП (по усмотрению лечащего врача). В случае развития клинически значимой гипотонии (уровень САД < 100 мм рт. ст. и/или ДАД < 60 мм рт. ст.) при приеме только Гизаара производилась коррекция его дозы, а при приеме нескольких АГП производилось снижение дозы или даже отмена одного из АГП, кроме Гизаара.

Итак, в течение 6 мес. (с 1 по 4 визиты) в программе осуществлялось активное наблюдение за пациентом. Последующие 6 мес. (с 4 по 5 визиты) пациенту рекомендовалось продолжать подобранную антигипертензивную терапию. При этом от пациента не требовалось обязательного посещения врача. Однако, если врач считал необходимым, он мог в любой момент наблюдения за пациентом попросить его прийти на дополнительную прием. Общая продолжительность программы ПРОГНОЗ составляла 12 месяцев и включала 5 обязательных визитов пациента к врачу. Протокол предусматривал досрочное прекращение участия в программе при возникновении выраженных побочных явлений (рисунок 3).

**Обследование пациентов в программе.** Перед включением пациентов в программу собирался полный анамнез, учитывались ФР, демографические показатели (пол и возраст). Физикальный осмотр пациента включал в себя определение индекса массы тела (ИМТ), трехразовое измерение АД методом Короткова, проведение эхокардиографии (ЭхоКГ) с оценкой размеров камер сердца, толщины стенок миокарда и фракции выброса, определение уровней липидов, мочевой кислоты и глюкозы (для пациентов





# НОВЫЙ ФОРТЕ ГИЗААР® 100/12.5 мг

Лозартан+ГХТЗ

## СИЛА – В ДЕЙСТВИИ!

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по его применению.

† ГИЗААР® Форте (лозартан + ГХТЗ) является зарегистрированной торговой маркой «Е.И. Дюпон де Немур и Компания», Уилмингтон, Делавэр, США.

ГИЗААР® Форте противопоказан при следующих состояниях: повышенная чувствительность к любому из компонентов данного препарата и к другим препаратам - производным сульфаниламидов; выраженное нарушение функции печени и почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин); анурия.

**ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ:** Во втором и третьем триместре беременности препараты, действующие непосредственно на ренин-ангиотензиновую систему, могут вызвать повреждение и даже гибель развивающегося плода. При обнаружении беременности прием препарата ГИЗААР® Форте следует немедленно прекратить.

### С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- Нарушение водно-электролитного баланса крови (обезвоживание, гипонатриемия, гипохлоремический алкалоз, гипомагниемия, гипокалиемия)
- Двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки
- Сахарный диабет с гиперкальциемией, гиперурикемией и/или подагрой
- Отягощенный аллергологический анамнез и бронхиальная астма
- Системные заболевания соединительной ткани (в том числе системная красная волчанка)
- Гиповолемия (в том числе на фоне высоких доз диуретиков)
- Одновременное назначение с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), в том числе с ингибиторами циклооксигеназы-II

### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

**Лозартан:** нарушение функции почек, эти изменения могут иметь обратимый характер и исчезать после отмены терапии.

#### Гидрохлортиазид:

- Артериальная гипотензия и нарушение водно-электролитного баланса
- Метаболические и эндокринные эффекты: нарушение толерантности к глюкозе; уменьшение выведения кальция с мочой с незначительным повышением уровня кальция сыворотки крови; повышение уровня холестерина и триглицеридов крови.

#### ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

В клинических исследованиях с лозартаном/гидрохлортиазидом не наблюдалось нежелательных явлений, специфичных для данного комбинированного препарата. В целом лечение переносилось хорошо. В большинстве случаев нежелательные явления были легкими, носили преходящий характер и не требовали отмены терапии.



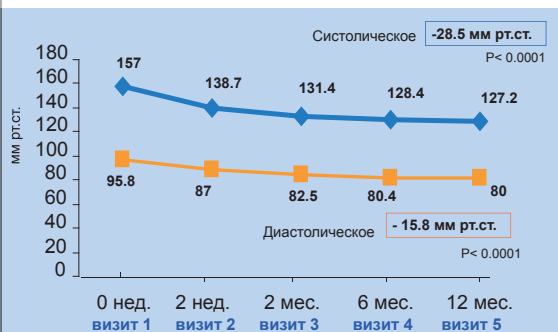
ООО «МСД Фармасьютикалс»

119049, Россия, Москва, ул. Шаболовка, д. 10, корп. 2

Тел.: (495) 916-71-00. Факс: (495) 916-70-94

Copyright © 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., подразделение Merck & Co., Inc., Уайтхаус Стейшн, Нью-Джерси, США. Все права защищены.

08-2012-HZR-2010-RUCA-041-JA



**Рисунок 4. Программа ПРОГНОЗ: динамика уровней АД**

с СД) в сыворотке крови.

В программе оценивалось самочувствие пациента и переносимость терапии Гизааром, учитывались нежелательные сердечно-сосудистые явления. Производилась оценка динамики величины сердечно-сосудистого риска в процессе терапии у пациентов с высоким риском развития первичного МИ в условиях реальной клинической практики.

**Статистический анализ.** При статистической обработке результатов использовали компьютерную программу SAS (версия 6.12). Применялись как стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, квинтилей и ранговых статистик и т.д.), так и известные критерии значимости ( $\chi^2$ , t-критерий Стьюдента, F-критерий Фишера). Непрерывные величины представлены в виде  $M \pm SD$ . Кроме того, были использованы методы аналитической статистики: дисперсионно-ковариационный анализ в версии процедуры SAS PROC GLM (обобщенный линейный анализ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**Антигипертензивный эффект Гизаара.** В исследование вошло

513 пациентов (средний возраст  $53,1 \pm 0,5$  лет), из которых 52,6% составляли мужчины. При этом каждый третий в программе пациент был в возрасте до 50 лет (32,4%), а 64,9% – в возрасте от 50 до 60 лет, т.е. преобладали пациенты трудоспособного возраста.

Среди включенных в программу пациентов один ФР был у 13,5%, два ФР – у 36,1%. Чаще у пациентов выявлялась комбинация 3 и более ФР. При этом курило 35,6%, имели повышенный уровень ХС 86,4%, ГЛЖ – 70,2%, утолщение стенок сонных артерий – 30,4%, АГ у близких родственников – 73,9%, ГХС – 86,4%.

У 16,4% пациентов течение АГ осложнено развитием СД, 36,2% ИБС и 10% эпизодами фибрилляции предсердий.

Несмотря на то, что до включения в исследования 82,9% пациентов получало антигипертензивную терапию, а из них 54,9% – два и более АГП, у всех пациентов уровень АД был выше 140/90 мм рт.ст. Очевидно, что важная причина недостаточного гипотензивного эффекта комбинированной терапии при АГ у пациентов с несколькими ФР – назначение АГП в нерациональных комбинациях. Другая причина – нерегулярный прием АГП: 55,4% пациентов принимали АГП курсами или эпизодически. При этом такой показатель, как высокая стоимость препарата не был решающим при отказе пациента от лечения (только 4,2% пациента назвали его как причину нерегулярного приема или отказа от приема АГП).

Следует отметить, что среди пациентов с АГ, имевших ГХС, терапию статинами получали только 33,3%.

Исходно препарат Гизаар® впервые был назначен 18,9% пациентов, у 22,6% пациентов он был добавлен к антигипертензивной терапии, а у остальных пациентов заменил неэффективные АГП. Про-

должали принимать 1 табл. Гизаара (лозартан 50 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг) через 6 мес. 10,3% пациентов и через 12 мес. 9,5%, а остальные получали 2 табл. Гизаара (лозартан 100 мг + гидрохлортиазид 25 мг). Дополнительное назначение другого АГП к такой терапии Гизааром потребовалось лишь у 18,8% к 6 мес. и у 24,5% к 12 мес.

При приеме 1 табл. Гизаара в качестве «сольной» терапии или его добавления к ранее назначенным АГП через 2 недели (на визите 2) отмечено снижение уровней САД на 18,3 мм рт.ст., а ДАД – на 8,9 мм рт.ст. (рисунок 4). Через 6 мес. (к визиту 4) снижение от исходного уровня САД составило 28,6 мм рт.ст. и уровня ДАД – 15,4 мм рт.ст., а через 12 мес., соответственно, 28,5 мм рт.ст. и 15,8 мм рт.ст. Итак, во втором полугодии пациентам при отсутствии контроля со стороны врача удалось на адекватно подобранной терапии сохранить средние уровни АД, достигнутые к 4 визиту (т.е. к 6-му мес.) активного врачебного наблюдения.

Тактика антигипертензивной терапии, основанная на применении комбинированного препарата Гизаар®, позволила в повседневной практике врача добиться эффективного контроля АД (по достижению целевого уровня) у пациентов с дополнительными ФР развития МИ уже в ранние сроки: через 2 нед. (на 1 табл. Гизаара) у 41,6% пациентов и через 2 мес. (на 1-2 табл. Гизаара) у 74,2%. В более отдаленные сроки лечения, т.е. через 6 мес. целевой уровень АД достигали 83,9% пациентов и через 12 мес. – 89,8%.

Оценка антигипертензивной терапии, проводимая врачом, указывала на ее высокую эффективность (по снижению уровня АД) у большинства пациентов: очень хорошую у 28,5% и хорошую у 69,3%.

**Параметры ЭХОКГ на терапии Гизааром.** Анализ изменений ЭХОКГ показателей у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска на фоне терапии Гизааром свидетельствовал об уменьшении массы миокарда ЛЖ от исходного через 6 мес. на 6,5% ( $p < 0,0001$ ) и индекса массы миокарда ЛЖ – на 5,8% ( $p < 0,0001$ ) (рисунок 5). В по-

**В целом наблюдение за пациентами с АГ, принимающими препарат Гизаар® в течение года, продемонстрировало его хорошую (у 60,2% пациентов) и очень хорошую (у 37,9% пациентов) переносимость, что подтверждает его высокий профиль безопасности для пациентов с АГ, в том числе имеющих дополнительные факторы риска.**

следующие 6 мес. наблюдения (т.е. к 12 мес. от начала программы) положительные сдвиги, достигнутые в регрессе ГЛЖ, сохранялись на том же уровне. Следует отметить, что снижение индекса массы миокарда ЛЖ в процессе терапии Гизааром в основном происходило за счет подгруппы пациентов с исходной ГЛЖ. У этих пациентов индекс массы миокарда ЛЖ достоверно уменьшился за год лечения на 10,8% ( $p < 0,0001$ ). В результате терапии Гизааром количество пациентов с ГЛЖ по данным ЭхоКГ сократилось: с 70,2% пациентов исходно до 62,9% пациентов через 6 мес. и до 54,2% пациентов к году наблюдения.

В процессе терапии Гизааром произошло уменьшение толщины межжелудочковой перегородки ЛЖ с  $1,21 \pm 0,01$  см исходно до  $1,14$  см через 12 мес. ( $p < 0,0001$ ) и задней стенки ЛЖ, соответственно, с  $1,17 \pm 0,01$  см до  $1,11 \pm 0,01$  см ( $p < 0,0001$ ). Индекс относительной толщины стенок ЛЖ за год терапии также достоверно уменьшился на 6,3% ( $p < 0,0001$ ).

На фоне лечения пациентов препаратом Гизаар® обращало на себя внимание позитивное уменьшение размеров левого предсердия с  $3,38 \pm 0,02$  см исходно до  $3,76 \pm 0,02$  см ( $p < 0,0001$ ) через 6 мес. и до  $3,30 \pm 0,02$  см ( $p < 0,0001$ ) через 12 мес. К концу года лечения у пациентов наблюдалось некоторое увеличение фракции выброса ЛЖ на 2,9% ( $p < 0,0001$ ). При этом через 6 мес. отмечалось хотя и малое (на 1,4%), но достоверное ( $p < 0,0001$ ) снижение конечного диастолического размера ЛЖ.

Итак, в процессе годичной антигипертензивной терапии, основанной на приеме комбинированного препарата Гизаар® и направленной на достижение целевого уровня АД, у пациентов с АГ удается сдерживать процессы патологического ремоделирования ЛЖ за счет уменьшения ГЛЖ и размеров полостей сердца на фоне некоторого улучшения систолической и диастолической функций ЛЖ.

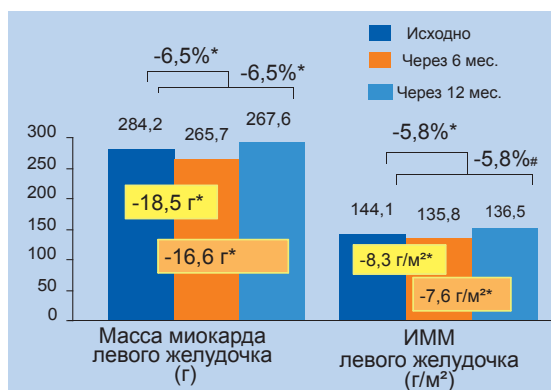
**Липидные и метаболические факторы атерогенеза на терапии Гизааром.** Важной характеристикой современного АГП является

его метаболическая нейтральность. Годичный прием пациентами препарата Гизаар® (лозартан/гидрохлортиазид) вызвал позитивные изменения ряда метаболических факторов, вовлеченных в атерогенез.

У пациентов АГ, сочетающейся с другими ФР, через 6 мес. отмечено достоверное снижение уровня общего ХС (на 14,9%,  $p < 0,0001$ ) за счет его атерогенной фракции ХС липопротеидов низкой плотности (на 13,7%,  $p < 0,0001$ ). Следует отметить, что на комбинации препаратом лозартана с гидрохлортиазидом концентрация в крови антиатерогенного ХС липопротеидов высокой плотности оставалась стабильной (исходно  $1,38 \pm 0,04$  ммоль/л и через 12 мес.  $1,19 \pm 0,14$  ммоль/л,  $p > 0,05$ ).

Концентрация глюкозы в крови в общей группе достоверно снижалась (на 4%;  $p < 0,0001$ ). При этом снижение гликемии у пациентов АГ без СД через 6 мес. достигало 2,3% ( $p < 0,0001$ ), но к 12 мес. возвращалось к исходному ( $5,20 \pm 0,04$  ммоль/л). У пациентов с СД 2 типа снижение содержания глюкозы в крови было более выраженным: от исходного на 10,2% к 6 мес. ( $p < 0,0001$ ) и на 15,5% к 12 мес. ( $p < 0,0001$ ). Становится очевидным, что АГП из класса блокаторов АТ<sub>1</sub>-рецепторов в программе ПРОГНОЗ – лозартан – способен нивелировать возможное неблагоприятное влияние тиазидного диуретика (гидрохлортиазид) в дозах 12,5 и 25 мг на углеводный обмен. Это еще один аргумент в пользу более активного использования врачом в своей повседневной практике именно фиксированных комбинаций АГП, основанных на рациональном подборе лекарств.

В программе ПРОГНОЗ, проводимой в условиях реальной клинической практики, подтвердилось гипоурикемическое действие лозартана, входящего в состав препарата Гизаар®. Уже в ранние сроки лечения через 2 мес. отмечено снижение концентрации мочевой кислоты в крови на 6,9% от исходного ( $p < 0,0001$ ). Следует заметить, что гипоурикемический и урикозурический эффекты не характерны для



Примечание: \*  $p < 0,0001$ ;

#  $p < 0,05$  – сравнение с исходными данными.

**Рисунок 5. Программа ПРОГНОЗ: динамика массы миокарда и индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ**

других блокаторов рецепторов АТ<sub>1</sub> и являются особенностью именно лозартана (11). Отмечаемое в других исследованиях дозозависимое влияние лозартана на гиперурикемию подтвердилось и в программе ПРОГНОЗ: через 6 мес. на фоне увеличения доз лозартана в составе препарата Гизаар® с 50 мг до 100 мг содержание в крови мочевой кислоты снизилось на 8,9% ( $p < 0,0001$ ). Очень важно, что лозартан может уменьшать прирост концентрации мочевой кислоты в крови, индуцированной гидрохлортиазидом (12).

Важность контроля уровня мочевой кислоты в крови у пациентов приобретает все большее значение (13). Так, в литературе активно обсуждается роль мочевой кислоты в регуляции АД и развитии АГ. Известно, что мочевая кислота стимулирует локальную и системную ренин-ангиотензиновую систему, блокирует выделение оксида азота из эндотелиальных клеток. Повышение мочевой кислоты в эксперименте (у крыс) приводит к развитию солечувствительности, повреждению микрососудов почек, развитию интерстициального нефрита (13).

**Снижение риска осложнений на терапии Гизааром.** Главное условие клинической успешности антигипертензивной терапии, проводимой в условиях практического здравоохранения, – это ее регулярность и адекватность. Хороший контроль уровней АД на фоне терапии Гизааром определяет высокую приверженность пациентов и дает

надежду на благоприятный профилактический эффект.

В процессе реализации наблюдательной программы ПРОГНОЗ у пациентов отмечена положительная динамика в снижении риска развития серьезных ССО. Так, если пациенты с АГ и дополнительными ФР непрерывно принимают Гизаар® в течение года, то у них можно ожидать снижение риска развития МИ с 4,47 до 1,57 (т.е. в 2,8 раза,  $p < 0,0001$ ). Причем достоверное ( $p < 0,0001$ ) снижение риска развития МИ можно ожидать при любой его исходной величине: при низком риске (с 1,86 до 1,03, т.е. в 1,8 раза), умеренном риске (с 3,56 до 1,75, т.е. в 2,03 раза) и высоком риске (с 6,94 до 3,11, т.е. в 3,8 раза).

При непрерывном в течение года приеме препарата Гизаар® у пациентов с АГ можно ожидать уменьшение смерти от ИБС в 2 раза (исходный риск 10,74 и через 12 мес. 5,26,  $p < 0,0001$ ) и смерти от любого ССЗ в 2,1 раза (исходный риск 15,32 и через 12 мес. 7,33,  $p < 0,0001$ ).

**Переносимость препарата Гизаар®.** В программе ПРОГНОЗ нежелательные явления регистрировались только у 5 пациентов (менее 1% случаев): у 1 пациента отмечалась головная боль, у 1 пациента развился бронхоспазм, у 1 пациента произошло обострение подагры и у 2 пациентов имелась аллергическая реакция в виде крапивницы. В тоже время отмена препарата по-

требовалась 4 пациентам.

В целом наблюдение за пациентами с АГ, принимающими препарат Гизаар® в течение года, продемонстрировало его хорошую (у 60,2% пациентов) и очень хорошую (у 37,9% пациентов) переносимость, что подтверждает его высокий профиль безопасности для пациентов с АГ, в том числе имеющих дополнительные ФР (9).

## ВЫВОДЫ ПРОГРАММЫ ПРОГНОЗ

Анализ полученных в годичной наблюдательной программе ПРОГНОЗ результатов позволяет сделать несколько важных для реальной клинической практики выводов:

1) контроль уровней АД у пациентов АГ с высоким риском развития МИ недостаточен;

2) информированность пациентов о важности постоянного приема АГП низкая;

3) годичная терапия фиксированной комбинацией (преимущественно полноразовой) – препаратом Гизаар®, доступным к применению в амбулаторной практике, нормализует уровни АД и поддерживает их на целевых значениях у большинства (89,8%) пациентов АГ и сопутствующими ФР;


4) на фоне годичного приема Гизаара можно ожидать снижение риска серьезных ССО (МИ, смерти от ИБС и любого ССЗ) в условиях практического здравоохранения;

5) годичная терапия Гизааром вызывает позитивные органопротективные и антиатерогенные эффекты: регресс ГЛЖ, улучшение структурно-геометрических и функциональных параметров сердца, снижение факторов атерогенеза (содержания в крови общего ХС, ХС ЛНП, глюкозы и мочевой кислоты);

б) высокая эффективность и хорошая переносимость препарата Гизаар®, сочетающаяся с удобством его приема, легкостью титрования обеспечивает высокую приверженность пациентов назначаемой терапии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, назначение эффективной и безопасной терапии в виде фиксированной (преимущественно полноразовой) комбинации – препарата Гизаар® – дает основание для более широкого его применения в реальной клинической практике у пациентов с АГ с дополнительными ФР (курение и ГХС) или поражениями органов-мишеней (ГЛЖ, признаки утолщения стенки сонных артерий), или сопутствующей патологией (ИБС, СД, фибрилляция предсердий) с целью органопротекции и профилактики осложнений.

Программа ПРОГНОЗ наглядно продемонстрировала реальность и полезность достижения адекватного контроля АД среди пациентов АГ высокого риска. 

Статья представлена от имени исследователей Бубновой М.Г., Огановым Р.Г. Региональные координаторы программы: Аронов Д.М. (Москва), Бондарева З.Г. (Новосибирск), Драпкина О.М. (Москва), Жаринов О.И. (Киев), Красникова Е.И. (Санкт-Петербург), Лазарев И.А. (Москва), Лоткова Е.А. (Самара), Праскурничий Е.А. (Москва), Сивкова Е.Б. (Москва), Столина Е.А. (Екатеринбург), Штегман О.А. (Красноярск). Статистический анализ материала: Деев А.Д. (Москва, ГНИЦ ПМ)

## Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Распространенность артериальной гипертонии среди населения России. Укреп здоров проф забот 2001; 2: 3-7.
2. Materson B.L., Reda D.L., Cushman W.C. et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. N Eng J Med 1993; 328: 914-921.
3. Collins R., McMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and risks of stroke and of coronary heart disease. Br Med Bull 1994; 50: 272-298.
4. Keli S., Bloemberg B., Kromhout D. Predictive value of repeated systolic blood pressure measurements for stroke risk: The Zutphen Study. Stroke 1992; 23: 347-351.
5. Sacco R.L., Benjamin H.L., Broderick I.P. et al. American Heart Association Prevention Conference. IV. Prevention and Rehabilitation of Stroke. Risk factors. Stroke 1997; 28: 1507-1517.
6. Mohr J.P., Albers G.W., Amarenco P., Babikian V.L., Billcr J., Brycr R.L., Coull B., Easton J.D., Gomez C.R., Helgason C.M., Kase C.S., Pullicino P.M., Turpie A.G. American Heart Association Prevention Conference. IV Prevention and Rehabilitation of Stroke. Etiology of Stroke. Stroke 1997; 28: 1501-1506.
7. Brown R.D., Whisnant J.P., Sicks R.D. et al. Stroke incidence prevalence and survival: Secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989. Stroke 1996; 27: 373-380.
8. McMahon S., Rodgers A. The epidemiologic association between blood pressure and stroke: Implication for primary and secondary prevention. Hypertens Res 1994; 17(suppl 1): S23-S32.
9. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.
10. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Яхно Н.Н., Парфенов В.А. Артериальная гипертония и церебральный инсульт. М., 2001. С. 192.
11. Devgun M., Dhillon H. Importance of diurnal variations on clinical value and interpretation of serum urate measurements. J. Clin Pathol 1992; 45: 110-113.
12. Soffer B., Wright J. et al. Effect of losartan on a background of hydrochlorothiazide in patients with hypertension. Hypertension 1995; 26: 112-117.
13. Ощепкова Е.В., Дмитриев В.А., Половиткина О.В., Титов В.Н. Содержание мочевой кислоты и ее роль на ранних стадиях гипертонической болезни. Системные гипертонии 2009; 2: 51-54.

# IX Российский конгресс «СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ»



19-21 октября 2010 года, Москва

**Место проведения:** гостиничный комплекс «Космос» (Москва, проспект Мира, д. 150) и «Дом оптики» (Москва, проспект Мира, д. 176)

Конгресс посвящен широкому кругу вопросов современной педиатрии и детской хирургии, новейшим технологиям диагностики, лечения и профилактики.

## Организаторы Конгресса

- Министерство здравоохранения и социального развития РФ
- Московский НИИ педиатрии и детской хирургии
- Российский государственный медицинский университет
- Российская ассоциация педиатрических центров
- Российская ассоциация детских хирургов
- Союз детских аллергологов
- Всероссийский центр медицины катастроф «Защита»
- Институт питания РАМН
- НИИ детской онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина
- НИИ трансплантологии и искусственных органов
- НИ детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера
- МОО «Творческое объединение детских нефрологов»
- Российская ассоциация ЛОР-педиатров
- Общество детских гастроэнтерологов
- МедИнфоСервис
- ПиАр-Медиа Групп

## Включенные мероприятия

Сателлитные конгрессы:

VI Российский конгресс по детской аллергологии и клинической иммунологии

Всероссийские конференции:

- VIII Научно-практическая конференция «Актуальные проблемы хирургии детского возраста»
- III Всероссийская научно-практическая конференция по нервномышечным болезням у детей «Прогрессирующие мышечные дистрофии»
- II Всероссийская научно-практическая конференция «Новые возможности диагностики детских болезней»
- III Всероссийская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы детской реабилитологии»
- Научно-практическая конференция «Современные проблемы медицинской информатики» (к 40-летию юбилею научного центра новых информационных технологий Московского НИИ педиатрии и детской хирургии)
- VI Научно-практическая конференция «Стоматологическое здоровье ребенка»
- VI Научно-практическая конференция «ЛОР-патология в практике врача-педиатра»
- Школа-семинар по детской нутрициологии
- Школа по детской гастроэнтерологии им. А.В. Мазурина
- Постерная сессия молодых ученых в области педиатрии, детской хирургии и стоматологии
- IX Всероссийская выставка «Современные диагностические, лекарственные и нутрициологические технологии в педиатрии и детской хирургии»

На IX Всероссийской выставке «Современные диагностические, лекарственные и нутрициологические средства в педиатрии и детской хирургии» будут представлены новые лекарственные препараты, биологически активные добавки, современные нутрициологические средства, новейшее лабораторное, диагностическое и лечебное оборудование.

Для участия в Конгрессе приглашаются руководители Служб охраны материнства и детства субъектов РФ и территорий, главные специалисты органов Управления здравоохранением регионов России, главные врачи детских больниц, поликлиник, детских диагностических центров, ведущие ученые в области педиатрии, детской хирургии, стоматологии, а также практикующие врачи – педиатры, неонатологи, детские хирурги и стоматологи.

**Вход для всех желающих свободный.**

Информация о Конгрессе и регистрация осуществляется на сайте Конгресса [www.congress2010.pedklin.ru](http://www.congress2010.pedklin.ru)

Адрес Оргкомитета: 125412, Москва, ул. Талдомская, д. 2, Московский НИИ педиатрии и детской хирургии

Телефоны и контакты: тел./факс (495) 484-58-02 (секретариат, Калашникова Татьяна Викторовна),

(495) 487-05-69 (зам. директора института, профессор Османов Исмаил Магомедович),

(495) 488-30-00 (ответственный секретарь, профессор Длин Владимир Викторович).

E-mail: [congress@pedklin.ru](mailto:congress@pedklin.ru)

Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ,  
А.С. САФАРЯН,  
В.Д. САРГСЯН,  
Г.Р. КУЛИЕВА

Государственный научно-исследовательский Центр профилактической медицины, Москва; Кардиологическая клиника «Гули», Тбилиси

# Бета-адреноблокаторы в клинической практике: все ли они одинаковы?

*Начиная с 1960-х годов β-адреноблокаторы (БАБ) широко применяются в клинической практике при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Кроме антигипертензивного действия, БАБ оказывают антиангинальный и кардиопротективный эффект за счет уменьшения потребности миокарда в кислороде и снижают риск внезапной смерти у больных, перенесших ИМ, от жизнеугрожающих нарушений ритма сердца за счет повышения порога фибрилляции.*

**В** настоящее время назначение БАБ является обязательным при лечении больных с ХСН любой этиологии. Целесообразность использования БАБ при АГ, ИБС, сердечной недостаточности, а также при нарушениях ритма нашло отражение в соответствующих российских рекомендациях (1, 2, 3). Этому способствуют высокая эффективность, относительная дешевизна и доступность.

Однако в последние годы широко обсуждается вопрос отрицатель-

ных метаболических эффектов БАБ, которые дали возможность некоторым исследователям ставить вопрос об ограничении их применения.

Еще в начале 1990-х годов на основании анализа крупномасштабных исследований было выдвинуто предположение о том, что метаболические эффекты антигипертензивных препаратов могут оказать влияние на эффективность терапии в долгосрочной перспективе (4). В основу этого предположения лег мета-анализ плацебо-контролируемых исследований, посвященных изучению эффективности длительной терапии БАБ и диуретиков в плане предупреждения сердечно-сосудистых осложнений (ССО) (5). Как известно, БАБ и диуретики были первыми из антигипертензивных препаратов, доказавших свою эффективность не только в плане адекватного контроля АД, но и в плане снижения риска ССО. В то же время, указанный мета-анализ показал, что реальное снижение риска ССО было значительно ниже ожидаемого (рассчи-

танного на основании снижения уровня АД). Особенно это касалось ИБС. В группе лечения БАБ и диуретиками частота риска развития ИБС оказалась всего лишь на 14-16% ниже, чем в группе плацебо. Учитывая то, что ИБС является основным осложнением АГ, эффективность терапии БАБ и диуретиками была признана недостаточной. В числе основных причин этого явления рассматривались и отрицательные метаболические эффекты этих классов препаратов, которые могли нивелировать положительный эффект от снижения АД. К негативным эффектам БАБ и диуретиков относят усугубление инсулинорезистентности, ухудшение липидного профиля и снижение толерантности к глюкозе.

Таким образом, если положительный эффект от снижения АД конкурирует с проатерогенным и продиабетогенным эффектом антигипертензивной терапии, то возрастает риск развития СД, а в долгосрочной перспективе и ССО. Дальнейшие исследования показали, что другие классы препаратов – антагонисты кальция, ИАПФ, АРА являются, как минимум, метаболически нейтральными. Более того, в опубликованном в 2007 году мета-анализе 22 исследований, который включал более чем 160000 пациентов, было установлено, что применение БАБ и диуретиков ассоциируется с более высоким риском развития СД, чем плацебо. В этом же мета-анализе было выявлено, что наименьший риск развития СД имеют ИАПФ и АРА (6).

**Среди множества причин, снижающих эффективность сердечно-сосудистых препаратов у курящих пациентов, необходимо выделить две основных: активация симпатического отдела вегетативной нервной системы и развитие эндотелиальной дисфункции, приводящие к спазму периферических сосудов и ухудшению микроциркуляции. Можно предположить, что препараты, снижающие активность симпатической нервной системы и улучшающие микроциркуляцию, могли бы быть эффективны у курящих пациентов.**

Тема отрицательных метаболических эффектов некоторых БАБ (в основном атенолола) настоящее время используется некоторыми учеными для ограничения их применения в клинической практике. Например, ряд авторов предлагают вообще изъять БАБ из арсенала лечения пациентов с неосложненной АГ, оставляя этот класс препаратов только в целях вторичной профилактики (7). Дальше всех в этом отношении зашли эксперты Британских рекомендаций по лечению АГ, выпущенных в 2006 году. В этих рекомендациях советуется использовать БАБ для лечения АГ в качестве средств четвертой линии (8).

Как же быть практическому врачу в сложившейся ситуации? Появляющаяся в последнее время критика БАБ отдельными исследователями не должна вводить в заблуждение практического врача, который всегда должен задавать себе вопрос – о каких БАБ идет речь. Действительно, отдельные БАБ, особенно неселективные, обладают отрицательными метаболическими эффектами и в ряде клинических ситуаций не могут быть использованы (метаболические нарушения, ХОБЛ, периферический атеросклероз). Вместе с тем, современные суперселективные БАБ не обладают указанными отрицательными эффектами и могут широко использоваться в клинической практике, в том числе и при неосложненной АГ.

Таким образом, относительно применения БАБ в клинической практике необходимо занять взвешенную позицию. Именно такой позиции придерживаются эксперты Российских рекомендаций по лечению АГ (1). В этом документе сказано, что отрицательные метаболические эффекты в меньшей степени распространяются на современные БАБ.

Одним из таких препаратов является бисопролол (название оригинального препарата – Конкор®, Никомед, Норвегия). Этот препарат имеет солидную доказательную базу в различных клинических ситуациях. Прежде чем кратко привести наиболее значимые исследования, связанные с Конкором, необходимо отметить метаболическую нейтральность данного препарата в плане отсутствия влияния на липидный и углеводный профиль (9, 10). В сравнительном недавнем рандомизированном исследовании 92 пациентов с АГ и компенсированным СД 2 типа бисопролол и каптоприл оказывали одинаковое нейтральное влияние на гликированный гемоглобин, сахар натощак и через 2 часа после ГТТ (11).

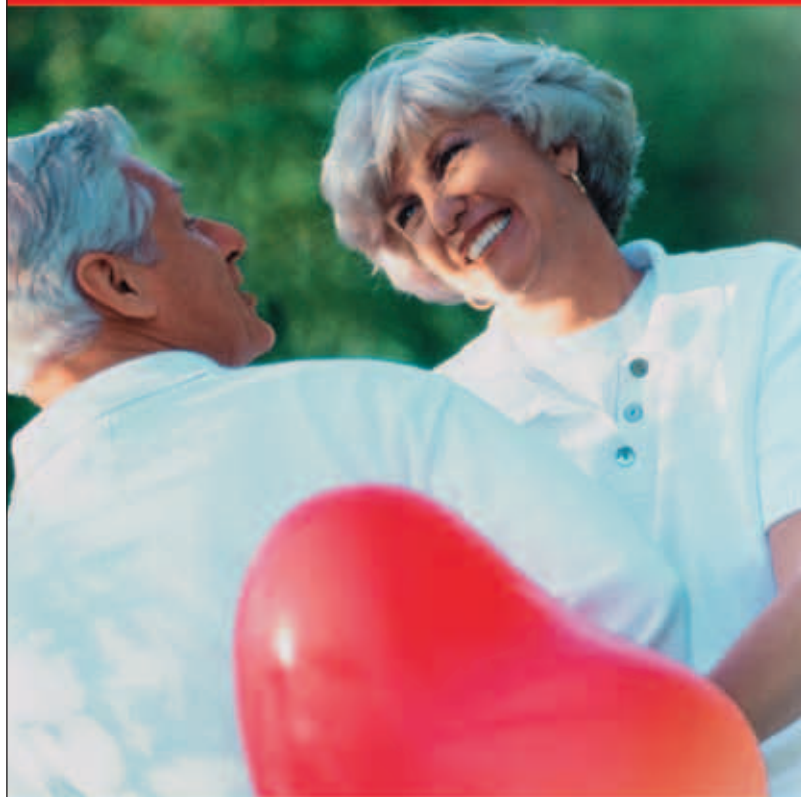
Антиангинальное действие Конкора было продемонстрировано в исследовании TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) (12). Было показано, что назначение бисопролола более эффективно в устранении эпизодов ишемии миокарда, чем использование нифедипина пролонгированного действия.

В исследовании CIBIS-II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) было показано, что добавление бисопролола к стандартному лечению больных с тяжелой СН III функционального класса согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) значительно снижает общую смертность больных; она составила 11,8% при добавлении бисопролола и 17,3% при добавлении плацебо, причем положительный эффект бисопро-



# Конкор®

бисопролол 2,5 – 5 – 10 мг



## 1 таблетка в день для лечения АГ, ИБС и ХСН

- Первый бета-адреноблокатор, доказавший свою эффективность у больных ХСН
- Высокая степень безопасности применения у больных с СД, дислипидемиями, нетяжелыми облитерирующими заболеваниями сосудов
- Не требует коррекции дозы у больных с нетяжелой почечной и печеночной недостаточностью
- Улучшает некоторые параметры сексуальной функции у пациентов с АГ<sup>1,2</sup>

## Конкор® Кор – специальная форма для лечения ХСН



NYCOMED

лола не зависел от выраженности СН и ее этиологии (13). Конкор официально рекомендован в качестве препарата выбора в Российских рекомендациях у пациентов с сердечной недостаточностью (3).

Интерес вызывает исследование, в котором была продемонстрирована эффективность бисопролола у курящих пациентов с АГ. В двойном слепом рандомизированном исследовании с участием 94 пациентов с АГ (АД диастолическое в пределах 100-120 мм рт. ст.) эффективность бисопролола сравнивали с атенололом. Частота ответа на терапию составила для бисопролола 68%, для атенолола – 56%. Эффективность бисопролола особенно была выражена у курящих пациентов (14). Результаты данного исследования привлекают к себе внимание в свете имеющихся сведений о снижении эффективности антигипертензивной терапии у курящих пациентов с АГ. Например, применение  $\beta$ -адреноблокаторов позволило уменьшить число коронарных эпизодов у некурящих гипертоников, в то время как у курящих такой эффект отсутствовал (15). По результатам исследования с применением суточного мониторирования АД у больных АГ было обнаружено, что у курящих пациентов уровни систо-

лического и диастолического АД достоверно выше, чем у некурящих больных. Авторы делают предположение, что данные результаты могут свидетельствовать о недолеченности курящих больных гипертонией (16).

Анализ национальной выборки леченных лиц с АГ в Швеции, в который было включено 4424 пациента, наблюдавшихся у 189 врачей, свидетельствует о снижении эффективности антигипертензивной терапии у курящих пациентов. Процент неадекватно леченных лиц в отношении ДАД ( $\geq 90$  мм рт. ст.) у курильщиков составил 32,7%, у некурящих – 25%,  $p < 0,01$ . Соответствующие цифры САД ( $\geq 140$  мм рт. ст.) равны 72,8% и 68,9%,  $p < 0,01$  (17).

В российском многоцентровом исследовании ПРОЛОГ в группе основного лечения эффективность снижения АД у курящих была достоверно меньше, чем у некурящих (18). Среди множества причин, снижающих эффективность сердечно-сосудистых препаратов у курящих пациентов, необходимо выделить две основных: активация симпатического отдела вегетативной нервной системы и развитие эндотелиальной дисфункции, приводящие к спазму периферических сосудов и ухудшению микроциркуляции.

Активация симпатического отдела вегетативной нервной системы в результате возросшей концентрации катехоламинов, стимуляции высвобождения вазопрессина у курящих поддерживает повышенный уровень АД, повышает ЧСС. Что же касается дисфункции эндотелия, то она приводит к выраженному периферическому вазоспазму, снижению кровотока на уровне микроциркуляции с последующей ишемией органов и тканей. Ишемия органов и тканей, как известно, является универсальным механизмом, поддерживающим высокое АД. Поэтому можно предположить, что препараты, снижающие активность симпатической нервной системы и улучшающие микроциркуляцию, могли бы быть эффективны у курящих пациентов.

В этой связи заслуживает интереса собственное исследование относительно микроциркуляторных эффектов Конкора. В открытом исследовании у 25 пациентов с мягкой и умеренной АГ изучали микроциркуляторные эффекты Конкора (5-10 мг). Исследование микроциркуляции проводилось методом лазерной доплеровской флоуметрии на аппарате ЛАКК-01 НПО «Лазма», Россия. Лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ) является простым и безопасным методом изучения микроциркуляции и косвенной оценки эндотелиальной функции. Метод позволяет исследовать изменения потока крови в микроциркуляторном русле при помощи лазерного излучения, используя эффект Допплера. Метод ЛДФ является объективным, точным и дает воспроизводимые результаты (19).

Важнейшими показателями оценки состояния микроциркуляции являются показатель микроциркуляции (ПМ) и резерв капиллярного кровотока (РКК). ПМ формируется в результате отражения лазерного сигнала от эритроцитов, движущихся с различной скоростью в артериальном, капиллярном и венолярном звеньях микроциркуляторного русла. Снижение ПМ происходит при спазме приносящих сосудов,

**Бисопролол (название оригинального препарата – Конкор®, Никомед, Норвегия) имеет солидную доказательную базу в различных клинических ситуациях. Необходимо отметить метаболическую нейтральность данного препарата в плане отсутствия влияния на липидный и углеводный профиль. В сравнительном недавнем рандомизированном исследовании 92 пациентов с АГ и компенсированным СД 2 типа бисопролол и каптоприл оказывали одинаковое нейтральное влияние на гликированный гемоглобин, сахар натощак и через 2 часа после ГТТ. Антиангинальное действие Конкора было продемонстрировано в исследовании TIBBS. Было показано, что назначение бисопролола более эффективно в устранении эпизодов ишемии миокарда, чем использование нифедипина пролонгированного действия. Конкор® официально рекомендован в качестве препарата выбора в Российских рекомендациях у пациентов с сердечной недостаточностью.**



снижении числа функционирующих капилляров и запустевании артериолярного звена микроциркуляции, либо при уменьшении скорости движения эритроцитов, т.е. при явлениях стаза. Увеличение ПМ происходит при снижении тонуса артериол и повышении кровенаполнения в системе микроциркуляции. ПМ рассчитывается в перфузионных единицах (перф. ед.). РКК рассчитывается по отношению ПМ максимального к ПМ исходному, выраженное в процентах. РКК отражает реактивность микрососудов. Снижение РКК наблюдается как при увеличении притока в артериолы и повышении числа функционирующих капилляров, так и при явлениях стаза и застоя. Увеличение РКК отмечается при спастических явлениях, когда исходно большая часть микрососудов находится в нефункционирующем состоянии, но сохраняет способность к расширению в ответ на стресс. По показателям ПМ и РКК определяется гемодинамический тип микроциркуляции, который является интегральным показателем для оценки функционирования системы микроциркуляции. Выделяют нормоциркуляторный, спастический, гиперемический и застойно-стазический гемодинамические типы микроциркуляции.

В группе пациентов со спастиче-

ским типом микроциркуляции (14 чел.) после терапии Конкором отмечалось выраженное повышение показателя микроциркуляции. ПМ до лечения составил  $3,6 \pm 0,3$ , после лечения –  $6,8 \pm 0,8$  перф. ед.,  $p < 0,05$ . Это свидетельствует об улучшении притока крови в системе микроциркуляции. Об этом же свидетельствует и динамика РКК. В результате лечения исходно повышенный РКК снизился на 28,6% ( $p < 0,001$ ). Эти изменения свидетельствуют об уменьшении спастических явлений, повышении числа функционирующих капилляров и улучшении перфузии тканей.

У пациентов с гиперемическим типом микроциркуляции (8 чел.) на фоне приема Конкора отмечалось снижение ПМ от  $7,6 \pm 1,1$  перф. ед. до  $4,2 \pm 0,6$  перф. ед.,  $p < 0,05$ . В данном случае снижение ПМ можно расценивать как положительный момент, поскольку это свидетельствует об уменьшении явлений гиперемии. Кроме того, в этой группе пациентов отмечалось повышение исходно сниженного РКК на 32,8% ( $p < 0,001$ ). Это может быть связано с уменьшением избыточного кровенаполнения в артериолярном звене микроциркуляторного сосудистого русла.

Таким образом, применение Конкора привело в целом к улучшению

в системе микроциркуляции у пациентов с АГ. Возможно, с улучшением в системе микроциркуляции связана эффективность Конкора у курящих пациентов с АГ, о которой указывалось выше.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современную кардиологическую практику невозможно представить без  $\beta$ -блокаторов. Они обладают большими возможностями и используются во многих клинических ситуациях – АГ, ИБС, сердечная недостаточность, тахикардии. Критика  $\beta$ -блокаторов отдельными исследователями не должна вводить в заблуждение практического врача. Действительно, отдельные  $\beta$ -блокаторы, особенно неселективные, в ряде клинических ситуаций не могут быть использованы (метаболические нарушения, ХОБЛ, периферический атеросклероз), так как обладают отрицательными метаболическими эффектами. Вместе с тем, современные суперселективные  $\beta$ -блокаторы (к которым относится Конкор<sup>®</sup>) не обладают указанными отрицательными эффектами и могут широко использоваться в клинической практике, в том числе и при метаболическом синдроме и СД. Поэтому практическому врачу необходимо смелее назначать их в различных клинических ситуациях. 

## Литература

- Третий пересмотр рекомендаций ВНОК и РМОАГ по диагностике и лечению артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008; 4 (3), Ч. 1: 105-120.
- Российские рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика Приложение к журналу. 2004.
- Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр) // Сердечная недостаточность. 2006; 8, №2: 1-35.
- Kaplan M. Metabolic Aspects of Hypertension. Science press. London, 1994.
- Collins R., Peto R., MacMahon S. et al: Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part II: Effects of short term-reductions of blood pressure – an overview of the unconfined randomized drug trials in an epidemiological context // Lancet. 1990; 335: 827-838.
- Elliot W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis // Lancet. 2007; 369: 210-207.
- Beevers D.G. The end of beta-blockers for uncomplicated hypertension? // Lancet. 2005; 366: 1510-1512.
- Hypertension: management of hypertension in adults in primary care. NICE/BHS. June 2006. www.nice.org.uk/CG034.GL
- Fritts G., Weiner L. Effects of bisoprolol, dosed once daily, on blood pressure, serum lipids and HDL-cholesterol in patients with essential hypertension // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1987; 32: 77.
- Janka H.U. et al. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria and hemoglobin A in nonn-insulin – dependent diabetics // Cardiovasc. Pharmacol. 1986; 8 (Suppl. 11): 110.
- Wang B., Song W.H., Liu G.Z. Multi-center Cooperation Group of Bisoprolol. The effect long-term administration of a selective beta1 blocker bisoprolol on glucose metabolism in patients with essential hypertensive and type 2 diabetes mellitus) Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2005 Jul; 44(7): 503-5. Chinese.
- von Arnim T., TIBBS Investigators. Medical treatment to reduce total ischemic burden: Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. JACC 1995; 25: 231-8.
- CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial // Lancet. 1999; 353: 9-13.
- Buhler F.R., Berglund G., Anderson O.K., Brunner H.R. et al. Double-blind comparison of the cardioselective beta-blockers bisoprolol and atenolol in hypertension: the Bisoprolol International Multicenter Study (BIMS) // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1986; 8 Suppl 11: S122-7.
- Heyden S., Schneider K.A., Fodor J.G. Smoking habits and antihypertensive treatment. Nephron, 1987; 47, Suppl 1: 99-103.
- Bang L.E., Buttenschon L., Kristensen K.S. et al. Do we undertreat hypertensive smokers? A comparison between smoking and non-smoking hypertensives. Circulation. 1994; 90 (1): 248-53.
- Jourmath G., Nilsson P.M., Petersson U. et al. Hypertensive smokers have a worse cardiovascular risk profile than non-smokers in spite of treatment—a national study in Sweden. Blood Press. 2005; 14(3): 144-50.
- Марцевич С.Ю., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Исследование ПРОЛОГ: основные итоги и руководство к действию // Кардиоваск. терапия и профил. 2006; №6: 23-26.
- Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / Под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2005.

# Наталья Мезенцева: «Все достижения мировой



**Наталья Георгиевна Мезенцева,** главный врач Новосибирского областного кардиодиспансера, является одним из первых его сотрудников. Наталья Георгиевна возглавляет коллектив с 1977 года

Об истории создания кардиологической службы Новосибирска, о ее сегодняшних достижениях, проблемах и перспективах в интервью региональному корреспонденту журнала «Эффективная фармакотерапия в кардиологии и ангиологии» Елене Климовой рассказывает главный кардиолог управления здравоохранения администрации Новосибирской области, заслуженный врач РФ, главный врач Новосибирского областного клинического кардиологического диспансера, кандидат медицинских наук Наталья Георгиевна Мезенцева.

**Наталья Георгиевна, верно ли, что создание кардиологической службы в нашем городе было вызвано угрожающей статистикой инфарктов, по количеству которых Новосибирск находился на первом месте не только в России, но и в ряде других стран?**

До конца 1970-х годов в Советском Союзе действовала кардиоревматологическая служба, ориентированная, в основном, на помощь больным ревматизмом и пороками сердца. Даже врачебной специ-

альности «кардиолог» до 1978 года не существовало, и тем более не было приказов об организации кардиослужбы. Хотя отдельные ростки ее пробивались уже тогда – в виде специализированных кардиологических бригад скорой помощи, которые появлялись в крупных городах, в том числе в Новосибирске, а также в виде инфарктных отделений стационаров, которые тоже возникали в ряде городов, в том числе и нашем. Решение об организации специализированной кардиологической службы, направленной на группу больных с инфарктом миокарда, с ишемической болезнью сердца и с артериальной гипертонией, в Новосибирске было принято в конце 1975 года. Идею академика РАМН (тогда профессора, заведующего кафедрой терапии факультета усовершенствования врачей) Юрия Петровича Никитина поддержали главный терапевт города Алевтина Андреевна Николаева и начальник городского отдела здравоохранения Владимир Дмитриевич Рева. Статистика к тому времени указывала, что количество больных с ревматизмом стало уменьшаться. А инфаркт, наоборот, пошел в бурный рост. Именно эта группа пациентов давала самую большую смертность, летальность и инвалидизацию населения. В 1975 году было зафиксировано 575 случаев инфаркта миокарда. Сейчас – свыше 5 тысяч. За последние три года дело немного пошло на улучшение, цифры уменьшились: в 2007 году инфарктов было 5680, в 2008 – 5200, а сейчас 5054. Однако эти цифры как раньше, так и сейчас абсолютно недо-

верны, потому что очень многие больные умирают до вызова врача, до госпитализации в стационар. Реальное количество инфарктов значительно больше. Итак, в 1975 году появилась идея, а в 1976 году был создан городской (тогда еще кардиоревматологический) центр, в котором специальности и функции кардиолога и ревматолога были разделены. И в этом центре появились подразделения, которые были не нужны ревматологам: липидная лаборатория для определения холестерина обмена и кабинет лечебной физкультуры для больных, перенесших инфаркт. Тогда же Новосибирск вступил в программу регистра острого инфаркта миокарда. Программа позволила определить истинное количество больших инфарктов на примере исследований трех крупных промышленных районов города – Октябрьского, Ленинского, Кировского. Полученные данные были подтверждены результатами программы МОНИКА (аббревиатура международной программы по изучению заболеваемости и смертности от инфаркта и инсульта). Цифры ужаснули. Мы оказались «впереди планеты всей». Выяснилось, что по инфарктам Новосибирск среди 40 городов мира, участвующих в программе, стоит на печальном первом месте.

## **Чем это можно объяснить?**

В этом повинен ряд факторов. Во-первых, резко-континентальный климат, который, безусловно, истощает иммунитет. А при истощении иммунитета у людей



В кардиохирургическом отделении Новосибирского областного кардиологического диспансера выполняются все виды хирургического лечения ИБС, как в условиях искусственного кровообращения, так и на работающем сердце. За время работы выполнено более 1300 операций на сердце с летальностью в 1,5%.

# кардиологии представлены в Новосибирске»

чаще возникают либо сердечно-сосудистые, либо онкологические заболевания (к слову, и по онкологии наш регион неблагополучен.) Во-вторых, иммунитет горожан в те годы страдал от стрессов крупного промышленного центра, где инфраструктура не поспевала за развитием промышленности, строительства. В городе были проблемы с транспортом и другими социальными службами. В-третьих, с сожалением назову привычки, обусловленные сибирским холодным климатом: повышенное употребление жирных, жареных, мясных продуктов, которые влияют на уровень холестерина. Задачей нового кардиоцентра прежде всего стало объединение вокруг себя уже имеющихся профильных служб, т.е. бригад Скорой помощи, инфарктных отделений. Объединение чисто функциональное, конечно. Затем создание кардиологических кабинетов в поликлиниках, а также развитие службы функциональной диагностики, которая к тому времени была в зачаточном состоянии. Далеко не во всех поликлиниках были аппараты ЭКГ, а о других методах во многих лечебных учреждениях даже не слышали. Таким образом, кардиоцентр оказался организационно-методическим ядром кардиологической помощи и с тех пор он осуществляет консультативную, лечебную и просветительскую функции для населения, а также обучающую для медиков. Справедливости ради скажем, что в Новосибирске (на базе Дорожной клинической больницы и на базе медсанчасти завода «Сибсельмаш») ко времени появления кардиоцентра уже существовали так называемые коронарные кабинеты, осуществляющие реабилитацию больных инфарктом миокарда. И они-то как раз и показали эффективность такой работы. Результативность реабилитации больных в коронарных кабинетах была значительно выше, чем в общеполитической сети. Конечно, Новосибирск не был

первооткрывателем кардиослужбы – за рубежом подобные структуры работали уже в течение ряда лет. Но в России мы создали ее одними из первых в СССР. Первый приказ о создании кардиологической службы Новосибирска вышел в декабре 1978 года, когда мы уже работали третий год.

## Этап становления всегда самый сложный. С чего начиналась деятельность новой службы?

Первое, что мы сделали, – разработали структуру и определили функции этой службы. И за организацию структуры кардиологической службы крупного промышленного центра мы получили диплом и медаль ВДНХ, раньше это было особо почетно. Был разработан ряд документов, которые позволяли осуществлять взаимодействие различных подразделений и преемственность различных этапов службы. Конечно, каждый регион тогда, в самом начале пути, изобретал свой «велосипед». Но многие наши документы были отосланы в Москву академику РАМН Евгению Ивановичу Чазову и по его предложению использовались для того, чтобы потом разработать документы во всесоюзном масштабе. Так, например, мы внедрили талон вызова врача скорой помощи, который заполнялся у больных с кардиологическими поводами вызова и на следующий день отправлялся в участковую службу, чтобы врач уже в плановом порядке смог заняться этим больным и либо дообследовать его, либо назначить амбулаторное лечение и т.д. После года функционирования такой системы были подведены итоги. Оказалось, что вызовов к больным с повышенным давлением за год стало на 40% меньше! Были разработаны карты реабилитации больных инфарктом миокарда, которые заполнялись сначала в стационаре, потом на этапе санаторного лечения, а затем на этапе поликлинического лечения. Так осуществлялась преемствен-

ность: врач следующего этапа представлял, что было сделано на предыдущем. Наконец, были разработаны определенные отчетные формы, которые позволяли сделать выводы о работе каждого подразделения, приблизить их к управленческим решениям. По этим отчетам выстраивалось планирование развития службы. Где-то не хватало кабинетов или коек стационарных, а где-то, наоборот, был излишек, и койки следовало перепрофилировать.

## Вы назвали первой задачей кардиологической службы оказание консультативной помощи населению...

Когда создавалась служба, кардиологов в амбулаторной сети не было. Поликлиникам требовалась помощь в уточнении диагнозов. Кроме того, именно в кардиоцентре была сосредоточена современная аппаратура, значит, были большие диагностические возможности. Кроме того, специалисты кардиоцентра прошли подготовку не только у нас, но и в Москве и овладели самыми современными подходами к диагностике и лечению... Я могу сказать, что эта функция за кардиоцентром (теперь – Областным кардиодиспансером) сохраняется до сих пор: 35 тысяч пациентов города и области



В течение 30 лет Новосибирский областной кардиологический диспансер оказывает консультативную и стационарную медицинскую помощь больным кардиологического профиля. Здесь работает около 300 сотрудников, 88% из них имеют квалификационные категории, 30% врачей имеют научные степени.



В последние годы доминируют операции тотальной аутоартериальной реваскуляризации миокарда

ежегодно проходят через наше амбулаторное подразделение.

### Как вы работаете с населением области?

Кардиологическая служба, по сравнению с многими другими, создавалась не так давно. Поэтому можно было учесть недостатки предшественников. Поскольку наша служба требует хорошей базы функциональной диагностики, то на уровне Министерства здравоохранения было решено не дробить службу на городскую и областную, а создавать единую структуру. Я считаю, что это оправдано. У нас нет разделения на жителей города и области. Каждый район области имеет определенные квоты на консультацию, которые определяет он сам. Мы заинтересованы, чтобы в первую очередь помощь получили жители сел. Талоны на прием они получают не только в необходимом количестве, но и на удобное время, связанное с приходом поезда или автобуса в Новосибирск. Если району талонов не хватает, мы перераспределяем места. Впрочем, такая система будет существовать недолго. Летом вступает в действие электронная система записи. Однако чтобы записаться, особенно к узкопрофильному специалисту, нужно направление врача.

### Служба начинала свою деятельность с кабинета ЛФК – какова ситуация сегодня?

Появление узкопрофильных кабинетов было вызвано самой

жизнью. Первым возник кабинет реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда. Там были очень опытные кардиологи, что во многом позволило сократить и выход на инвалидность, и пребывание на больничном. В то время 75-80% больных, перенесших инфаркт миокарда, выходили на вторую группу инвалидности. Сейчас – 9%. В то время среднее пребывание на больничном листе больных, перенесших инфаркт, составляла 146 дней. Сейчас – 90 дней. И те, кто постарше, помнят: больные до 30 дней лежали, не двигаясь. Сейчас строгий постельный режим рекомендуется людям только с осложненным течением инфаркта, а в основном выписка происходит в течение двух-трех недель. Это дает лучшие результаты реабилитации.

Кроме того, был создан еще в 1980-е годы кабинет нарушения сердечного ритма и (тоже один из первых в стране) кабинет дисплазии соединительной ткани. Этот кабинет рассчитан в основном на молодежь, у которой еще нет болезни как таковой, но есть проблемы с развитием соединительной ткани в организме. И если не скорректировать эти проблемы в детстве и юности, могут возникнуть серьезные проблемы во взрослом возрасте. Есть у нас кабинет липидных нарушений – там занимаются не только с больным, но и с его семьей – и кабинет артериальной гипертонии, который ведет активную просветительскую деятельность, в том числе Школы для пациентов с артериальной гипертонией.

### Известно, что мы не слишком расположены следить за своим здоровьем и уж тем более «ходить по врачам»...

Просветительская функция с самого начала была для нас на одном из первых мест. Наше население в самом деле мало занимается своим здоровьем, мало помогает врачам. И результативность лечения таких больных гораздо ниже, чем тех, кто грамотен и имеет представление о том, что ему полезно или вредно. Школы здоровья у нас проводились с начала 1980-х го-

дов. Теперь они стали узко специализированными – Школа больного с артериальной гипертензией, Школа больного, перенесшего инфаркт миокарда, Школа больных с сердечной недостаточностью, Школа пациентов с нарушением липидного обмена и т.д.

Кроме того, мы активно сотрудничаем со средствами массовой информации, в основном с газетами и радио. К просветительской работе можно отнести проводимые дважды в год «Дни контроля артериального давления». Выставляем «посты медиков» в многолюдных местах – в крупных учебных заведениях, на вокзале, в аэропорту и пр. У групп контроля можно узнать не только цифры своего давления, но и рекомендации по образу жизни, питанию и физическим нагрузкам.

Все эти шаги приводят к повышению выявляемости заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности артериальной гипертонии. В Новосибирске, по данным той же программы МОНИКА, заболеваемость артериальной гипертонией фактически составляет 50% от всего взрослого населения. А еще 10 лет назад заболевание регистрировалось только у 12%. Сейчас – у 28%, и это результат наших многочисленных усилий. Мы просвещаем не только пациентов. Регулярно проводим учебы врачей. Каждый месяц у нас проходят конференции либо Школы, которые организует ВНОК, мы приглашаем для проведения учебы ведущих кардиологов страны с лекциями по самым современным вопросам диагностики и лечения. Поверьте, такую возможность имеют далеко не все города.

### Как выглядит кардиологическая служба в цифрах?

Эра высоких технологий стала резко менять картину течения заболеваний и их прогноз. В Новосибирске с каждым годом растут объемы высокотехнологичной медицинской помощи. Если, например, в 2007 году было сделано чуть более 2 тысяч дорогостоящих операций, то в 2009 году – 5180. Имплантировано почти 600

электрокардиостимуляторов за 2009 год, без которых многие из пациентов просто не выжили бы. Сделано 834 радиочастотных обляции, которые большему количеству пациентов с определенным видом нарушения сердечного ритма позволили полностью восстановить здоровье. Все, что делается в мировой кардиологии, представлено в Новосибирске. Сегодня во всех кардиохирургических отделениях диспансера (рентгенохирургическое, отделение хирургического лечения сложных нарушений сердечного ритма, кардиохирургическое) используются международные стандарты качества оказания высокотехнологичной кардиохирургической помощи. Специалисты диспансера (включая хирургических сестер) прошли длительную подготовку в клиниках Италии, Франции и Германии. С начала проведения хирургических высокотехнологичных вмешательств с 1997 года летальность при операциях коронарного шунтирования составила 2,2% (по России за последние годы – 4%, ранее – 6-8%), а при проведении чревопозных вмешательств и при операциях на проводящей системе сердца летальность вообще отсутствует. Одними из первых в стране в диспансере внедрились в широкую практику систему установки сложных коронарных шунтов. В диспансере практикуются операции коронарного шунтирования без применения искусственного кровообращения. За последние 5 лет в диспансере выполнено свыше 1200 операций коронарного шунтирования, свыше 1100 операций больным с нарушением сердечного ритма, более 10 тысяч коронарографий и свыше 1300 операций стентирования коронарных сосудов. В Новосибирской области 44 кардиологических кабинета. 25 из них находятся в Новосибирске. Кабинетов могло бы быть больше, но их число уменьшилось, когда резко повысили заработную плату участковым докторам, а зарплата кардиолога стала составлять 30% зарплаты участкового врача при очень серьезном контингенте

больных. И ряд кардиологов ушли в частные структуры либо в терапевтическую сеть. Сейчас в тех лечебных учреждениях, где руководители понимают важность работы кардиологического кабинета, они заключают контракт с врачом, которым определяют индивидуальную заработную плату кардиолога. В конце прошлого года вышел долгожданный приказ Министерства здравоохранения №9599 «По оказанию помощи кардиологическим больным», который улучшает условия работы кардиолога как в стационаре, так и в поликлинике, уменьшая его нагрузку и позволяя выполнять свои функции в полном объеме. Но для внедрения приказа на территориях нужны дополнительные финансовые расчеты. В области имеется 970 кардиологических коек. Из них почти 600 – в Новосибирске. Новосибирская область характеризуется отсутствием крупных городов на периферии, поэтому только в нескольких населенных пунктах, таких как Бердск, Искитим, Куйбышев, есть кардиологические центры, причем часть из них – межрайонные. В Новосибирске работают и кардиологические и инфарктные отделения. Они сейчас достаточно хорошо оснащены благодаря приоритетному национальному проекту «Здоровье». И врачи качественно подготовлены. Для осуществления высокотехнологичной помощи, которая может улучшить качество жизни больного, требуется, чтобы больной вовремя попал к врачам – в течение первого часа после инфаркта. А у нас пациенты с инфарктом миокарда госпитализируются в течение шести часов! И виноваты в этом в 88% случаев сами пациенты! Они поздно обращаются за медицинской помощью, и высокотехнологичное окно, в течение которого больному можно максимально действенно помочь современными методами, провести тромболитическую или ангиопластику, – захлопывается. Вот почему мы считаем санитарно-просветительскую деятельность одной из важнейших наших задач.

### Как встраивается в систему кардиологической службы Новосибирска и области НИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина?

НИИ патологии кровообращения последние годы очень помогает городу и области. Это федеральный институт, он получает большие денежные средства для осуществления высокотехнологичной медицинской помощи, которую выполняет в гораздо больших объемах, чем может себе позволить кардиодиспансер. В 2009 году по федеральным квотам в НИИ патологии кровообращения были сделаны высокотехнологичные операции 4,5 тысячам пациентов из Новосибирской области. Это очень весомый вклад в общее дело. Только ангиопластику получили 2,5 тысячи пациентов, а это, как известно, щадящий для больного метод расширения коронарных сосудов. Кроме того, НИИ патологии кровообращения является базой, где проходят подготовку кардиохирурги и анестезиологи, которые работают в этом направлении. Наконец, НИИ устраивает интересные конференции по профилю нашей работы.

### Как организована реабилитация кардиологических больных?

До 2010 года реабилитация проводилась в загородном реабилитационном санатории «Рассвет», которая нас вполне устраивала. Там были опытные кардиологи, был хорошо поставлен процесс



В 2007 г. Новосибирский областной кардиологический диспансер стал Лауреатом Международной премии «Профессия – жизнь» в номинации «За достижения в области клинической медицины»



В отделении рентгенохирургических методов диагностики и лечения выполняются: коронарография, вентрикулография, шунтография, ангиопластика (в т.ч. трансрадиально), а также самые сложные методики – ангиопластика ствола левой коронарной артерии

реабилитации в целом, работали психологи, – одним словом в этом санатории осуществлялась программа психологической и физической реабилитации пациентов. В 2009 году в «Рассвете» прошло курс реабилитации 578 пациентов. С 2010 года финансирование этого проекта прекратилось. Видимо, нам придется возвращаться к прошлому, когда те больные, кто мог доехать, приезжали на реабилитацию в кардиодиспансер. Те же, кто жил слишком далеко, получали в диспансере консультации с комплексами упражнений, методички, маркеры адекватности нагрузки и уезжали с этими рекомендациями на места. Придется перестраивать и поликлинические кабинеты лечебной физкультуры, переориентировать их от опорно-двигательной патологии на кардиопатологию. И ждать, пока восстановится санаторный этап реабилитации.

### **Вы ничего не сказали о борьбе с первопричиной проблем большинства ваших пациентов – артериальной гипертонией.**

Да, артериальная гипертония – самая распространенная сегодня патология. Она приводит к развитию атеросклероза и его последствий – инфаркта, инсульта, внезапной смерти и сердечной недостаточности. В Новосибирской области издали приказ, который предписывал измерение артериального давления в кабинете доврачебного приема всем взрослым, обратив-

шимся в лечебные учреждения, независимо от профиля обращения (к хирургу ли он идет, к окулисту и т.д.). К сожалению, стопроцентно этот приказ не осуществлен. То нет фельдшера, то его куда-то отправили. Якобы кабинет не самый нужный. ... Тем не менее, я уже говорила, что мы повысили выявляемость артериальной гипертонии более чем вдвое. И может быть, именно в связи с этим все-таки уменьшается количество инфарктов миокарда, смертность за последние годы начала снижаться: 796 на 100 тысяч населения – в 2006 году, 788 – в 2008. Этому наверняка способствовало и то, что за последние десятилетия появились и стали доступными высокоэффективные препараты. Доказано: если мы будем поддерживать нормальное артериальное давление у пациентов с артериальной гипертонией, мы резко сократим количество инфарктов.

### **Какие проблемы кардиологической службе нужно решать в первую очередь?**

Проблему переоснащения кардиологического диспансера. Наше оборудование уже выработало свой моральный и материальный ресурс. Десять лет назад наша аппаратура была самой современной, но сегодня она требует модернизации. Дорогостоящие расходные материалы для операций мы должны приобретать в больших масштабах. Кроме того, нужно дополнительное финансирование, чтобы сделать высокотехнологическую кардиологическую помощь общедоступной. Возможности своевременного оказания экстренной высокотехнологической помощи определяются поведением самих больных, мы об этом уже говорили. А вот плановую высокотехнологическую помощь мы пока оказываем в меньших количествах, чем за рубежом. В Европе на один миллион населения делается более 1500 ангиопластик. Если руководствоваться этими расчетами, то у нас таких операций производится чуть ли не вдвое меньше. А если иметь в виду, что и в предыдущие годы люди недополучали помощь, то количество требуемых операций еще возрастет.

Новосибирская область не владеет запасами нефти или газа, зато территория наша огромна. И развивать высокотехнологическую кардиологическую помощь в нужном объеме нашей области вряд ли под силу (хотя в этом году мы получили финансирование за счет средств областного бюджета вдвое большее, чем в прошлом). Есть еще одна проблема. Нельзя все время наращивать высокотехнологическую медицинскую помощь, надо заниматься профилактикой. А профилактика – это не только Центры здоровья. Это еще широкое использование СМИ, в том числе телевидения – в стране понемногу появляется реклама здорового образа жизни. Но она должна быть в гораздо больших объемах, чтобы быть действенной. Только тогда она будет работать так, как это произошло в Швеции, Финляндии, где после государственных программ с широким использованием рекламы здорового образа жизни на радио и ТВ, получили прекрасные результаты. Но в этой сфере, конечно, нужны усилия всего государства, а не только медиков. В советское время зачастую выгодно было болеть: оплаченные больничные листы, путевки в санатории и т.д. Сегодня нужно пропагандировать, что быть здоровым – выгодно.

### **Что ждет кардиологическую службу в ближайшем будущем?**

Мы сейчас находимся в ожидании хороших перемен. На Всероссийском совещании в Москве, которое проводилось главным кардиологом России академиком Е.И. Чазовым, в марте было заявлено, что будет резко меняться система финансирования здравоохранения. Больше средств направят в регионы, кардиологическая помощь будет поделена на три вида – амбулаторную, стационарную и высокотехнологическую. Все эти виды помощи будут гораздо лучше финансироваться и оплачиваться одинаково по всей России. Мало того, здравоохранение разных уровней будет оснащаться по единому стандарту. Если это будет сделано, я думаю, что у пациентов будет гораздо больше возможностей получить адекватную помощь в любом уголке России.



ШКОЛА  
ЗДОРОВЬЯ

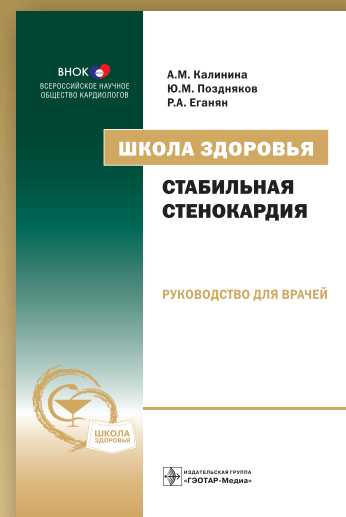
**Комплект изданий «Школа здоровья. Стабильная стенокардия» включает:**

- пособие для врачей, проводящих Школу здоровья для больных стабильной стенокардией, с приложением на компакт-диске;
- материалы для пациентов.

«Школа здоровья. Стабильная стенокардия» разработана специалистами Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины под эгидой Всероссийского научного общества кардиологов.

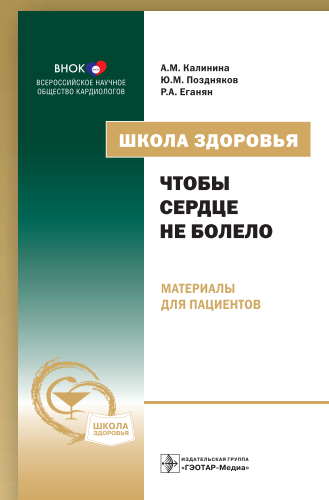
Калинина А.М., Поздняков Ю.М., Еганян Р.А. **Стабильная стенокардия: руководство для врачей** / Под ред. академика РАМН Р.Г. Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – Школа здоровья. 176 с. С приложением на компакт-диске.

В пособии для врачей даны рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии, а также по организации и проведению Школ здоровья для таких больных. Подробно представлена информация о классификации, стратификации риска, клинических проявлениях, тактике лечения стабильной стенокардии, особенностях ее течения у отдельных групп пациентов. Впервые в серии «Школа здоровья» руководство для врачей содержит обучающий модуль, который облегчает проведение занятий. Приложение на компакт-диске содержит слайд-презентации, соответствующие темам проводимых занятий, и материалы для пациентов. Предназначено для врачей-кардиологов, терапевтов, врачей общей практики, врачей, проводящих занятия в Школе здоровья для больных стабильной стенокардией, и врачей смежных специальностей.



Калинина А.М., Поздняков Ю.М., Еганян Р.А. **Чтобы сердце не болело: материалы для пациентов** / Под ред. академика РАМН Р.Г. Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – Школа здоровья. 32 с.

Вместе с руководством для врачей «Школа здоровья. Стабильная стенокардия» выпущены материалы для пациентов с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний – «Школа здоровья. Чтобы сердце не болело», которые предназначены как для самостоятельного изучения, так и для использования в Школах здоровья. Из книги Вы узнаете, что такое ишемическая болезнь сердца (стенокардия) и почему она развивается; что нужно сделать при боли в грудной клетке, которая обусловлена стенокардией; как лечить стенокардию и почему нужно принимать те или иные лекарственные препараты; за какими показателями, в том числе в анализе крови, нужно следить. Даны советы, как выбрать подходящий вид физических упражнений, увеличить свою физическую активность.



Четвертый международный медицинский форум/выставка

# ИНДУСТРИЯ ЗДОРОВЬЯ



В РАМКАХ НЕДЕЛИ РОССИЙСКОГО БИЗНЕСА  
**12-14 апреля 2011 года**


**МВЦ «Крокус Экспо»**  
III павильон, зал № 12

**В ПРОГРАММЕ ФОРУМА:**

**ВЫСТАВОЧНАЯ ЭКСПОЗИЦИЯ**  
**НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ПРОГРАММА**  
**«ВРАЧ РОССИИ XXI ВЕКА»**  
**ДЕЛОВАЯ ПРОГРАММА**

Приглашаем к участию регионы, министерства и департаменты здравоохранения республик, краев и областей; отечественных и зарубежных производителей и поставщиков медицинской техники, медицинских изделий и фармацевтических препаратов; НИИ, ВУЗы, АПУ; ведомственные учреждения здравоохранения; частные центры и клиники; санаторно-курортные учреждения; профессиональные ассоциации, страховые и лизинговые компании.



МВЦ «Крокус Экспо»: 65 - 66 км МКАД  
(пересечение МКАД и Волоколамского шоссе),  «Минкино»  
Дирекция форума/выставки:  
Тел.: +7 (495) 727-25-28, 983-06-70  
E-mail: med@crocus-off.ru, karabtsova@crocus-off.ru  
www.iz-expo.ru

Организатор:  
 **КРОКУС ЭКСПО**  
Международный выставочный центр

Информационный партнер  
МВЦ «Крокус Экспо»:





# Календарь мероприятий на II полугодие 2010 года

ГМУ УД Президента РФ, Романов пер., д. 2

8 СЕНТЯБРЯ

## **Дисплазия соединительной ткани в акушерской и гинекологической патологии**

Руководитель: академик РАМН **Л.В. Адамян**, главный специалист по акушерству и гинекологии МЗиСР РФ, заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии ФПДО МГМСУ

15 СЕНТЯБРЯ

## **Современные возможности диагностики и лечения органов пищеварения с позиций доказательной медицины**

Руководитель: профессор **О.Н. Минушкин**, главный гастроэнтеролог ГМУ УД Президента РФ, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ

22-24 СЕНТЯБРЯ

## **Конференция Российского общества ринологов (г. Ярославль)**

Руководитель: профессор **А.Н. Лопатин**, председатель Российского общества ринологов

30 СЕНТЯБРЯ

## **Современные подходы к диагностике и терапии деменции в рамках проведения Всемирного дня борьбы с болезнью Альцгеймера**

Руководитель: академик РАМН **А.С. Тиганов**, главный психиатр ГМУ УД Президента РФ, главный психиатр МЗиСР РФ, директор ГУ НЦПЗ РАМН

20 ОКТЯБРЯ

## **Современная стратегия в лечении сахарного диабета**

Руководитель: профессор **А.М. Мкртумян**, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ

10 НОЯБРЯ

## **Заболевания органов малого таза – междисциплинарная проблема**

Руководитель: профессор **С.П. Даренков**, главный уролог ГМУ УД Президента РФ, заведующий кафедрой урологии РГМУ им. Н.И. Пирогова Росздрава

24 НОЯБРЯ

## **Профилактика и лечение гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций**

Руководители: академик РАМН **В.И. Покровский**, главный инфекционист ГМУ УД Президента РФ, директор ФГУН «ЦНИИЭ» Роспотребнадзора; профессор **А.В. Девяткин**, главный врач инфекционного корпуса ФГУ ЦКБП УД Президента РФ

1 ДЕКАБРЯ

## **Современные принципы восстановления репродуктивного здоровья**

Руководитель: академик РАМН **Л.В. Адамян**, главный специалист по акушерству и гинекологии МЗиСР РФ, заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии ФПДО МГМСУ

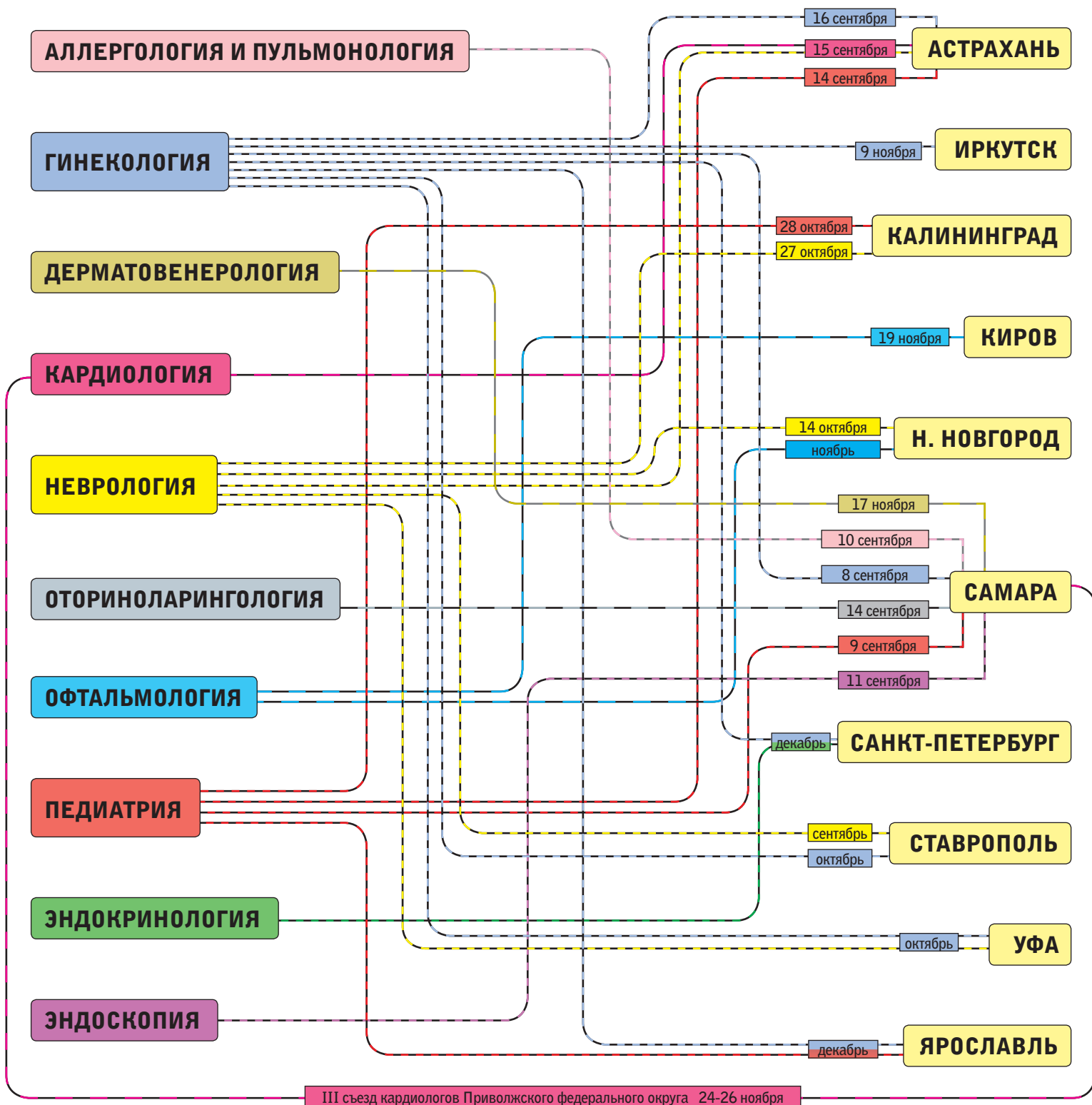
15 ДЕКАБРЯ

## **Сердечная недостаточность (Школа ВНОК)**

Руководители: профессор **С.Н. Терещенко**, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии ФГУ РКНПК МЗиСР РФ, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи ФПДО МГМСУ; профессор **Б.А. Сидоренко**, заместитель главного кардиолога ГМУ УД Президента РФ; профессор **Д.А. Затейщиков**, кафедра кардиологии и общей терапии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ

# Образовательный проект «Здоровье»

план региональных научно-практических конференций на II полугодие 2010 г.



# ГИПОТИАЗИД®

неизменный стандарт комбинированной терапии АГ



ГИПОТИАЗИД® потенцирует действие всех классов антигипертензивных препаратов<sup>1</sup>.

С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению



Per. № П №013510/01 от 22.11.2007. RU.HTZ.09.11.04

форма выпуска  
25 мг  100 мг

ИАПФ — ингибиторы АПФ, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II,  
ББ — бета-блокаторы, АК — антагонисты кальция, АГ — артериальная гипертензия.

1. Инструкция по применению Гипотиазида

**sanofi aventis**  
Главное — здоровье

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция).  
Адрес: 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2. Тел.: (495) 721-1400. Факс: (495) 721-1411.  
[www.sanofi-aventis.ru](http://www.sanofi-aventis.ru)



**ЭКВАТОР®**  
АМЛОДИПИН + ЛИЗИНОПРИЛ

**В два раза больше  
аргументов!**



**ГЕДЕОН РИХТЕР**

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8,  
Тел.: (495) 363-3950, Факс: (495) 363-3949, e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru