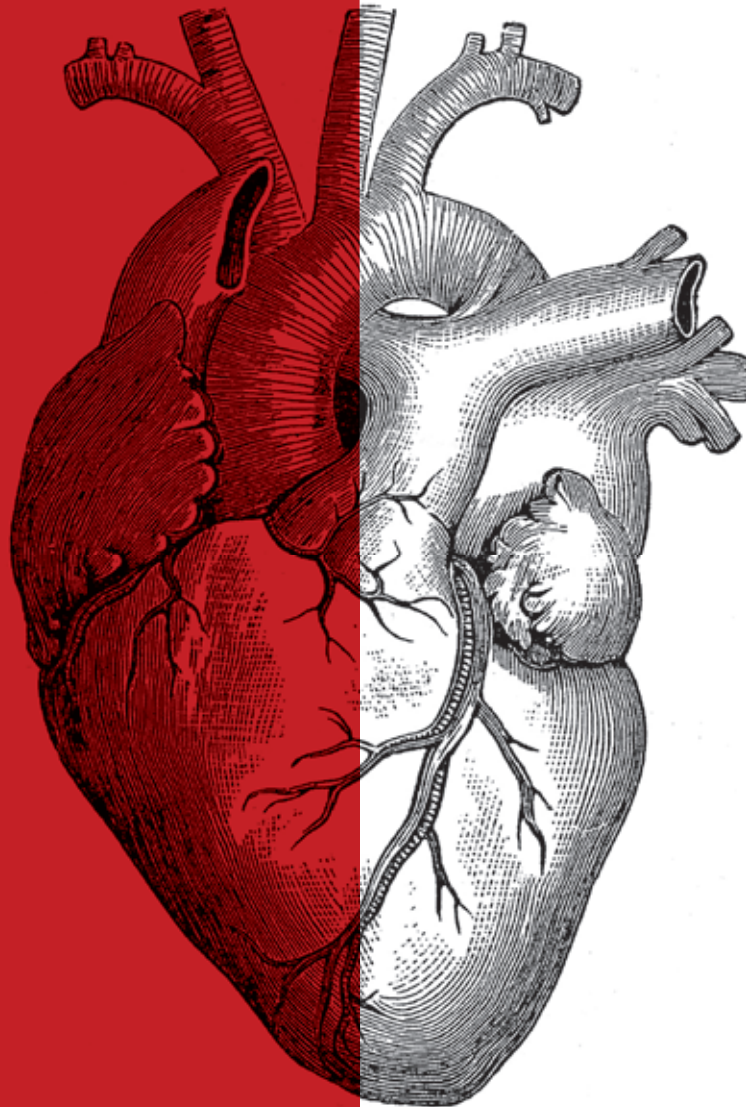


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКО

ТЕРАПИЯ

кардиология и ангиология №1, 2017



№

17

Как снизить
риск повторных
атеротромботических
эпизодов

6

Как выбрать
правильный статин
для коморбидного
больного

14

На что врач должен
обращать внимание
при ведении
пациента высокого
и очень высокого риска

30



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала



ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ 2017 X ЮБИЛЕЙНАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

15–16 июня 2017 г., Москва

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе X Юбилейной международной конференции «ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ 2017».

Конференция проводится Национальным обществом профилактической кардиологии при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, Департамента здравоохранения города Москвы, Российского кардиологического общества, Российского научного общества терапевтов, Национального общества по изучению атеросклероза, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний.

В работе X Юбилейной международной конференции «ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ 2017» примут участие ученые с мировым именем, признанные лидеры в области профилактической кардиологии из Великобритании, Ирландии, Канады, Нидерландов, Португалии, Соединенных Штатов Америки, Швейцарии, Бразилии, Финляндии, Румынии, а также ведущие отечественные специалисты. Своим опытом также поделятся коллеги из Республики Беларусь, Армении и Казахстана. Они представят свой опыт и инновации в сфере профилактики, диагностики, лечения и реабилитации больных с сердечно-сосудистыми и коморбидными заболеваниями.

Основные научно-практические направления конференции

- Актуальные вопросы первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, включая эпидемиологические аспекты
- Ведение пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска
- Артериальная гипертония: новые подходы
- Пути повышения эффективности гиполипидемической терапии
- Проблема приверженности кардиологических пациентов к приему препаратов
- Ожирение и сахарный диабет
- Эффективные подходы к предотвращению мозговых инсультов
- Вторичная профилактика ИБС и цереброваскулярной патологии
- Лечить пациента, а не болезнь: вопросы коморбидности заболеваний
- Профилактика и сохранение здоровья детей и подростков
- Актуальные вопросы борьбы с курением и другими зависимостями
- Психическая дезадаптация, тревожные и депрессивные состояния в терапевтической практике
- Реабилитация больных кардиологического и терапевтического профиля
- Роль центров здоровья, отделений/кабинетов медицинской профилактики и их взаимодействия с терапевтической службой в оказании помощи лицам высокого риска и больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями
- Спортивная медицина: новые подходы и технологии
- Социальные аспекты сердечно-сосудистых заболеваний
- Сердечно-сосудистые заболевания и здоровье женщин
- Сердечно-сосудистая система и проблемы старения

Научная программа конференции включает пленарные заседания, научные симпозиумы, сателлитные симпозиумы, телеконференции, мастер-классы и стендовые доклады. Конференция будет проходить одновременно в нескольких залах.

В рамках конференции будут проводиться конкурс молодых ученых и конкурс на лучший постерный доклад. Победители конкурсов будут премированы ценными призами.

Полная научная программа конференции будет размещена на сайтах www.cardioprevent.ru, www.gnicpm.ru и www.scardio.ru в начале мая 2017 года.

Информация о мероприятии представлена на сайтах www.cardioprevent.ru, www.gnicpm.ru, www.scardio.ru, на сайтах наших информационных партнеров, а также в журналах «Кардиология» и «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», «Профилактическая медицина», «Рациональная фармакотерапия в кардиологии».

Адрес оргкомитета:

ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» Минздрава России; 101000, г. Москва, Петроверигский пер., 10, кабинет 247

Тел./факс +7 (499) 553 69 32, e-mail: cardioprevent@gnicpm.ru

Ответственный секретарь конференции – Аушева Аза Камбулатовна, тел. +7 (499) 553-68-71, aausheva@gnicpm.ru

Содержание

Люди. События. Даты

На российском фармрынке появился новый клопидогрел 4

Лекции для врачей

М.Ю. ГИЛЯРОВ, Е.В. КОНСТАНТИНОВА
Выбор оптимальной антитромботической терапии у пациентов
с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий:
возможности клопидогрела 6

В.Н. ШИШКОВА, Л.А. КАПУСТИНА
Проблемы коморбидного пациента: как выбрать правильный статин 14

Обзор

Г.Н. ГОРОХОВСКАЯ, М.М. ПЕТИНА, К.В. УЛЬЯНОВА, Е.Ю. МАЙЧУК,
А.И. МАРТЫНОВ
Роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в коррекции
эндотелиальной дисфункции у больных сахарным диабетом 2 типа
и артериальной гипертензией 24

Медицинский форум

Коморбидный больной с артериальной гипертонией:
как минимизировать терапию 30

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

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

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

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

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

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

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

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

A.I. SINOPALNIKOV, MD, DMSci, Prof.

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

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

Editorial Council

M.G. BUBNOVA, A.I. CHESNIKOVA,

I.I. CHUKAYEVA, D.V. DUPLYAKOV,

A.S. GALYAVICH, S.R. GILYAREVSKY,

Zh.D. KOBALAVA, G.V. MATYUSHKIN,

V.B. MYCHKA, D.V. NEBIERIDZE,

S.V. NEDOGODA, V.E. OLEYNIKOV,

Ye.P. PANCHENKO, V.I. PODZOLKOV,

Zh.M. SIZOVA, V.V. SKIBITSKY,

R.I. STRYUK, V.S. ZADIONCHENKO

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Head of Advertising Department

V. VOYLAKOV

v.voylakov@medforum-agency.ru

Contents

People. Events. Date

A New Clopidogrel Has Appeared on the Russian Pharmaceutical Market 4

Clinical Lectures

M.Yu. GILYAROV, Ye.V. KONSTANTINOVA
Selection of Optimal Anti-Thrombotic Therapy in Patients
with Acute Coronary Syndrome and Atrial Fibrillation:
Opportunities of Clopidogrel 6

V.N. SHISHKOVA, L.A. KAPUSTINA
Problems of a Comorbid Patient: How to Choose a Proper Statin 14

Review

G.N. GOROKHOVSKAYA, M.M. PETINA, K.V. ULYANOVA, Ye. Yu. MAYCHUK,
A.I. MARTYNOV
A Role of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in Correction
of Endothelial Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes
Mellitus and Arterial Hypertension 24

Medical Forum

A Comorbid Patient with Arterial Hypertension:
How to Minimize Therapy 30

ОРГ '17

ЗДРАВ

18 и 19 мая

МОСКВА

V МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ И ВЫСТАВКА

ЭФФЕКТИВНОЕ УПРАВЛЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИЕЙ

ОРГАНИЗАТОРЫ



ПРИ ПОДДЕРЖКЕ



ПРОВАЙДЕР



ЕЖЕГОДНО 500 РУКОВОДИТЕЛЕЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ НА ОДНОЙ ПЛОЩАДКЕ



12 КРЕДИТОВ
НМО
ЗА УЧАСТИЕ

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- Экономика и здравоохранение России: пути улучшения здоровья населения в условиях ограниченных ресурсов
- Модернизация процессов в медицинской организации
- Современные подходы в организации медицинской помощи в сельской местности и труднодоступных районах
- Управление рисками в медицинской организации
- Повышение эффективности онкологической службы в РФ
- Оптимизация расходов медицинской организации
- Big data в здравоохранении
- Непрерывное медицинское образование и аккредитация
- Конкуренция за госзаказ: правила игры



www.vshouz.ru

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОГРАММНОГО КОМИТЕТА
УЛУМБЕКОВА Гузель Эрнстовна, д.м.н.
Ректор Высшей школы организации и управления здравоохранением (ВШОУЗ)

ИНОСТРАННЫЕ ЭКСПЕРТЫ



**РИЧАРД СИГРИСТ /
RICHARD SIEGRIST**
Бостон, США

Профессор, директор по инновациям и предпринимательству Гарвардской школы общественного здоровья, ведет циклы по финансово-экономическому анализу деятельности медицинских организаций и управленческому контролю. «Выдающийся преподаватель 2008 г.» (премия Roger L. Nichols Excellence).



**ПИТЕР ПИСТЕРС /
PETER PISTERS**
Торонто, Канада

Президент и генеральный директор крупнейшего в Канаде и Северной Америке академического медицинского центра University Health Network. Ранее, с 1994 по 2014 гг., работал в Онкологическом центре им. Андерсона (MD Anderson Cancer Center), пройдя путь от ассистента профессора хирургии до вице-президента Центра.



ООО «Комплексный медицинский консалтинг».

Тел.: (495) 921-3907 доб. 564,565, (917) 550-4875. E-mail: conf@medobr.ru. WEB: www.rosmedobr.ru



На российском фармрынке появился новый клопидогрел

В 2016 г. в России появился новый клопидогрел (Клапитакс, ООО «ЕСКО ФАРМА»), стоимость лечения которым в четыре-пять раз меньше, чем оригинальным препаратом. Клапитакс (клопидогрел) выпускается не только в традиционной дозе 75 мг, но также в дозах 150 и 300 мг. Препарат производится по стандартам GMP, сертифицированным Всемирной организацией здравоохранения.

Сегодня в России насчитывается свыше 20 дженериков клопидогрела различной стоимости. При регистрации их фармакодинамику и биодоступность сравнивают с таковыми оригинального средства.

В сравнительном исследовании Клапитакс продемонстрировал сопоставимую с оригинальным препаратом биоэквивалентность. Между тем при анализе инструкций по применению других дженериков выяснилось, что состав вспомогательных веществ Клапитакса в отличие от клопидогрелов разных производителей наиболее приближен к составу оригинального препарата. Кроме того, у Клапитакса такой же срок годности,

как и у оригинального препарата, – три года, в то время как у некоторых дженериков – два.

Клапитакс – первый клопидогрел, выпускаемый в дозе 150 мг для пациентов с высоким риском тромбоза (сахарный диабет, состояние после повторного инфаркта миокарда, тромбоза стента, наличие сложных многососудистых поражений).

По данным ряда исследований, на фоне применения клопидогрела 150 мг достоверно снижается риск сосудистых осложнений после чрескожных коронарных вмешательств^{1, 2}. Клопидогрел 150 мг в сравнении с клопидогрелом 75 мг не только эффективнее снижает реактивность тромбоци-

тов, но также значительно улучшает функцию эндотелия, вазодилатацию и достоверно снижает воспаление (уменьшается уровень высокочувствительного С-реактивного белка)³. Максимальная длительность применения удвоенной дозы клопидогрела в исследованиях – 12 месяцев⁴.

В российских рекомендациях по диагностике и лечению инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST рассматривается возможность применения на вторые – седьмые сутки 150 мг клопидогрела после первичного чрескожного коронарного вмешательства со стентированием для снижения частоты неблагоприятных исходов и предупреждения тромбоза стента⁵. ☺



¹ Hao P.P., Zhang M.X., Li R.J. et al. Clopidogrel 150 vs. 75 mg day(-1) in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis // J. Thromb. Haemost. 2011. Vol. 9. № 4. P. 627–637.

² Pershukov I., Omarov A., Batoryaliev T. et al. Clopidogrel 150 mg/day versus 75 mg/day in real clinical practice of percutaneous coronary interventions // spo.escardio.org/eslides/view.aspx?eevtid=48&fp=P1574.

³ Patti G., Grieco D., Dicunzio G. et al. High versus standard clopidogrel maintenance dose after percutaneous coronary intervention and effects on platelet inhibition, endothelial function, and inflammation results of the ARMYDA-150 mg (antiplatelet therapy for reduction of myocardial damage during angioplasty) randomized study // J. Am. Coll. Cardiol. 2011. Vol. 57. № 7. P. 771–778.

⁴ Сулимов В.А., Мороз Е.В. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам (аспирину, клопидогрелу) у пациентов, подвергшихся элективному стентированию коронарных артерий // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012. Т. 8. № 1. С. 23–30.

⁵ Руда М.Я., Аверков О.В., Голицын С.П. и др. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы // Кардиологический вестник. 2014. Т. IX. № 4. С. 3–60.



120 лет со дня рождения В.Х. Василенко

XII Национальный конгресс терапевтов

22–24 ноября 2017 года

Москва  КРОКУС ЭКСПО

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД


Зарегистрироваться на сайте www.congress.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: +7 (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

 Реклама

Конгресс-оператор:

 ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: +7 (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru



¹ Городская
клиническая больница
№ 1 им. Н.И. Пирогова

² Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова

³ Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

Выбор оптимальной анти тромботической терапии у пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий: возможности клопидогрела

М.Ю. Гиляров^{1, 2}, Е.В. Константинова^{1, 3}

Адрес для переписки: Михаил Юрьевич Гиляров, gilarov@gmail.com

Адекватно подобранная анти тромботическая терапия у пациента с острым коронарным синдромом способна снизить риск повторных атеротромботических эпизодов, обеспечить профилактику кардиоэмболических событий при минимальном риске кровотечений. Оптимальным и единственно возможным в настоящее время выбором двойной антиагрегантной терапии в составе тройной анти тромботической терапии является клопидогрел в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в низких дозах (75–100 мг/сут).

Ключевые слова: анти тромботическая терапия, острый коронарный синдром, фибрилляция предсердий, риск кровотечений, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел

Введение

Несмотря на совершенствование подходов к лечению пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), частота нежелательных исходов заболевания остается высокой [1, 2]. Согласно данным Росстата, показатель смертности от инфаркта миокарда в России за последние годы несколько снизился – с 15,4 в 2010 г. до 14,0 на 100 тыс. населения в 2014 г. [1, 3]. Во многих странах Европы и Северной Америки этот показатель значительно ниже, чем в России. Тем не менее, по прогнозам зарубежных экспертов, социально-экономическое бремя инфаркта миокарда в ближайшем будущем будет возрастать [4]. Сказанное подтверждает важность выбора оптимальной тактики лечения паци-

ентов с ОКС с учетом особенностей течения заболевания в каждом конкретном случае.

Использование ацетилсалициловой кислоты (АСК) и в дополнение к ней второго антиагреганта (так называемая двойная антиагрегантная терапия, ДАТ) считается стандартным компонентом лечения любого типа ОКС независимо от проведения реперфузии и лечебной тактики [5–7]. Более десяти лет назад было убедительно доказано, что комбинация АСК и клопидогрела имеет достоверное преимущество перед монотерапией АСК [8–10]. Клопидогрел может применяться у пациентов с ОКС любого типа, независимо от риска неблагоприятного исхода и стратегии лечения (за исключением необходи-

мости выполнения аортокоронарного шунтирования в экстренном порядке). Кроме того, клопидогрел может служить альтернативой АСК при ее непереносимости (в сочетании с пероральными антикоагулянтами или в качестве монотерапии). В настоящее время помимо АСК компонентом ДАТ может быть один из блокаторов P2Y₁₂-рецепторов: клопидогрел, тикагрелор, прасугрел. Выбор оптимального препарата осуществляется с позиции доказательной медицины, то есть учитывается доказательная база, сформированная по результатам рандомизированных клинических исследований. Необходимо принимать во внимание выбранный подход к реперфузии и стратегию ведения пациента в каждом конкретном случае. В реальной клинической практике значение также имеют доступность и стоимость лекарственных средств. Не последнюю роль играют переносимость отдельных лекарственных препаратов и оценка риска проводимого лечения в целом. Речь, в частности, идет о риске кровотечений, который закономерно возрастает при назначении в дополнение к антиагрегантной терапии антикоагулянтного препарата (тройная анти тромботическая терапия, ТАТ). Один из таких случаев – наличие у пациента с ОКС фибрилляции предсердий (ФП). ФП является самым распространенным нарушением сердечного ритма после экстрасистолии – 2–23% в по-



пуляции пациентов с ОКС. Вероятность подобного сочетания выше среди пациентов пожилого возраста, с исходно высокой частотой сердечных сокращений, дисфункцией левого желудочка и/или клиническими проявлениями застойной сердечной недостаточности [11].

Наличие ФП у больного ОКС независимо от типа (с подъемом и без подъема сегмента ST) повышает вероятность ишемических и геморрагических событий и риск фатального исхода. ФП потенцирует ишемию миокарда, выраженность сердечной недостаточности, существенно повышает риск кардиоэмболических событий, в том числе ишемического инсульта, и ухудшает прогноз [11, 12]. Несмотря на появление в последние годы новых препаратов из группы блокаторов P2Y₁₂-рецепторов, в ряде ситуаций (необходимость проведения ТАТ, наличие высокого риска кровотечения и т.д.) оптимальным компонентом антитромботической терапии у пациентов с ОКС является клопидогрел.

Необходимость антикоагулянтной терапии

У пациентов с ФП механизмы тромбообразования в левом предсердии (основное место образования кардиоэмболов) существенно отличаются от процесса формирования тромба над поврежденной атеромой в коронарных артериях при развитии ОКС. При наличии ОКС и ФП требуется одновременное предупреждение системных кардиоэмболических событий (включая ишемический инсульт), с одной стороны, и повторных атеротромботических эпизодов – с другой. Показания к назначению пероральных антикоагулянтов пациентам с ФП определяются не ее формой (пароксизмальная, персистирующая, постоянная), а риском инсульта и других кардиоэмболий. Самыми значимыми прогностическими факторами, предрасполагающими к их возникновению, являются возраст, артериальная гипертензия (АГ), ранее перенесенный инсульт/транзиторная ишемическая атака (ТИА), сахарный диабет (СД) и сердечная недостаточность (снижение фракции выброса левого желудочка). Идентификация факторов риска развития инсульта

привела к разработке клинических шкал оценки вероятности его развития. Более простой и удобной в применении признана шкала CHA₂DS₂-VASc (табл. 1) [13].

В данной шкале все факторы риска разделены на две категории: большие – 2 балла (инсульт/ТИА в анамнезе и возраст 75 лет и старше) и небольшие клинически значимые, каждый из которых оценивается в 1 балл: сердечная недостаточность, АГ, СД, женский пол, возраст 65–74 года и наличие сосудистого заболевания, например инфаркта миокарда [13].

Общая сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc определяет необходимость в постоянной антикоагулянтной терапии:

- ✓ 0 баллов – низкий риск;
- ✓ 1 балл – умеренный риск (единственный балл за женский пол не учитывается);
- ✓ 2 балла и более – высокий риск инсульта и системных эмболий. Необходим постоянный прием антикоагулянтов.

В связи с тем что больные ОКС всегда имеют 1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc за сердечно-сосудистое заболевание, процент пациентов с ФП с общей суммой баллов 2 и более весьма значителен. Необходимо отметить, что при наличии ФП и атеросклеротического заболевания сосудов (например, ОКС) риск ишемического инсульта увеличивается примерно в 1,6 раза у мужчин и 2,1 раза у женщин при ежегодной частоте 1,96 и 2,25% соответственно. Это может служить аргументом в пользу предпочтительности назначения антикоагулянта даже в отсутствие дополнительных сердечно-сосудистых факторов риска [14].

При необходимости сочетания ДАТ и перорального антикоагулянта в качестве последнего до недавнего времени назначали исключительно варфарин. Однако Объединенный консенсус Европейской ассоциации по нарушениям сердечного ритма, рабочей группы по тромбозам Европейского общества кардиологов, Европейской ассоциации по чрескожным кардиоваскулярным вмешательствам и Европейской ассоциации по неотложной помощи при заболеваниях сердца (2015 г.) рекомендует в качестве возможного антикоагу-

Таблица 1. Шкала стратификации риска кардиоэмболий CHA₂DS₂-VASc

| Фактор риска | | Балл |
|----------------|---|------|
| C | Сердечная недостаточность (фракция выброса < 40%) | 1 |
| H | Артериальная гипертензия | 1 |
| A ₂ | Возраст более 75 лет | 2 |
| D | Сахарный диабет | 1 |
| S ₂ | Инсульт или ТИА в анамнезе | 2 |
| V | Сердечно-сосудистая патология | 1 |
| A | Возраст 65–74 года | 1 |
| Sc | Женский пол | 1 |

лянтного компонента ТАТ один из препаратов группы новых оральных антикоагулянтов (НОАК) – дабигатран, ривароксабан или апиксабан [15]. Все НОАК могут в равной степени использоваться в составе ТАТ у пациентов с ОКС и ФП.

Выбор оптимальной антиагрегантной терапии

В течение последних лет на фармацевтическом рынке появились новые препараты группы блокаторов P2Y₁₂-рецепторов. Между тем необходимо помнить, что максимальный опыт клинического применения в составе ТАТ накоплен в отношении комбинации АСК и клопидогрела. Выбор оптимальной ДАТ в составе ТАТ должен быть соотнесен с имеющейся доказательной базой в отношении комбинированного лечения и переносимости отдельных антитромботических препаратов [16]. С этой точки зрения данных о применении тикагрелора и прасугрела в комбинации с АСК и антикоагулянтом у больных ОКС и ФП пока недостаточно, чтобы делать выводы о возможности их использования в составе ТАТ [17–19].

В исследовании N. Sarafoff и соавт. (2013) убедительных данных о более высокой эффективности или безопасности тикагрелора или прасугрела в сравнении с клопидогрелом в составе ТАТ не получено [20]. Европейские эксперты не рекомендуют назначать тикагрелор или прасугрел при проведении ТАТ [21].

Таким образом, наряду с АСК препаратом выбора у пациентов с ОКС, нуждающихся в постоянной антикоагулянтной терапии, является клопидогрел.



Таблица 2. Шкала индекса риска кровотечений HAS-BLED

| Фактор риска | | | Балл |
|--------------|------------------------------------|---|------|
| H | Гипертензия | Систолическое АД > 160 мм рт. ст. | 1 |
| A | Нарушение функции печени или почек | Диализ, креатинин > 200 мкмоль/л, цирроз печени, билирубин > двух норм, АСТ/АЛТ > трех норм | 1 |
| S | Инсульт | | 1 |
| B | Кровотечение | Кровотечение в анамнезе или предрасположенность к нему (анемия, тромбоцитопения) | 1 |
| L | Лабильное МНО | Нестабильное/высокое МНО или TTR < 60% времени | 1 |
| E | Возраст более 65 лет | | 1 |
| D | Лекарства или алкоголь | АСК, НПВП, алкоголизм | 1 |

Примечание. АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, МНО – международное нормализованное отношение, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, TTR (time in therapeutic range) – время поддержания МНО в границах целевого диапазона.

Безопасность антитромботической терапии

ТАТ повышает риск возникновения кровотечений, при этом он особенно высок в начале терапии (данные получены при использовании комбинации ДАТ и варфарина) и остается повышенным относительно других вариантов антитромботической терапии на протяжении всего периода ее проведения [22].

Для обеспечения максимальной безопасности ТАТ необходимо у каждого пациента определить риск кардиоэмболий, выбрать оптимальный состав ТАТ и режим применения препаратов, наметить длительность приема каждого из них, оценить риск кровотечений. Важны также способ выполнения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и тип установленного стента, выбор которого в идеальных условиях должен быть также соотнесен с риском кровотечений в каждом случае [23–25].

Для оценки риска кровотечений были предложены разные клинические шкалы. В настоящее время широко используется шкала HAS-BLED (табл. 2) [26].

Пациенты с количеством баллов по шкале HAS-BLED 3 и более относятся к группе высокого риска развития кровотечений. В такой ситуации прежде всего необходима коррекция потенциально обратимых факторов, составляющих уровень риска (например, коррекция уровня артериального давления, тщательный анализ необходимости назначения нестероидных противовоспалительных препаратов и т.д.).

У пациентов с ОКС и ФП при первичном ЧКВ рекомендуется использовать лучевой доступ, при низком риске кровотечений (сумма баллов по шкале HAS-BLED ≤ 2) делать выбор в пользу имплантации стента с лекарственным покрытием нового поколения.

Для снижения риска проводимой ТАТ в качестве антиагрегантов рекомендуется использовать клопидогрел в сочетании с низкой дозой АСК (75–100 мг/сут).

При назначении в составе ТАТ в качестве антикоагулянта варфарина следует добиваться целевых показателей МНО 2,0–2,5 (то есть несколько ниже обычного терапевтического окна). При выборе в качестве антикоагулянта одного из НОАК препарат назначается в минимально эффективных дозах: ривароксабан 15 мг один раз в сутки, дабигатран 110 мг дважды в день, апиксабан 2,5 мг два раза в день.

Чем меньше продолжительность ТАТ, тем выше ее потенциальная безопасность. Именно поэтому местный прием трех антитромботических препаратов должен быть минимальным и корректироваться в динамике в зависимости от клинической ситуации.

У пациентов с ОКС после первичного ЧКВ при низком риске кровотечений (количество баллов по шкале HAS-BLED ≤ 2) рекомендованная длительность ТАТ – шесть месяцев. Впоследствии отменяется один из антиагрегантных препаратов. Терапия антикоагулянтом и АСК либо клопидогрелом продолжается до 12 месяцев. В дальнейшем назнача-

ется только пероральный антикоагулянт.

При высоком риске (количество баллов по шкале HAS-BLED ≥ 3) необходимо принимать во внимание тип установленного при ЧКВ стента. Если стент голометаллический, длительность ТАТ – один месяц, если стент с лекарственным покрытием – 3–6 месяцев (в зависимости от поколения стента). Далее назначаются антикоагулянт и один из антиагрегантов: либо АСК, либо клопидогрел до 12 месяцев, затем только антикоагулянт – неопределенно долго.

Какой из антиагрегантов отменяют первым при проведении ТАТ

Однозначного ответа на вопрос, какой из антиагрегантов – АСК или клопидогрел должен быть отменен в первую очередь в составе ТАТ при переходе на терапию антикоагулянтом и одним антиагрегантом, нет.

Наиболее частым источником кровотечений при любой антитромботической терапии являются верхние отделы желудочно-кишечного тракта [27, 28]. Основные консенсусные документы последних лет определяют, что большинство желудочно-кишечных кровотечений, возникших при совместном назначении АСК и клопидогрела, в том числе при проведении ТАТ, в большей степени связано с АСК [29, 30].

Кроме того, следует учитывать результаты открытого многоцентрового исследования WOEST [31]. В исследование были включены 573 пациента после ЧКВ, находившиеся на антикоагулянтной терапии. 69% из них получали такое лечение по поводу ФП. Пациенты были рандомизированы на две группы – группу ТАТ и группу антикоагулянта и клопидогрела (группа клопидогрела). За 12 месяцев наблюдения в группе клопидогрела по сравнению с группой ТАТ наблюдалось достоверное снижение риска всех кровотечений на 64%, без увеличения риска тромботических событий, включая повторную реваскуляризацию, инфаркт миокарда, инсульт. Более того, в группе клопидогрела отмечалась сопоставимая с группой ТАТ частота регистрации комбинированной конечной точки (кровотечение, инфаркт миокарда, инсульт, смерть от



всех причин). Таким образом, в отличие от пациентов группы ТАТ у пациентов с ФП после ЧКВ комбинация клопидогрела и антикоагулянта оказалась равнозначной по эффективности и более безопасной в отношении частоты развития кровотечений. Аналогичные результаты были получены в реальной клинической практике. В крупный наблюдательный регистр США (2001–2009 гг.) вошли в общей сложности 12 165 пациентов с ФП, госпитализированных с инфарктом миокарда и/или перенесших ЧКВ. У участников исследования риск инфаркта миокарда/коронарной смерти, ишемического инсульта и кровотечения оценивали за годовой период наблюдения [32]. В регистр были включены пациенты, получавшие антитромботические препараты в разных комбинациях, что позволило сравнить эффективность и безопасность ДАТ, ТАТ, комбинации АСК и антикоагулянта, а также клопидогрела и антикоагулянта. Согласно результатам, клопидогрел в комбинации с антикоагулянтом не уступал ТАТ по эффективности предупреждения коронарных событий и был безопаснее в плане частоты развития кровотечений.

Таким образом, комбинация клопидогрела и перорального антикоагулянта у пациентов с ОКС и ФП сопоставима или даже превосходит ТАТ по показателям эффективности и безопасности. Подтверждение тому – данные клинического исследования и результаты реальной практики.

Изменения антитромботической терапии в случае развития кровотечения

Как уже отмечалось, наибольшее опасение при назначении ДАТ, особенно ТАТ, вызывает риск развития кровотечений. Однако развитие кровотечения, даже попадающего под определение большого, ни в коем случае не должно рассматриваться как однозначная причина отмены антитромботической терапии у пациентов с ОКС, особенно перенесших ЧКВ и нуждающихся в антикоагулянтной терапии.

При сопоставлении представленных ранее шкал стратификации рисков ишемических событий и кровотечений обращает на себя внимание наличие общих (единых) факторов.

Это означает, что пациенты с повышенным риском кровотечений – те же пациенты, имеющие повышенный риск тромботических событий. Кровотечение само по себе способно спровоцировать протромботические реакции помимо тех, которые связаны с прекращением действия антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов. Но и прекращение их приема увеличивает вероятность тромботических событий из-за постепенного восстановления функции тромбоцитов и активности факторов коагуляции. Решение о прекращении применения антитромботических препаратов может служить пусковым механизмом развития потенциально смертельного тромботического эпизода.

Если у пациента, находящегося на ТАТ или ДАТ, развивается кровотечение, первоочередная задача – найти и по возможности устранить его источник.

Большое кровотечение (приведшее к смерти, нарушениям сердечной, дыхательной деятельности, потребовавшее хирургического лечения или переливания крови) требует срочной госпитализации больного. Иногда необходимо восстановление гемодинамической стабильности, что требует проведения инфузионной, а иногда инотропной терапии.

Даже если кровотечение не расценивается как большое, из-за вероятности его развития врач и/или пациент могут прервать необходимую антитромботическую терапию. Поэтому любое кровотечение на фоне ДАТ или ТАТ всегда оказывается серьезной проблемой.

Чтобы обеспечить надлежащую комплаентность, врач должен не только понимать сам, но и объяснить пациенту целесообразность тех или иных профилактических и лечебных подходов. По данным французского регистра REGINA (опрос врачей разных специальностей об их готовности прервать антитромботическую терапию у пациентов после ЧКВ в случае развития кровотечения), многие кардиологи, не говоря уже о врачах других специальностей, оказались готовы прервать ДАТ, когда в этом не было необходимости [33]. Хотя однозначного ответа об алгоритме действий для всех клинических ситуаций не может быть, всегда не-

обходимо сопоставлять клиническое значение возникшего кровотечения, возможность его повторения и утяжеления, с одной стороны, и последствия отказа от надлежащего антитромботического лечения – с другой [27]. Вопрос об отмене антиагрегантной и антикоагулянтной терапии должен решаться в индивидуальном порядке, поскольку такое решение способно повлиять на прогноз лечения и исход [34].

Согласно последнему Европейскому консенсусу (2016 г.), риски тромботических событий, в частности, по шкале CHA_2DS_2-VASc несколько модифицированы: 6 и более баллов расцениваются как очень высокий риск, 4–5 баллов – высокий риск, 2–3 – умеренный, 1 балл у мужчин или 2 балла у женщин – промежуточный, 0 у мужчин или 1 у женщин – низкий. Риск атеротромботических событий подразделяется также:

- на очень высокий риск – 8 дней после имплантации покрытого стента (DES) и 30 дней после имплантации голометаллического стента (BVS);
- высокий риск – 8–30 дней после имплантации DES и 1–12 месяцев после имплантации BVS;
- умеренный риск – 1–12 месяцев после имплантации DES;
- низкий и промежуточный риск – стабильные формы ишемической болезни сердца [29].

В случае развития большого кровотечения, когда пациент уже находится на терапии одним антиагрегантом и антикоагулянтом, целесообразно отменить антиагрегант и продолжить антикоагулянтную терапию [29].

У пациента, получающего ТАТ, при развитии большого кровотечения терапию одним из антиагрегантов (аспирин или клопидогрел) следует прервать. При этом клопидогрел в комбинации с антикоагулянтом представляется оптимальным выбором с точки зрения эффективности и безопасности.

Намного чаще в реальной практике имеют место ситуации, не требующие коррекции проводимой антитромботической терапии. Это так называемые надоедливые кровотечения (легко образующиеся синяки, кровотечения из десен при чистке зубов,



незначительные кровотечения из мелких царапин), возникновение которых прежде всего снижает качество жизни пациентов. В подобных ситуациях для сохранения приверженности проводимой антитромботической терапии в первую очередь необходимо устранить факторы, провоцирующие кровотечение (активное лечение сопутствующих заболеваний, предрасполагающих к кровотечению, отмена лекарственных средств, повышающих риск кровотечений, если в них нет крайней необходимости). В любом случае и пациент, и врач должны понимать несопоставимость последствий незначительных (и даже более серьезных, но обратимых при своевременном лечении) кровотечений и риска развития коронарного тромбоза или ишемического инсульта.

Применение ингибиторов протонной помпы

Как уже отмечалось, при использовании антитромботических препаратов кровотечения обычно возникают из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Их частоту позволяют снизить ингибиторы протонной помпы.

Ингибиторы протонной помпы назначают пациентам с ОКС:

- ✓ при наличии «язвенного» анамнеза;
- ✓ необходимости длительного применения нестероидных противовоспалительных препаратов или глюкокортикостероидов;
- ✓ наличии двух и более из следующих факторов: возраст 65 лет и старше, гастроэзофагеальный рефлюкс, установленный факт инфицирования *Helicobacter pylori*;
- ✓ постоянному употреблению алкоголя;
- ✓ одновременному назначении антиагрегантной и антикоагулянтной терапии [7].

Заключение

Значительный процент пациентов с ОКС имеют ФП. Речь прежде всего идет о лицах пожилого возраста, с исходно высокой частотой сердечных сокращений, дисфункцией левого желудочка и/или клиническими проявлениями застойной сердечной недостаточности. Наличие ФП потенцирует ишемию миокарда, выраженность сердечной недостаточности, существенно повышает риск кардиоэмболических событий, в том числе

ишемического инсульта, ухудшает прогноз. В большинстве случаев при наличии у пациентов с ОКС ФП в течение нескольких месяцев следует проводить ТАТ. Оптимально подобранная антитромботическая терапия способна снизить риск повторных атеротромботических эпизодов, обеспечить профилактику кардиоэмболических событий при минимальном риске кровотечений. С этой целью при назначении в составе ТАТ варфарина рекомендуется поддерживать МНО в целевом диапазоне 2,0–2,5. При выборе НОАК они используются в минимально эффективных дозах. Оптимальным и единственно возможным в настоящее время выбором ДАТ в составе ТАТ является клопидогрел в комбинации с АСК в низких дозах (75–100 мг/сут). Не рекомендуется использовать в составе ТАТ тикагрелор и прасугрел.

При переходе с ТАТ на терапию антиагрегантным препаратом целесообразно делать выбор в пользу клопидогрела. Препарат в такой комбинации продемонстрировал высокую эффективность и хороший профиль безопасности у пациентов с ОКС и ФП. ☺

Литература

1. Ощепкова Е.В., Ефремова Ю.Е., Карпов Ю.А. Заболеваемость и смертность от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2000–2011 гг. // Терапевтический архив. 2013. Т. 85. № 4. С. 4–10.
2. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics – 2012 update: a report from the American Heart Association // Circulation. 2012. Vol. 125. № 1. P. 188–197.
3. URL: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2015/zdrav15.pdf.
4. Badimon L., Vilahur G. Atherosclerosis and thrombosis // The ESC Textbook of intensive and acute cardiovascular care. 2nd ed. OXFORD University press, 2015. P. 348–355.
5. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы (часть 1). Рекомендации общества специалистов по неотложной кардиологии // Неотложная кардиология. 2014. № 1. С. 42–62.
6. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology, Steg P.G., James S.K. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Eur. Heart J. 2012. Vol. 33. № 20. P. 2569–2619.
7. Roffi M., Patrono C., Collet J.P. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. 2016. Vol. 37. № 3. P. 267–315.
8. Chen Z.M., Jiang L.X., Chen Y.P. et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial // Lancet. 2005. Vol. 366. № 9497. P. 1607–1621.
9. Sabatine M.S., Cannon C.P., Gibson C.M. et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 352. № 12. P. 1179–1189.
10. Yusuf S., Mehta S.R., Zhao F. et al. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // Circulation. 2003. Vol. 107. № 7. P. 966–972.
11. González-Pacheco H., Márquez M.F., Arias-Mendoza A. et al. Clinical features and in-hospital mortality associated with different types of atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome with and without ST elevation // J. Cardiol. 2015. Vol. 66. № 2. P. 148–154.
12. Braga C.G., Ramos V., Martins J. et al. Impact of atrial fibrillation type during acute coronary syndromes: clinical features and prognosis // Rev. Port. Cardiol. 2015. Vol. 34. № 6. P. 403–410.
13. Lip G.Y., Nieuwlaat R., Pisters R. et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation // Chest. 2010. Vol. 137. № 2. P. 263–272.
14. Chao T.F., Liu C.J., Wang K.L. et al. Should atrial fibrillation patients with 1 additional risk factor of the CHA2DS2-VASc score (beyond sex) receive oral anticoagulation? // J. Am. Coll. Cardiol. 2015. Vol. 65. № 7. P. 635–642.
15. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-

ГИПОТЭФ

ГИПОТензивный ЭФфект ГАРАНТИРОВАН ✓

Идеально подходит для стартовой терапии артериальной гипертензии у работающего пациента с САД 140-160 мм рт. ст. и склонностью к тахикардии

- ✓ Гарантированный гипотензивный эффект
- ✓ Отличная переносимость без риска гипотонии
- ✓ Удобный прием: 1 таблетка в сутки
- ✓ Доказанная органопротекция
- ✓ Улучшает мозговое кровообращение и когнитивные функции

Единственная
Низкодозовая
Четырехкомпонентная
Нейропротективная
Гипотензивная
Комбинация

винпоцетин 2,5 мг
зналаприл 5 мг
метопролол 25 мг
индапамид 0,75 мг



75 150 300
Клапитакс
Клопидогрел

УНИКАЛЬНЫЙ¹

ЭКВИВАЛЕНТНЫЙ²

ВЫГОДНЫЙ³

*Чтобы жить дольше
Защита от атеротромбоза
любой локализации*



Рег. ул. ЛП-002947

ЕСКО ФАРМА,
142717, Московская обл.,
Ленинский р-н, п.Развилка, квартал 1, вл. 9
тел. +7 495 980 95 15; WWW.ESKOPHARMA.RU


ESKO PHARMA

Реклама



- vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation // *Europace*. 2015. Vol. 17. № 10. P. 1467–1507.
16. *Gaubert M., Laine M., Richard T. et al.* Effect of ticagrelor-related dyspnea on compliance with therapy in acute coronary syndrome patients // *Int. J. Cardiol.* 2014. Vol. 173. № 1. P. 120–121.
 17. *Lopes R.D., Rao M., Simon D.N. et al.* Triple vs dual antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery disease // *Am. J. Med.* 2016. Vol. 129. № 6. P. 592–599.
 18. *Beitelshees A.L., Voora D., Lewis J.P.* Personalized antiplatelet and anticoagulation therapy: applications and significance of pharmacogenomics // *Pharmgenomics Pers. Med.* 2015. Vol. 8. P. 43–61.
 19. *Mega J.L., Simon T.* Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments // *Lancet*. 2015. Vol. 386. № 9990. P. 281–291.
 20. *Sarafoff N., Martischign A., Wealer J. et al.* Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 61. № 20. P. 2060–2066.
 21. *Lip G.Y., Windecker S., Huber K. et al.* Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) // *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35. № 45. P. 3155–3179.
 22. *Lamberts M., Olesen J.B., Ruwald M.H. et al.* Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study // *Circulation*. 2012. Vol. 126. № 10. P. 1185–1193.
 23. *De Vecchis R., Cantatrione C., Mazzei D.* Clinical relevance of anticoagulation and dual antiplatelet therapy to the outcomes of patients with atrial fibrillation and recent percutaneous coronary intervention with stent // *J. Clin. Med. Res.* 2016. Vol. 8. № 2. P. 153–161.
 24. *Liu J., Fan M., Zhao J. et al.* Efficacy and safety of antithrombotic regimens after coronary intervention in patients on oral anticoagulation: Traditional and Bayesian meta-analysis of clinical trials // *Int. J. Cardiol.* 2016. Vol. 205. P. 89–96.
 25. *Verheugt F.W.* Triple therapy for percutaneous coronary intervention in atrial fibrillation: standard of care, or a nightmare soon to end? // *J. Thromb. Haemost.* 2015. Vol. 13. Suppl. 1. P. S332–S3355.
 26. *Pisters R., Lane D.A., Nieuwlaat R. et al.* A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey // *Chest*. 2010. Vol. 138. № 5. P. 1093–1100.
 27. *Rubboli A.* The risk of bleeding of triple therapy with vitamin K-antagonists, aspirin and clopidogrel after coronary stent implantation: facts and questions // *J. Geriatr. Cardiol.* 2011. Vol. 8. № 4. P. 207–214.
 28. *Tantry U.S., Bonello L., Aradi D. et al.* Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 62. № 24. P. 2261–2273.
 29. *Halvorsen S., Storey R.F., Rocca B. et al.* Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis // *Eur. Heart J.* 2016.
 30. *Faxon D.P., Eikelboom J.W., Berger P.B. et al.* Consensus document: antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing coronary stenting. A North-American perspective // *Thromb. Haemost.* 2011. Vol. 106. № 4. P. 572–584.
 31. *Dewilde W.J., Oirbans T., Verheugt F.W. et al.* Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial // *Lancet*. 2013. Vol. 381. № 9872. P. 1107–1115.
 32. *Lamberts M., Gislason G.H., Olesen J.B. et al.* Oral anticoagulation and antiplatelets in atrial fibrillation patients after myocardial infarction and coronary intervention // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 62. № 11. P. 981–989.
 33. *Collet J.P., Aout M., Alantar A. et al.* Real-life management of dual antiplatelet therapy interruption: the REGINA survey // *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2009. Vol. 102. № 10. P. 697–710.
 34. *Mehran R., Baber U., Steg P.G. et al.* Cessation of dual antiplatelet treatment and cardiac events after percutaneous coronary intervention (PARIS): 2 year results from a prospective observational study // *Lancet*. 2013. Vol. 382. № 9906. P. 1714–1722.

Selection of Optimal Anti-Thrombotic Therapy in Patients with Acute Coronary Syndrome and Atrial Fibrillation: Opportunities of Clopidogrel

M.Yu. Gilyarov^{1,2}, Ye.V. Konstantinova^{1,3}

¹ City Clinical Hospital № 1 named after N.I. Pirogov

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

Contact person: Mikhail Yuryevich Gilyarov, gilarov@gmail.com

Optimally tailored anti-thrombotic therapy during acute coronary syndrome is able to lower a risk of repeated atherothrombotic episodes, ensure prevention of cardioembolic events at the minimum bleeding risk. At present, clopidogrel combined with low dose acetylsalicylic acid (75–100 mg/day) is the only possible and optimal choice of dual antiplatelet therapy as a part of a triple anti-thrombotic therapy.

Key words: anti-thrombotic therapy, acute coronary syndrome, atrial fibrillation, bleeding risk, acetylsalicylic acid, clopidogrel



РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

11 -13 ОКТЯБРЯ | МОСКВА | ВДНХ | ПАВИЛЬОН 75

III Российский конгресс лабораторной медицины –
междисциплинарная площадка для общения
медицинского сообщества

8000 СЛУШАТЕЛЕЙ

БОЛЕЕ 200 ДОКЛАДЧИКОВ
российских и иностранных

БОЛЕЕ 150 КОМПАНИЙ-УЧАСТНИКОВ –
ведущих российских и зарубежных производителей и
поставщиков лабораторного оборудования и расходных
материалов

50 НАУЧНЫХ СЕКЦИЙ

КОНФЕРЕНЦИИ:

- «День сепсиса»;
- «Клиническая и санитарная микробиология»;
- «Бактериофаги для дезинфекции»;
- «Клиническая цитология»;
- «Лабораторная диагностика в эндокринологии»;
- «Гемостаз: вчера, сегодня, завтра»;
- «Лабораторная служба в условиях реформирования».

ШКОЛА ПО ПРЕАНАЛИТИКЕ ДЛЯ СМП

II МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«Аутоиммунные и иммунодефицитные заболевания»

III МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА «ЛАБОРАТОРНЫЙ ГОРОД»:

«Выставка достижений лабораторного хозяйства (ВДЛХ)»

ПОСТЕРНАЯ ЗОНА

ДЕНЬ КИТАЯ:

Секция «РОССИЯ – КИТАЙ: обмен опытом
организации лабораторного обследования» и культурная
программа «Китай – родина чая, цирка и пороха».

ПРЕМИЯ В ОБЛАСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ ИМ. В.В. МЕНЬШИКОВА

ГАЛЕРЕЯ ART LAB – специальные арт-зоны (музей, художественные выставки).

ФОТОВЫСТАВКА по номинациям: «Лабораторный город и его жители»,
«Китай глазами российских лабораторных работников», сэлфи.

МУЗЫКА И ИСКУССТВО – «Джаз в городе»

КОНКУРС ДЛЯ ЖУРНАЛИСТОВ «СПЕКТР»

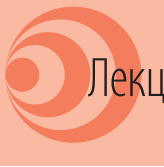


ОРГКОМИТЕТ КОНГРЕССА

Тел.: +7 (499) 348-21-06, +7 (968) 086-95-53.

congress@fedlab.ru

www.congress.fedlab.ru



Проблемы коморбидного пациента: как выбрать правильный статин

В.Н. Шишкова¹, Л.А. Капустина²

Адрес для переписки: Вероника Николаевна Шишкова, veronika-1306@mail.ru

В статье рассматривается патогенетическая взаимосвязь развития метаболических нарушений и наиболее распространенных сосудистых заболеваний, а также дается оценка возможности раннего скрининга данных состояний. Обсуждаются преимущества питавастатина.

Ключевые слова: коморбидность, сердечно-сосудистые заболевания, инсулинорезистентность, сахарный диабет, предиабет, статины, питавастатин

Сердечно-сосудистые (ССЗ) и цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), представленные в официальной международной статистике как болезни системы кровообращения, являются ведущими причинами смертности населения практически во всех странах мира, в частности в России, – 55% летальных исходов от всех причин как среди мужчин, так и среди женщин [1]. Единство патофизиологических процессов, приводящих к развитию и прогрессированию ССЗ и ЦВЗ, подтверждается общими для них факторами риска – артериальной гипертензией (АГ), атерогенной дислипидемией, гипергликемией, сахарным диабетом (СД), ожирением, особенно абдоминального типа, метаболическим синдромом (МС), инсулинорезистентностью (ИР), хронической болезнью почек (ХБП), а также курением и гиподинамией.

Многие из названных факторов риска являются самостоятельными заболеваниями, приводящими к развитию сосуществующих с ними болезней или ухудшению их прогноза. Такая клиническая картина взаимодействия нескольких патологий у одного больного хорошо известна всем врачам. Сегодня только одно заболевание у пациента, особенно среднего и пожилого возраста, – явление достаточно редкое.

Термин «коморбидность» (от лат. *co* – вместе, *morbus* – болезнь) предложил в 1970 г. А. Feinstein – врач, исследователь и эпидемиолог, оказавший большое влияние на технику проведения клинических исследований, особенно в области клинической эпидемиологии. Он вкладывал в этот термин идею о наличии дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно помимо

текущего заболевания и всегда отличается от него [2]. Однако принципиальное уточнение в термин коморбидности внесли Н.С. Kraemer и М. Akker, определив ее как сочетание у одного больного нескольких хронических заболеваний. Они же предложили первую классификацию коморбидности [3, 4]. Согласно данным этих авторов, факторами, влияющими на развитие коморбидности, могут быть хроническая инфекция, воспаление, инволютивные и системные метаболические изменения, ятрогения, социальный статус, экологическая обстановка и генетическая предрасположенность [5].

Количество больных с пятью и более сопутствующими заболеваниями увеличилось с 42% в 1988–1994 гг. до 58% в 2003–2008 гг. [6, 7]. Среди современных систем оценки коморбидности наиболее распространен индекс Charlson, предложенный в 1987 г. для определения отдаленного прогноза больных. Данный индекс, представляющий собой балльную систему оценки (от 0 до 40) наличия сопутствующих заболеваний, используется для прогноза летальности [8]. При его расчете суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также прибавляется 1 балл на каждые десять лет



жизни при превышении пациентом 40-летнего возраста (то есть 50 лет – 1 балл, 60 лет – 2 балла и т.д.) (табл. 1 и 2). Рассмотрим наиболее распространенные варианты коморбидности.

Варианты коморбидности, распространенные в клинической практике терапевта

Артериальная гипертензия – одна из актуальных проблем современной терапии, кардиологии и неврологии. Распространенность АГ в европейских странах, в том числе России, достигает 30–45% от общей популяции и резко возрастает по мере старения населения. АГ обычно не только сопровождает, но и является признанным ведущим фактором развития:

- ✓ ССЗ: инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и др.;
- ✓ ЦВЗ: хронической ишемии головного мозга, гипертонической энцефалопатии, ишемического или геморрагического инсульта, транзиторной ишемической атаки;
- ✓ почечных заболеваний: хронической болезни почек и терминальной почечной недостаточности.

АГ является самым частым компонентом коморбидности в практике любого врача. В терапевтической практике АГ имеет место в 90% случаев всех возможных сочетаний заболеваний [9]. Наиболее распространенный вариант – АГ с атеросклерозом или дислипидемией.

Атеросклероз – заболевание, поражающее артерии эластического типа. Это динамичный процесс, для которого характерно как прогрессирование, так и регрессирование изменений в стенке артерии. Однако без лечения с течением времени атеросклероз прогрессирует, приводя в конечном итоге к появлению клинических проявлений заболевания. Основным осложнением атеросклероза коронарных артерий считается ИБС, клинически проявляющаяся сте-

нокардией, ИМ и кардиосклерозом, приводящим к прогрессирующей сердечной недостаточности. Поражение магистральных артерий головного мозга проявляется симптомами церебральной хронической ишемии с последующим развитием атеросклеротической энцефалопатии и инсульта. Атеросклероз артерий нижних конечностей сопровождается клинической картиной перемежающейся хромоты и последующей критической ишемии. В отсутствие соответствующего лечения заболевание прогрессирует и может завершиться развитием гангрены нижних конечностей [8, 9].

ХБП – наднурологическое понятие, объединяющее всех пациентов с сохраняющимися в течение трех и более месяцев признаками повреждения почек и/или их функции. Концепция ХБП, сформулированная в 2002 г. экспертами Национального почечного фонда США, к настоящему времени получила признание международного медицинского сообщества, а в 2007 г. была введена в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра и заменила устаревший термин «хроническая почечная недостаточность» [10]. Снижение скорости клубочковой фильтрации в процессе формирования ХБП рассматривается в качестве маркера неблагоприятного прогноза распространенных в популяции заболеваний, прежде всего ССЗ, что соответствует признанной концепции пяти типов кардиоренальных взаимоотношений [11–13]. По данным различных популяционных регистров и исследований, распространенность почечной патологии составляет 10–13%. В группах риска она достигает 20%.

ССЗ и ХБП имеют общие традиционные факторы риска – ожирение, дислипидемию, МС, СД и др. При этом численность популяции пациентов с почечными нарушениями в настоящее время возрастает в основном за счет вторичного повреждения почек в рамках ССЗ: АГ, атеросклероза, ИБС, ХСН и фибрилляции предсердий (ФП) [14].

Таблица 1. Индекс коморбидности Charlson

| Балл | Болезнь |
|------|--|
| 1 | Инфаркт миокарда Застойная сердечная недостаточность Болезнь периферических артерий Цереброваскулярное заболевание Деменция Хроническое заболевание легких Болезнь соединительной ткани Язвенная болезнь Легкое поражение печени Сахарный диабет без осложнений |
| 2 | Гемиплегия Умеренная или тяжелая болезнь почек Диабет с поражением органов Злокачественная опухоль без метастазов Лейкемия Лимфомы |
| 3 | Умеренное или тяжелое поражение печени |
| 4 | Метастазирующие злокачественные опухоли СПИД (болезнь, а не только вирус) |

Примечание. Добавляется по 1 баллу за каждые десять лет жизни после 40 (40–49 лет – 1 балл, 50–59 – 2 балла и т.д.).

Еще одно заболевание, входящее в самые частые коморбидные ассоциации, – СД. Действительно, сегодня СД приобрел максимальную распространенность. К 2030 г., по данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), число больных с данной патологией в мире возрастет до 552 млн, свыше 90% составят больные СД 2-го типа [15]. Согласно данным, озвученным на съезде Международной федерации диабета, в России в 2011 г. насчитывалось 12,5 млн пациентов с СД 2-го типа (почти 10% населения страны). Сегодня СД 2-го типа рассматривают как эквивалент присутствия у пациента клинически выраженного ССЗ. Собственно ССЗ встречаются у пациентов с СД 2-го типа

Таблица 2. Десятилетняя выживаемость в зависимости от суммы баллов

| Сумма баллов | Десятилетняя выживаемость, % |
|--------------|------------------------------|
| 1 | 99 |
| 2 | 96 |
| 3 | 90 |
| 4 | 77 |
| 5 | 53 |
| 6 | 21 |



Таблица 3. Скрининговые тесты: глюкоза плазмы натощак или пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы

| Возраст начала скрининга | Группы, в которых проводится скрининг | Частота обследования |
|--------------------------|---|--|
| Любой возраст | С ИМТ > 25 кг/м ² + один из факторов риска | При нормальном результате один раз в три года Лица с предиабетом – один раз в год |
| Старше 45 лет | С нормальной массой тела в отсутствие факторов риска | При нормальном результате один раз в три года |

в 2–5 раз чаще, чем у лиц без СД. При этом высок риск развития таких состояний, как ИБС, ИМ, АГ, инсульт. В структуре коморбидности у пациентов с СД на долю АГ приходится 80%, на долю атеросклероза – 70%, диастолической дисфункции миокарда – 50–75%, ХСН – 12–22%.

Смертность от ИМ среди больных СД в 1,5–2 раза выше, чем среди лиц, не страдающих этим заболеванием, как в острой стадии ИМ, так и при продолжительном наблюдении. Внезапная сердечная смерть пациентов с СД 2-го типа в структуре сердечно-сосудистой смертности составляет 50%. Центральное место занимает аритмогенный характер внезапной смерти [16]. Дополнительной проблемой при СД является вопрос компенсации гликемии, связанной с риском резко развивающихся гипогликемических состояний. Как известно, индекс гипогликемии возрастает в том случае, если длительность СД превышает шесть лет. При этом у пациентов

выраженные гипогликемии ассоциированы с высоким риском внезапной сердечно-сосудистой смерти, развитием ИМ, инсульта, деменции [17].

Исходя из современных представлений, нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) и нарушенная гликемия натощак (НГН) – состояния, способные прогрессировать с развитием СД 2-го типа. В 1990-х гг. эксперты ВОЗ предложили использовать новый термин – «предиабет», объединяющий НТГ и НГН. Сегодня в мире около 314 млн человек имеют предиабет, через 20 лет их число увеличится в 1,5 раза и составит около 500 млн человек. Именно они пополнят многомиллионную армию больных СД 2-го типа уже в ближайшем будущем [15].

Установлено, что частота развития СД у пациентов с НТГ и НГН примерно одинакова. НТГ более распространенное состояние по сравнению с НГН, и с ним связано большинство новых случаев СД. По данным эпидемиологи-

ческих исследований, в группе пациентов с предиабетом переход в СД 2-го типа зависит от возраста, расовой принадлежности, степени ожирения и в среднем составляет 5% в год (от 3,6 до 8,7%). При пятилетнем наблюдении за такими пациентами СД 2-го типа разовьется в 35–40% случаев, а при сочетании НТГ и НГН – в 65% [17].

Кроме того, известно, что СД 2-го типа и гипергликемия без СД (предиабет) являются независимыми факторами риска быстрого развития системного атеросклероза с поражением сосудов различной локализации, в том числе мозговых. Не случайно изучению особенностей течения предиабета, его ранней диагностике и возможности первичной и вторичной профилактики придается особое значение. Врачу любой специальности, особенно терапевту, рекомендуется выявлять факторы риска развития СД 2-го типа и проводить скрининг (табл. 3), поскольку рано выявленный предиабет и адекватные профилактические меры могут изменить судьбу пациента.

Как видно из табл. 3, главным фактором развития СД 2-го типа является наличие избыточного веса, особенно при отложении жира в абдоминальной области, что характерно для МС. Таким образом, вариантом раннего скрининга на коморбидность будет выявление МС. Клиническая значимость различных видов патологии, объединенных в рамки синдрома, заключается в том, что их сочетание в значительной степени ускоряет развитие и прогрессирование заболеваний, связанных с атеросклерозом, – СД 2-го типа, ИБС, инсульта, ИМ, ХСН. В современном обществе эти заболевания имеют не только медицинское, но и социальное значение. Почему подобные состояния так тесно связаны друг с другом? Ответ – в единстве патогенеза и состояния, которое инициирует и постоянно поддерживает развитие патологических состояний, – инсулинорезистентности.

NB

Факторы риска развития СД 2-го типа

- Возраст ≥ 45 лет
- Избыточная масса тела и ожирение (ИМТ ≥ 25 кг/м²)
- Семейный анамнез СД (родители, сестры, братья с СД 2-го типа)
- Привычно низкая физическая активность
- Нарушенная гликемия натощак или нарушенная толерантность к глюкозе в анамнезе
- Гестационный СД или рождение крупного плода в анамнезе
- Артериальная гипертензия (АД ≥ 140/190 мм рт. ст.)
- Уровень ХС ЛПВП ≤ 0,9 ммоль/л и/или уровень триглицеридов ≥ 2,82 ммоль/л
- Синдром поликистозных яичников
- Наличие сердечно-сосудистых заболеваний



Инсулинорезистентность – звено патогенеза атеросклероза, артериальной гипертензии и сахарного диабета

Исходя из современных представлений, ключевым звеном патогенеза МС являются первичная ИР и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ).

ИР – нарушение опосредованной инсулином утилизации глюкозы клетками. Это состояние сопровождается целый ряд физиологических и патологических процессов. Физиологическая ИР выявляется в пубертатном периоде, при беременности, в климактерическом периоде, во время ночного сна, после приема богатой жиром пищи.

Метаболическая ИР характерна для МС, СД 2-го типа, декомпенсированного СД 1-го типа, диабетического кетоацидоза, ожирения, выраженной недостаточности питания, гиперурикемии, а также гипогликемии, индуцированной инсулином и злоупотреблением алкоголем. Эндокринная ИР отмечается при гипотиреозе, синдроме Кушинга, акромегалии, феохромоцитоме.

Неэндокринная ИР типична для гипертонической болезни, хронической почечной недостаточности, цирроза печени, сердечной недостаточности, ревматоидного артрита, черного акантоза, митохондрической дистрофии, травм, ожогов, сепсиса, состояния после хирургических вмешательств, раковой кахексии [18].

Наибольшее клиническое значение при ИР имеет потеря мышечной, жировой и печеночной тканями чувствительности к инсулину. Предполагают, что причиной ускоренного атерогенеза и высокой летальности от ИБС и инсультов у больных СД 2-го типа также могут быть ИР и сопутствующая ей ГИ. У пациентов с ИР имеют место различные генетические дефекты компонентов процесса обмена глюкозы, липидов и инсулина. Генетическая предрасположенность к ИР может не реализоваться и не проявиться клинически (в виде МС и/или СД 2-го типа) в отсутствие

необходимых для этого внешних факторов: избыточного калорийного питания (особенно жирной пищи) и низкой физической активности. Такие факторы сами по себе способствуют увеличению абдоминального ожирения, накоплению свободных жирных кислот (СЖК) и, следовательно, усилению имеющейся ИР.

Развивающаяся при ИР компенсаторная ГИ, с одной стороны, позволяет вначале поддерживать углеводный обмен в норме, с другой – способствует развитию метаболических, гемодинамических и органных нарушений, приводящих в конечном итоге к развитию ССЗ и СД 2-го типа [19].

ИР мышечной ткани проявляется в снижении поступления глюкозы из крови в миоциты и ее утилизации в мышечных тканях, ИР жировой ткани – в резистентности к антилипидическому действию инсулина, приводящему к накоплению СЖК и глицерина. СЖК поступают в печень, где становятся основным источником формирования атерогенных липопротеинов очень низкой плотности. ИР ткани печени характеризуется снижением синтеза гликогена и активацией процессов распада гликогена до глюкозы (гликогенолиз) и синтеза глюкозы *de novo* из аминокислот, лактата, пирувата, глицерина (глюконеогенез), в результате чего кислота из печени поступает в кровоток.

В целом ИР – эволюционно закрепленный механизм выживания в неблагоприятных условиях. Когда периоды изобилия чередовались с периодами голода, ИР обеспечивала накопление энергии в виде отложений жира, запасов которого хватало для того, чтобы пережить голод. В современных условиях в странах с высоким экономическим развитием, постоянным изобилием и склонностью к малоподвижному образу жизни сохранившиеся в генетической памяти механизмы ИР продолжают работать на накопление энергии. Как следствие – развитие абдоминального ожирения, дислипидемии, раннего атеросклероза, АГ и СД 2-го типа [20].

К настоящему времени опубликованы результаты более десяти клинических исследований с участием не менее 15 000 пациентов. Полученные данные позволяют утверждать, что ИР и сопутствующая ей ГИ – факторы риска ускоренного атерогенеза и высокой летальности от ИБС. Кроме того, достаточно клинических доказательств того, что ГИ является независимым фактором риска ИБС у лиц без СД 2-го типа [21]. В последние годы это подтверждено и у больных СД 2-го типа. Приведенные данные экспериментально обоснованы. Работы R. Stout свидетельствуют о том, что инсулин оказывает прямое атерогенное действие на стенки сосудов, вызывая пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, синтез липидов в них, пролиферацию фибробластов. Таким образом, ИР и ГИ вносят весомый вклад в прогрессирование атеросклероза как у лиц без СД, так и у больных СД 2-го типа [22].

ИР играет существенную роль в развитии АГ. Взаимосвязь гиперинсулинемии (маркера ИР) и эссенциальной АГ настолько прочна, что при высокой концентрации инсулина плазмы можно прогнозировать в скором времени развитие АГ. Причем эта связь прослеживается как у пациентов с ожирением, так и у лиц с нормальной массой тела. Существует несколько механизмов, объясняющих повышение артериального давления (АД) при ГИ.

Инсулин способствует активации симпатической нервной системы (СНС), повышению АД при ГИ, реабсорбции Na и воды в почечных канальцах, внутриклеточному накоплению Na и Са. Инсулин как митогенный фактор активирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к утолщению их стенок. Механизм влияния инсулина на СНС до конца не изучен. Предполагают, что инсулин активирует СНС за счет прямого воздействия на центральную нервную систему, проникая через гематоэнцефалический барьер в перивентрикулярную область гипоталамуса, где, связываясь со своими рецеп-



торами на поверхности нейронов, блокирует активность парасимпатической нервной системы. G.M. Reaven, основоположник концепции синдрома ИР, предположил, что причиной гиперактивации СНС в условиях гипергликемии может быть повышенный метаболизм глюкозы в ядрах гипоталамуса, что тормозит передачу блокирующих импульсов на симпатические центры продолговатого мозга.

Стимуляция СНС при ГИ сопровождается увеличением сердечного выброса, повышением общего периферического сосудистого сопротивления, что неизбежно приводит к повышению АД. Одновременное снижение активности парасимпатической системы, вызванное ГИ, увеличивает частоту сердечных сокращений. Повышение реабсорбции Na и воды происходит также под влиянием ГИ. Инсулин оказывает прямое воздействие на проксимальные канальцы нефронов, повышая реабсорбцию Na и жидкости. Помимо антинатрийуреза инсулин вызывает антикалийурез и антиурикозурию. В результате увеличивается объем циркулирующей жидкости, что приводит к повышению сердечного выброса [23]. Внутриклеточное накопление Na и Ca – эффект действия инсулина. Инсулин блокирует активность Na/K- и Ca/Mg/ATФазы клеточных мембран, что способствует увеличению внутриклеточного содержания Na и Ca. Вследствие накопления этих электролитов в стенках сосудов повышается чувствительность сосудистых рецепторов к действию сосудосуживающих факторов. Под влиянием инсулина происходит утолщение стенок сосудов. В норме инсулин, связываясь с рецепторами на поверхности клеток эндотелия, действует двояко. Первый путь – активация секреции оксида азота (NO) через субстраты инсулиновых рецепторов и фосфатидилинозитол-3-киназу. Этот механизм обеспечивает сосудорасширяющие и антиатерогенные свойства инсулина, участвует в инсулинзависимом транспорте

глюкозы в клетки. Второй путь – реализация митогенных свойств инсулина через каскад посредников, повышающих активность митоген-активированной протеинкиназы (МАРК), что завершается пролиферацией и миграцией гладкомышечных клеток, активацией синтеза сосудосуживающего фактора эндотелина 1 и повышением АД. Оказалось, что в условиях ИР первый механизм не работает. Этот путь резистентен к действию инсулина, следовательно, молекула NO не синтезируется. В то же время второй механизм сохраняет высокую активность. Поэтому ГИ, развивающаяся вследствие ИР (при МС, СД 2-го типа, висцеральном ожирении), не только не снижает АД, а, напротив, оказывает прогипертензивное и атерогенное действие.

Существует взаимосвязь между активностью ренин-ангиотензиновой системы (РАС), уровнем АД и чувствительностью тканей к инсулину. Известно, что гиперактивность РАС стойко поддерживает высокое АД. Однако совсем недавно, в экспериментальных условиях, получены убедительные данные о том, что ангиотензин II (АТ II) дозозависимо ингибирует пострецепторную сигнальную систему инсулина, реализующую транспорт глюкозы в клетки и продукцию NO [24]. Одновременно АТ II стимулирует МАРК, задействованную в осуществлении митогенной и пролиферативной активности инсулина.

Таким образом, гиперактивность РАС и АТ II вызывает резистентность тканей к антиатерогенному и гипотензивному действию инсулина, что приводит к развитию АГ, прогрессированию ССЗ, а также блокирует транспорт глюкозы в клетки, что способствует развитию предиабета, который затем может прогрессировать в СД 2-го типа.

Адипонектин: механизмы защиты

В последние годы были получены доказательства, что адипонектин (АДН) также играет значитель-

ную роль в патогенезе АГ, атеросклероза и СД 2-го типа.

АДН представляет собой выделенный из адипоцитов коллагеноподобный белок, продуцируемый исключительно жировой тканью. АДН является ключевой молекулой, препятствующей развитию МС из-за наличия антиатерогенных и инсулиномиметических свойств и его влияния на окисление липидов. АДН повышает чувствительность тканей к инсулину и обладает противовоспалительным и антиатерогенным свойствами. Высвобождаясь в системную циркуляцию, он накапливается в сосудистой стенке в ответ на повреждение эндотелия и участвует в антиатерогенном процессе путем подавления связывания моноцитов с клетками эндотелия и снижения экспрессии молекул адгезии [25]. Показано, что концентрации АДН в плазме снижены у тучных пациентов, особенно у лиц с висцеральным ожирением, пациентов с СД 2-го типа и ИБС [25].

У больных АГ уровни АДН в плазме ниже, чем у нормотензивных пациентов. Гипоадипонектинемия, так же как и ГИ, является независимым предиктором развития АГ, а уровни АДН в плазме обратно коррелируют с уровнем АД. В экспериментальных исследованиях показано, что у мышей с отсутствием или низкими уровнями АДН при кормлении пищей с высоким содержанием жиров, сахарозы и соли развиваются ожирение, ИР и АГ. При этом восполнение АДН сопровождается нормализацией АД. Такое действие АДН связано с его влиянием на эндотелиальную функцию, СНС и ренин-ангиотензин-альдостероновую систему.

АДН участвует в разных клеточных механизмах антиатерогенной защиты, проявляет антиатерогенные свойства в сосудистой стенке, подавляя связывание моноцитов с клетками эндотелия путем ингибирования экспрессии молекул адгезии. АДН также уменьшает индуцированную факторами роста пролиферацию клеток гладкой мускулатуры сосудистой



стенки путем ингибирования процессинга МАРК.

Фактор некроза опухоли (ФНО) альфа, образующийся в жировой ткани, также может влиять на чувствительность периферических тканей к инсулину. Результаты исследования роли провоспалительных цитокинов позволили высказать предположение об определенной роли воспаления в патогенезе ИР. Считается, что хроническое субклиническое воспаление – это часть синдрома ИР, а цитокины – предикторы сосудистых осложнений диабета [26]. ФНО-альфа является цитокином, образование которого происходит как в иммунных, так и неиммунных клетках, включая эндотелиоциты, фибробласты и адипоциты. Установлено, что высвобождение ФНО-альфа из клеток жировой ткани аналогично его высвобождению из моноцитов или макрофагов [26]. Повышение синтеза ФНО-альфа в адипоцитах животных и при ожирении у человека сопровождается повышением степени выраженности ИР. Это позволяет считать, что данный цитокин – один из ключевых медиаторов развития ИР. Гипоадипонектинемия и повышенный уровень ФНО-альфа, также связанный с висцеральным ожирением, могут быть основными факторами развития сосудистых нарушений, метаболических расстройств, включая ИР и ГИ, которые входят в состав МС [25–27]. Эти данные свидетельствуют о том, что гипоадипонектинемия – ключевой фактор МС.

Таким образом, АДН является важнейшим адипокином с выраженным кардиопротективным действием. Повышение концентрации АДН в крови больных АГ, МС, атеросклерозом, ИБС, СД 2-го типа может существенно снижать риск развития осложнений у названных больных. Повышение же концентрации АДН в крови у лиц с факторами риска указанных заболеваний может рассматриваться как один из важнейших методов их профилактики. Сложность состоит

в том, что уровень АДН в плазме крови у здорового человека должен быть достаточно высоким, а поддерживать высокий уровень путем прямого введения при его недостаточной продукции в организме на сегодняшний день достаточно сложно. Кроме того, показано, что наиболее активна высокомолекулярная форма АДН, недостаток которой обнаруживается при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Поэтому наиболее перспективным направлением исследований представляется поиск активаторов синтеза эндогенного АДН.

Новые возможности в коррекции метаболических нарушений, ИР и гипоадипонектинемии

Статины широко применяются в лечении ССЗ и ЦВЗ, поскольку они улучшают липидный профиль, а также снижают риск возникновения ИБС и инсульта. За последние 15 лет в связи с увеличением числа коморбидных пациентов общий профиль риска применения статинов существенно изменился и усложнился. Сопутствующие дислипидемии состояния – АГ, МС, ХБП и, конечно, СД – имеют взаимное усиливающее влияние на прогноз, но их лечение связано с определенным риском ухудшения метаболических показателей. Поскольку СД рассматривается в качестве эквивалента ИБС, вопрос о частоте и риске развития СД на фоне терапии статинами имеет значение для клинической практики. Подавляющее большинство руководств по ведению пациентов с СД содержат рекомендации, обосновывающие необходимость назначения статинов, снижающих уровень холестерина с целью уменьшения риска развития ССЗ. Между тем результаты клинических исследований и их метаанализов, проведенных в последнее время, свидетельствуют о том, что терапия статинами сопровождается достоверным увеличением частоты случаев впервые выявленного СД. Причем частота варьируется от 9 до 18% [28]. При этом риск СД, связанный с использова-

Идеальный статин для пациента, применяющего несколько лекарственных средств, должен обладать обоснованными клиническими показаниями, высокой эффективностью при минимальной дозе, влиянием на весь профиль липидов, низкой способностью к взаимодействию с другими препаратами, дополнительными клинически значимыми свойствами

нием статинов, может зависеть от дозы препарата, исходного статуса по СД (наличие МС, ожирения и т.д.) и химической природы статинов [29].

Риск развития СД на фоне приема ловастатина, симвастатина, аторвастатина и розувастатина был показан в крупных клинических исследованиях, результаты которых подвергались многократному анализу [28, 29]. Механизм влияния статинов на развитие СД описывает возможный негативный эффект как на секрецию инсулина бета-клетками, так и на чувствительность к нему периферических тканей, то есть через усиление патологической ИР [30]. Появление в клинической практике нового статина – питавастатина впервые прервало печальную статистику негативных побочных метаболических эффектов среди всего класса. Результаты исследований применения питавастатина у пациентов с СД показали отсутствие негативного влияния на контроль уровня глюкозы в крови, в то время как под воздействием других статинов гликемический контроль ухудшался [31]. К тому же у больных СД, получавших питавастатин, существенно увеличилось содержание АДН по сравнению с исходным – $2,81 \pm 0,95$ мкг/мл, через три месяца – до $3,84 \pm 0,84$ мкг/мл, через шесть месяцев – до $4,61 \pm 1,15$ мкг/мл ($p < 0,001$). Питавастатин не только снижает уровень общего хо-



Питавастатин считается статином с самым низким потенциалом взаимодействия с другими препаратами. Он не оказывает клинически значимого влияния на многие препараты, назначаемые пациентам. Благодаря низкому потенциалу взаимодействия побочные реакции на фоне применения питавастатина возникают реже, чем при использовании других статинов

лестерина (ХС) и ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), но и влияет на уровень АДН, предотвращая прогрессирование атеросклероза у пациентов с гиперлипидемией и сопутствующим СД [32].

Новый статин – новые возможности

Согласно последним данным клинических наблюдений, количество применяемых пациентами препаратов с возрастом увеличивается. Больные вынуждены применять по пять-шесть препаратов разных групп [33].

В исследовании были включены 126 000 участников программы здравоохранения TRICARE Министерства обороны США в возрасте старше 65 лет. Женщины применяли достоверно больше препаратов, чем мужчины ($p < 0,001$). Пациентам пожилого возраста чаще выписывали препараты по поводу ССЗ. Больные, которым назначали сердечно-сосудистые средства, в целом применяли больше препаратов. Как и ожидалось, при увеличении количества препаратов имело место линейное повышение риска взаимодействия между ними. Следовательно, при выборе лекарственных средств для пациентов, которым показано комплексное лечение, необходимо учитывать вероятность взаимодействия между препаратами. В связи с этим препараты, отличающиеся

низкой способностью к взаимодействию, должны стать средством выбора.

Учитывая, что гиполипидемическая терапия обычно является постоянным компонентом терапии и профилактики ССЗ, необходимо помнить, что идеальный статин для коморбидных пациентов или пациентов с высоким риском развития СД должен обладать свойствами, позволяющими одновременно улучшать профиль липидов и снижать общий риск ССЗ, не увеличивая при этом риск СД. С точки зрения безопасности идеальный гиполипидемический препарат также должен характеризоваться низким уровнем взаимодействия с другими лекарственными средствами, что особенно важно для коморбидных пациентов, которым показано комплексное лечение. Основные категории больных, которым назначают комплексное лечение:

- пациенты пожилого возраста (13–15% населения, потребители 30% всех назначаемых лекарственных средств);
- пациенты, страдающие ССЗ (ИБС, застойная сердечная недостаточность и др.);
- пациенты, у которых диагностированы сопутствующие заболевания, кроме ССЗ (например, хронические обструктивные заболевания легких);
- пациенты с СД;
- пациенты с множественными факторами риска;
- пациенты, занимающиеся самолечением (использующие препараты, отпускаемые без рецепта).

Подбирая идеальный статин пациенту, применяющему несколько лекарственных средств, врач должен учитывать ряд ключевых факторов:

- ✓ обоснованные клинические показания;
- ✓ высокую эффективность при минимальной дозе;
- ✓ влияние на весь профиль липидов;
- ✓ низкую способность к взаимодействию с другими препаратами;

✓ дополнительные клинически значимые свойства.

Питавастатин обладает всеми перечисленными характеристиками. Способность питавастатина снижать уровень ХС ЛПНП в крови общепризнана [34]. По данным систематического обзора и метаанализа, в которых сравнивали эффективность шести статинов, все препараты продемонстрировали терапевтическую эффективность в сопоставимых дозах [35]. Эффективность питавастатина зависит от дозы. При введении 2 или 4 мг питавастатина уровень ХС ЛПНП снижается более чем на 40% [34]. Действие питавастатина сопоставимо с таковым аторвастатина и розувастатина. Влияние препарата отмечается у значительной части пациентов, при этом уровень ХС ЛПНП в крови достигает целевого значения [36].

С клинической точки зрения сопоставимость эффективности питавастатина и аторвастатина, а также розувастатина представляет интерес при их назначении коморбидным пациентам. Для пациентов, которым проводят комплексное лечение, низкая способность к взаимодействию с другими лекарственными средствами является одним из важнейших свойств идеального статина. С учетом благоприятного метаболического профиля питавастатина, в частности отсутствия взаимодействия с цитохромом P450 3A4, низкая способность препарата к взаимодействию с другими лекарственными средствами общепризнана [34]. Действительно, питавастатин можно считать статином с самым низким потенциалом взаимодействия с другими препаратами. Более того, питавастатин не оказывает клинически значимого влияния на многие препараты, которые назначают пациентам [37]. Благодаря низкому потенциалу взаимодействия при использовании питавастатина побочные реакции возникают реже, чем при применении других статинов [32–37].

Безопасность питавастатина дополнительно подтверждена в ис-

**ДОСТИГАТЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ,
ОБХОДЯ ПРЕПЯТСТВИЯ**



Ливазо¹⁻⁸:

- ✓ эффективное снижение ЛПНП-ХС и низкий риск межлекарственных взаимодействий
- ✓ хорошая переносимость и низкое число НЯ*

* НЯ - нежелательные явления

1. Budinski D et al. Clin Lipidol. 2009;4(3):291-302. 2. Stender S et al. Eur J Prev Cardiol. 2013;20(1):40-53. 3. Teramoto T et al. Jpn Pharmacol Ther. 2011; 39(9):789-803. 4. Kishida K et al. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets. 2012;12(1):28-34. 5. Maruyama T et al. Circ J. 2011;75(8):1951-9. 6. Borghi C, Cicero AFG. Clin Lipidol. 2012;7(suppl.1):11-16. 7. Morgan RE et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2012; 60(2):158-164. 8. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ливазо, РУ ЛП-002855, от 09.02.2015

Краткая инструкция по применению Ливазо

Ливазо, МНН: питавастатин. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: активное вещество: питавастатин кальция, эквивалентно питавастатину 1 мг, 2 мг или 4 мг. **Показания к применению:** первичная гиперхолестеринемия, включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию (гиперлипидемия IIa типа по классификации Фредриксона) или смешанная гиперхолестеринемия (гиперлипидемия IIb типа по классификации Фредриксона), гипертриглицеридемия (гиперлипидемия III типа по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к питавастатину, вспомогательным компонентам препарата и другим ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы (статинов); тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или класс С по классификации Чайлд-Пью, заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы (ВГН)); непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; миопатия; одновременный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции у женщин детородного возраста; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). **С осторожностью:** при наличии риска развития миопатии/ рабдомиолиза - почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов, чрезмерное употребление алкоголя, возраст старше 70 лет, заболевания печени в анамнезе. **Побочное действие:** бессонница; головная боль; миалгия, артралгия; запор, диарея, диспепсия, тошнота. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. **Владелец регистрационного удостоверения:** Рекордати Ирландия Лтд, Рахинс Ист, Рингаскидди, Ко. Корк, Ирландия. **Производитель:** Пьер Фабр Медикамент Продакшн Плоадакка Проджифарм, Рю дю Лисе, 45500, Гиен, Франция. **Зарегистрировано** МЗ РФ, РУЛП-002855 от 09.02.2015. Более подробные сведения о препарате, особенностях применения, побочных действиях и др. - см. инструкцию по применению.

Организация, принимающая претензии:

ООО «Русфик», Россия 123610 г. Москва, Краснопресненская наб., д.12.
Телефон: +7 (495) 225-80-01; факс: +7 (495) 258-20-07, e-mail: info@rusfic.com



следовании его эффективности и безопасности LIVES, в котором участвовали свыше 19 000 пациентов. Продолжительность наблюдения составила два года. На фоне приема питавастатина в сочетании с другими лекарственными средствами, которые часто назначают пациентам по поводу ССЗ и/или СД, отмечалось уменьшение риска развития неблагоприятных реакций. В отсутствие питавастатина в схеме лечения риск нежелательных реакций увеличивался. При использовании питавастатина не зафиксировано значимого взаимодействия с другими препаратами [38].

Идеальный статин, который применяют в комплексном лечении, должен не только благоприятно влиять на весь профиль липидов,

но и обладать дополнительными (плейотропными) свойствами, имеющими значение с клинической точки зрения для конкретных групп пациентов (например, при почечной дисфункции, сердечной недостаточности и др.).

Результаты двухлетнего наблюдения (исследование LIVES) показали, что применение у пациентов с почечной дисфункцией питавастатина существенно ($p < 0,001$) увеличивало скорость клубочковой фильтрации по сравнению с исходной [39]. Аналогичный эффект отмечался у больных СД и почечной недостаточностью разной степени тяжести через 12 и 52 недели лечения с применением питавастатина [40]. Более того, на фоне применения 4 мг питавастатина наблюдалось улучшение функции почек, сравнимое с та-

ковым при использовании аторвастатина в дозах 20 или 40 мг. Важность этого наблюдения очевидна, если учесть, что аторвастатин сегодня предпочитают в качестве наиболее эффективного нефропротективного статина.

Таким образом, в отличие от других статинов питавастатин не увеличивает риск развития ИР и СД, не вступает в реакцию с цитохромом P450 3A4, вследствие чего вероятность взаимодействия препарата с другими достаточно мала. Питавастатин хорошо переносится и способствует улучшению функций сердечно-сосудистой системы и почек (снижению протеинурии и увеличению скорости клубочковой фильтрации), а также снижению риска ССЗ и контролю уровня липидов в крови. ☺

Литература

1. Заболеваемость населения России в 2007 году. Статистические материалы. М., 2008.
2. *Feinstein A.R.* The pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease // *J. Chronic. Dis.* 1970. Vol. 23. № 7. P. 455–468.
3. *Kraemer H.C.* Statistical issues in assessing comorbidity // *Stat. Med.* 1995. Vol. 14. № 8. P. 721–733.
4. *Van den Akker M., Buntinx F., Roos S., Knottnerus J.A.* Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of the literature // *Eur. J. Gen. Pract.* 1996. Vol. 2. № 2. P. 65–70.
5. *Fortin M., Lapointe L., Hudon C. et al.* Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review // *Health Qual. Life Outcomes.* 2004. Vol. 2. ID51.
6. *Boyd C.M., Darer J., Boulton C. et al.* Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance // *JAMA.* 2005. Vol. 294. № 6. P. 716–724.
7. *Caughey G.E., Vitry A., Gilbert A.L., Roughead E.E.* Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia // *BMC Public Health.* 2008. Vol. 8. ID221.
8. *Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R.* A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // *J. Chronic. Dis.* 1987. Vol. 40. № 5. P. 373–383.
9. *Кухарчук В.В.* Артериальная гипертония, нарушение липидного обмена и атеросклероз // Руководство по артериальной гипертонии / под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005. С. 289–299.
10. *Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al.* Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351. № 13. P. 1296–1305.
11. *Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д.* Кардиоренальный синдром (почечный фактор и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний) // *Клиническая фармакология и терапия.* 2002. Т. 11. № 3. С. 16–18.
12. *Мухин Н.А., Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. и др.* Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек // *Терапевтический архив.* 2004. Т. 76. № 6. С. 39–46.
13. *Мухин Н.А.* Снижение скорости клубочковой фильтрации – общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза // *Терапевтический архив.* 2007. Т. 79. № 6. С. 1–10.
14. *Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. et al.* 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 // *Hypertension.* 2003. Vol. 42. № 5. P. 1050–1065.
15. *Дедов И.И., Шестакова М.В.* Сахарный диабет. М.: МИА, 2005.
16. *Шишкова В.Н.* Особенности развития неврологических осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и метаболическим синдромом: возможность коррекции и профилактики // *Терапевтический архив.* 2015. Т. 87. № 1. С. 109–114.
17. *Mannino D.M., Buist A.S.* Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends // *Lancet.* 2007. Vol. 370. № 9589. P. 765–773.
18. *Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and Interna-



- tional Association for the Study of Obesity // *Circulation*. 2009. Vol. 120. № 16. P. 1640–1645.
19. *Rosenzweig J.L., Ferrannini E., Grundy S.M. et al.* Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93. № 10. P. 3671–3689.
 20. *DeFronzo R.A., Ferrannini E.* Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease // *Diabetes Care*. 1991. Vol. 14. № 3. P. 173–194.
 21. *Rosamond W.D., Chambless L.E., Heiss G. et al.* Twenty-two-year trends in incidence of myocardial infarction, coronary heart disease mortality, and case fatality in 4 US communities, 1987–2008 // *Circulation*. 2012. Vol. 125. № 15. P. 1848–1857.
 22. *McNeill A.M., Rosamond W.D., Girman C.J. et al.* The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study // *Diabetes Care*. 2005. Vol. 28. № 2. P. 385–390.
 23. *Brands M.W., Hall J.E., Van Vliet B.N. et al.* Obesity and hypertension: roles of hyperinsulinemia, sympathetic nervous system and intrarenal mechanisms // *J. Nutr.* 1995. Vol. 125. Suppl. 6. P. 1725S–1731S.
 24. *Nigro J., Osman N., Dart A.M., Little P.J.* Insulin resistance and atherosclerosis // *Endocr. Rev.* 2006. Vol. 27. № 3. P. 242–259.
 25. *Kadowaki T., Yamauchi T., Kubota N. et al.* Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome // *J. Clin. Invest.* 2006. Vol. 116. № 7. P. 1784–1792.
 26. *Bradley J.R.* TNF-mediated inflammatory disease // *J. Pathol.* 2008. Vol. 214. № 2. P. 149–160.
 27. *Шушкова В., Ременник А.* Уровень адипонектина у пациентов с метаболическим синдромом, перенесших ОНМК // *Врач*. 2012. № 4. С. 92–93.
 28. *Barylski M., Nikolic D., Banach M. et al.* Statins and new-onset diabetes // *Curr. Pharm. Des.* 2014. Vol. 20. № 22. P. 3657–3664.
 29. *Sattar N., Preiss D., Murray H.M. et al.* Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials // *Lancet*. 2010. Vol. 375. № 9716. P. 735–742.
 30. *Ishikawa M., Okajima F., Inoue N. et al.* Distinct effects of pravastatin, atorvastatin, and simvastatin on insulin secretion from a beta-cell line, MIN6 cells // *J. Atheroscler. Thromb.* 2006. Vol. 13. № 6. P. 329–335.
 31. *Yamakawa T., Takano T., Tanaka S. et al.* Influence of pitavastatin on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus // *J. Atheroscler. Thromb.* 2008. Vol. 15. № 5. P. 269–275.
 32. *Nomura S., Shouzu A., Omoto S. et al.* Correlation between adiponectin and reduction of cell adhesion molecules after pitavastatin treatment in hyperlipidemic patients with type 2 diabetes mellitus // *Thromb. Res.* 2008. Vol. 122. № 1. P. 39–45.
 33. *Linton A., Garber M., Fagan N.K., Peterson M.R.* Examination of multiple medication use among TRICARE beneficiaries aged 65 years and older // *J. Manag. Care Pharm.* 2007. Vol. 13. № 2. P. 155–162.
 34. *Mukhtar R.Y., Reid J., Reckless J.P.* Pitavastatin // *Int. J. Clin. Pract.* 2005. Vol. 59. № 2. P. 239–252.
 35. *Weng T.C., Yang Y.H., Lin S.J., Tai S.H.* A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins // *J. Clin. Pharm. Ther.* 2010. Vol. 35. № 2. P. 139–151.
 36. *Da Silva P.M.* Are all statins the same? Focus on the efficacy and tolerability of pitavastatin // *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. 2011. Vol. 11. № 2. P. 93–107.
 37. *Corsini A., Ceska R.* Drug-drug interactions with statins: will pitavastatin overcome the statins' Achilles' heel? // *Curr. Med. Res. Opin.* 2011. Vol. 27. № 8. P. 1551–1562.
 38. *Kurihara Y., Douzono T., Kawakita K., Nagasaka Y.* A large-scale, long-term, prospective postmarketing surveillance of pitavastatin (LIVALO® Tablet) – LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Study // *Jpn. Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 36. P. 709–731.
 39. *Kimura K., Shimano H., Yokote K. et al.* Effects of pitavastatin (LIVALO tablet) on the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in hypercholesterolemic patients with chronic kidney disease. Sub-analysis of the LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Study // *J. Atheroscler. Thromb.* 2010. Vol. 17. № 6. P. 601–609.
 40. *Gumprecht J., Goshu M., Budinski D., Hounslow N.* Comparative long-term efficacy and tolerability of pitavastatin 4 mg and atorvastatin 20–40 mg in patients with type 2 diabetes mellitus and combined (mixed) dyslipidaemia // *Diabetes Obes. Metab.* 2011. Vol. 13. № 11. P. 1047–1055.

Problems of a Comorbid Patient: How to Choose a Proper Statin

V.N. Shishkova¹, L.A. Kapustina²

¹ Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation

² City Polyclinic № 69

Contact person: Veronika Nikolayevna Shishkova, veronika-1306@mail.ru

Here we discuss a pathogenetic link of developing metabolic disorders and most common cardiovascular diseases as well as assess an opportunity for their early screening. Advantages of using pitavastatin are discussed.

Key words: comorbidity, cardiovascular diseases, insulin resistance, diabetes mellitus, prediabetes, statins, pitavastatin

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

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

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

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

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

Сахарный диабет (СД) 2 типа является глобальной проблемой здравоохранения. Несмотря на активное развитие диабетологии, появление новых препаратов для коррекции уровня глюкозы в крови, количество больных в мире с каждым годом растет. Согласно данным за 2015 г., 415 млн человек поставлен диагноз СД 2 типа, 318 млн – нарушение толерантности к глюкозе. К 2040 г. прогнозируется увеличение количества пациентов с СД 2 типа до 642 млн. В России доля таковых составляет 11% [1].

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

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

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

Артериальная гипертензия и инсулинорезистентность

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

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

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

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

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

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

Выделяют несколько механизмов развития АГ при инсулинорезистентности.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

открывает новые возможности лечения и профилактики тяжелых органных повреждений.

Эндотелиальная дисфункция у больных сахарным диабетом 2 типа

В последние десятилетия все большее внимание стало уделяться роли эндотелиальных клеток сосудистого русла в поражении органов-мишеней. Эндотелий сосудов выполняет барьерную функцию, а также является гормонально активной тканью, вырабатывающей большое количество биологически активных веществ.

Дисфункция эндотелия – одно из ранних проявлений атеросклероза у больных СД. Она может быть выявлена на начальных стадиях заболевания. Считается, что потеря регуляторной способности эндотелия лежит в основе всех макро- и микрососудистых осложнений СД. В настоящее время установлена четкая связь между степенью гипергликемии и патологией сосудов. На основании проведенных многоцентровых клинических исследований (DCCT, UKPDS) Европейская группа по изучению сахарного диабета установила, что риск развития диабетической ангиопатии низкий при идеальной компенсации СД (уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) < 6,5% (норма до 6,2%)), умеренный – при HbA1c от 6,6 до 7,5% и высокий – при плохой компенсации метаболических нарушений (HbA1c > 7,5 %).

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

препятственно проникать в них, вызывая дисфункцию.

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

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

Нарушение NO-зависимой дилатации артерий может быть обусловлено снижением продукции NO, ускоренной его деградацией и ремоделированием сосудов. К снижению продукции NO может привести повышение уровня простагландина F_{2a}, тромбоксана, супероксиддисмутазы. Однако эндотелиальная дисфункция может развиваться и при нормальной продукции NO.

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

воположные сосудистые реакции: сокращение и расслабление.

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

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

Регуляция сосудистого тонуса реализуется через синтез ангиотензина II, оказывающего мощное вазоконстрикторное воздействие через стимуляцию рецепторов гладкомышечных клеток. АПФ, известный как кининаза II, катализирует распад брадикинина на неактивные фрагменты. Брадикинин, высвобождаясь из субстрата кининогена посредством калликреина, является вазодилатирующим белком. Отсутствие стимуляции В2-кининовых рецепторов эндотелия способствует снижению синтеза NO и повышению тонуса гладкомышечных клеток.

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

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

Установлено также, что активное использование иАПФ для лечения АГ и сосудистых осложнений СД

в ряде случаев сопровождается эпизодами гипогликемии [12] и снижением инсулинорезистентности [13].

Целевые показатели артериального давления и особенности антигипертензивной терапии

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

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

Возможности ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента

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

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

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

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

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

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

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

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

тепное развитие гипотензивного эффекта, поэтому при приеме квинаприла не отмечено резкого снижения АД. Кроме того, квинаприл имеет короткий период полувыведения (три часа) и быстро элиминируется. Таким образом снижается риск аккумуляции препарата. Благодаря более высокой аффинности с АПФ плазмы и тканей (по сравнению с иАПФ предыдущего поколения) увеличивается продолжительность действия квинаприла – настолько, чтобы обеспечить 24-часовой контроль АД при однократном приеме.

При пероральном применении квинаприл быстро адсорбируется и достигает пика концентрации через час после приема. Примерно 97% квинаприла и его циркулирующих метаболитов связываются с белками плазмы. Выведение препарата и его метаболитов осуществляется с мочой (61–66%), большей частью в виде квинаприлата, и с фекалиями (33%) [18].

Механизм положительного воздействия квинаприла на дисфункцию эндотелия связан не только с модулирующим влиянием на метаболизм брадикинина и улучшением функции В2-рецепторов, но и со способностью восстанавливать нормальную деятельность других рецепторных систем, в частности мускариновых рецепторов. Восстановление вазодилатирующего эффекта ацетилхолина, реализующегося через стимуляцию мускариновых рецепторов эндотелия, на фоне длительного применения квинаприла наблюдалось в исследованиях на кроликах и клинической практике. Важно отметить, что использование иАПФ, не обладающих высокой тканевой активностью, не оказывало такого действия [19].

Как указывалось выше, стимуляция «восстановленных» квинаприлом мускариновых и В2-рецепторов эндотелия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями приводит к опосредованной дилатации артерий за счет рецепторзависимого увеличения синтеза эндотелиального фактора релаксации (ЭФР-NO). Однако существуют доказательства, что квинаприл оказывает и прямое модулирующее влияние на синтез ЭФР-NO. Под-

тверждение было получено в ставшем уже классическим исследовании В. Horing и соавт. [20]. Преимущество иАПФ квинаприла перед препаратами других классов в отношении влияния на дисфункцию эндотелия продемонстрировано в открытом рандомизированном многоцентровом перекрестном исследовании BANFF [21]. Терапия квинаприлом в дозе 20 мг (n = 56), лозартаном в дозе 50 мг (n = 38), эналаприлом в дозе 10 мг (n = 55) и амлодипином в дозе 5 мг (n = 45) проводилась в течение восьми недель с перерывом две недели для «отмывания» перед назначением следующего препарата у пациентов с неосложненной ишемической болезнью сердца. Динамика функции эндотелия оценивалась по изменению потокзависимой дилатации плечевой артерии. На фоне терапии квинаприлом наблюдалось ее достоверное увеличение. Очевидно, что эссенциальная АГ при СД 2 типа является признаком общего патофизиологического синдрома – синдрома инсулинорезистентности. В то же время инсулинорезистентность может быть следствием гиперактивности РААС, поддерживающей высокий уровень АД, или усиливаться при ней. Порочный круг замыкается, однако разорвать его можно, если воздействовать сразу на оба компонента: устранить инсулинорезистентность (бигуаниды, тиазолидиндионы) и блокировать высокую активность РАСС. В исследовании И.Е. Чазовой изучалась антигипертензивная эффективность квинаприла у пациентов с мягкой и умеренной АГ и сопутствующим СД 2 типа [22]. Кроме того, оценивалось влияние препарата на показатели углеводного, липидного обмена и гипертрофию миокарда левого желудочка. На фоне лечения квинаприлом достоверно снизилось АД, как систолическое, так и диастолическое, в дневное и ночное время (по результатам суточного мониторирования). Положительное влияние терапии квинаприлом на показатели суточного мониторирования АД отмечалось уже через три месяца и сохранялось на протяжении 12 месяцев.

При этом частота сердечных сокращений достоверно не изменялась. Кроме того, наблюдалось уменьшение гипертрофии миокарда левого желудочка. Монотерапия квинаприлом способствовала также улучшению показателей углеводного и липидного обмена. Выраженный гипотензивный эффект, метаболическое и кардиопротективное действие квинаприла сопровождалось его хорошей переносимостью. Ни у одного пациента не было зафиксировано побочных реакций. На основании полученных результатов был сделан вывод: указанные эффекты квинаприла позволяют снизить степень сердечно-сосудистого риска у больных СД 2 типа. Высокая аффинность квинаприла с АПФ в тканях, в том числе миокарда, и его способность снижать частоту сердечных сокращений обуславливают регресс гипертрофии миокарда левого желудочка, которая, как известно, относится к наиболее характерным поражениям сердца при АГ. Установлено, что с развитием гипертрофии миокарда левого желудочка у пациентов увеличивается риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ишемической болезни сердца, нарушения коронарного кровообращения) в два – шесть раз по сравнению с пациентами с нормальной массой миокарда левого желудочка. Эффективность иАПФ в отношении уменьшения гипертрофии миокарда левого желудочка напрямую зависит от способности препарата подавлять активность локальной миокардиальной РАСС. Поэтому преимущественно обладают те иАПФ, которые характеризуются более высокой аффинностью с АПФ тканей. Указанный эффект квинаприла оценивался в исследовании L.W. Franz и соавт. На фоне лечения квинаприлом уже через семь с половиной месяцев зафиксировано достоверное снижение массы миокарда левого желудочка – на 17,5% (по данным эхокардиографии). К концу наблюдения оно составило 38,6%. Более того, полный регресс гипертрофии миокарда левого желудочка был достигнут у 90,5% пациентов. Выяв-

лено также достоверное увеличение фракции выброса на 14,3%, что свидетельствует о снижении ригидности стенок сердца [23].

Вывод

Впервые о том, что СД 2 типа – сердечно-сосудистое заболевание, заявили эксперты Американской диабетической ассоциации в 2002 г. С тех пор данное утверждение было подтверждено результатами ряда клинических исследований и на сегодняшний день не должно вызывать сомнений.

Благодаря исследованиям, проведенным за последние десятилетия, доказана сложная и тесная взаимосвязь инсулинорезистентности, активации РААС, как следствие, эндотелиальной дисфункции в развитии АГ у больных СД 2 типа. Роль эндотелия как нейроэндокринного органа заключается в обеспечении дилатации сосудистого русла, соответствующей потребности периферической мускулатуры и внутренних органов в адекватном нагрузкам кровоснабжении.

Причины развития эндотелиальной дисфункции разнообразны и связаны главным образом с длительно существующей гемодинамической перегрузкой проводящих артерий (высоким напряжением сдвига), гиперактивацией РААС, симпатико-адреналовой и ряда других нейрогуморальных систем, что проявляется извращением дилатирующей реакции эндотелия на обычные стимулы, нарушением образования или блокадой действия систем брадикинина и ЭФР-NO.

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

Литература

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

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

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

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

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

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

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



Коморбидный больной с артериальной гипертонией: как минимизировать терапию

Несмотря на положительную динамику, показатели смертности вследствие заболеваний системы кровообращения в России одни из самых высоких в мире. Не случайно главной целью лечения больного артериальной гипертонией является максимальное снижение общего долговременного риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Медикаментозная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний становится все более интенсивной и предполагает применение фиксированных комбинаций, статинов и других средств для уменьшения риска развития сердечно-сосудистых событий. Актуальным остается вопрос индивидуализации терапии у коморбидных больных, у пациентов из групп высокого и очень высокого риска.



Профессор, д.м.н.
А.И. Мартынов

В настоящее время артериальная гипертония (АГ) и ее осложнения, гиперхолестеринемия, курение, сахарный диабет (СД), нарушения в диете и образе жизни занимают лидирующие позиции в структуре смертности. По словам заведующего кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, президента Российского научного медицинского

Новые возможности коррекции риска сердечно-сосудистых осложнений у коморбидного больного

общества терапевтов, заслуженного деятеля науки РФ, академика РАН, д.м.н., профессора Анатолия Ивановича МАРТЫНОВА, сегодня концепция факторов риска составляет научную основу профилактики неинфекционных заболеваний, этиология которых не всегда известна. Доказано, что модификация образа жизни и устранение факторов риска замедляют развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Развитие сердечно-сосудистых осложнений в максимальной степени предопределяет АГ. АГ в семь раз повышает риск развития инсульта, в шесть раз – сердечной недостаточности, в четыре – ишемической болезни сердца (ИБС), в два раза – заболеваний периферических сосудов.

Наиболее назначаемыми антигипертензивными средствами считаются ингибиторы ангиотензин-

превращающего фермента (АПФ). Это подтверждено не только клинической практикой, но и результатами российского многоцентрового исследования РОСА, проведенного в 2003 г. под руководством профессора И.Е. Чазовой¹. Согласно полученным данным, ингибиторы АПФ для лечения АГ использовались в 40% случаев.

Среди ингибиторов АПФ наибольшей доказательной базой в отношении снижения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов высокого риска обладает рамиприл. Показания для его назначения включают не только АГ, хроническую сердечную недостаточность (ХСН), дисфункцию левого желудочка после инфаркта миокарда, но и профилактику инфаркта, инсульта, сердечно-сосудистой смерти, диабетической и недиабетической нефропатии.

¹ Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Первое российское национальное многоцентровое исследование – РОСА (Российское исследование оптимального снижения артериального давления) // Артериальная гипертензия. 2003. Т. 9. № 5. С. 151–154.

Сателлитный симпозиум компании «Эгис»

Роль рамиприла в защите всех органов-мишеней переоценить сложно. В многочисленных международных исследованиях препарат продемонстрировал кардио-, церебро-, нефро- и вазопротективные свойства. На фоне терапии рамиприлом частота остановки сердца снижалась на 38%, прогрессирующая стенокардия и реваскуляризации – на 26%, сердечной недостаточности – на 23%, инфаркта – на 20%, гипертрофии миокарда – на 23%, инсульта – на 32%, прогрессирующей нефропатии – на 24%, почечной недостаточности – на 38%, атеросклероза – на 36%.

Высокая антигипертензивная эффективность рамиприла, его антиатеросклеротический и нефропротективный эффект подтверждены в ряде российских исследований. В исследовании ХАРИЗМА показано, что рамиприл (Хартил) эффективно снижает уровень не только артериального давления (АД), но и микроальбуминурии, причем независимо от времени однократного приема препарата. Хартил, будучи дженерическим препаратом, биоэквивалентен оригинальному рамиприлу и характеризуется доказанной терапевтической эквивалентностью. В структуре продаж ингибиторов АПФ в Европе на его долю приходится 42%.

По словам академика А.И. Мартынова, среди лекарственных препаратов для лечения и профилактики ССЗ в клинической практике также широко используются антагонисты кальция, из которых наиболее изученным и часто применяемым является амлодипин. Высокая эффективность и хорошая переносимость амлодипина при длительном лечении больных АГ зафиксирова-

ны в 700 исследованиях с участием свыше 600 пациентов.

Установлено, что амлодипин быстро и плавно снижает уровень АД, уменьшает риск развития инфаркта миокарда на 19% по сравнению с валсартаном через шесть лет терапии, продолжительность эпизодов ишемии и замедляет атеросклеротическое поражение сонной артерии^{2,3}.

В рекомендациях Европейского общества гипертонии (European Society of Hypertension – ESH) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) 2013 г. по лечению АГ наиболее эффективной комбинацией антигипертензивных препаратов признана комбинация ингибитора АПФ и антагониста кальция. Показаниями к назначению такой комбинации являются ИБС, гипертрофия левого желудочка, атеросклероз сонных и коронарных артерий, дислипидемия, сахарный диабет, метаболический синдром, пожилой возраст пациента, изолированная систолическая АГ.

Первой фиксированной комбинацией наиболее исследованных молекул амлодипина и рамиприла, появившейся на российском фармацевтическом рынке, стал препарат Эгипрес. В польском исследовании эффективности и безопасности фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина (Эгипрес) участвовали 24 240 пациентов с АГ. Эгипрес продемонстрировал не только мощный антигипертензивный эффект, но и отличную переносимость: из более чем 24 000 участников исследования только шестеро прервали лечение из-за побочных эффектов⁴. Результаты исследования RAMONA с участием больных АГ и СД пока-

В рекомендациях Европейского общества гипертонии и Европейского общества кардиологов 2013 г. наиболее эффективной комбинацией антигипертензивных препаратов признана комбинация ингибитора ангиотензинпревращающего фермента и антагониста кальция

зали достоверное ($p < 0,05$) улучшение почечной функции после четырехмесячной терапии препаратом Эгипрес: скорость клубочковой фильтрации увеличилась с 46,3 до 49 мл/мин/1,73м² на фоне уменьшения содержания мочевой кислоты с 361 до 350 ммоль/л⁵. По мнению академика А.И. Мартынова, к несомненному преимуществу препарата Эгипрес относится наличие четырех вариантов фиксированной комбинации в зависимости от дозы рамиприла и амлодипина (5/5, 10/5, 5/10 и 10/10 мг).

Бета-блокаторы (в частности, тимолол, пропранолол, метопролол) занимают второе место после ингибиторов АПФ. Несмотря на то что все бета-блокаторы обеспечивают одни и те же эффекты, нет оснований полагать, что они в одинаковой степени улучшают жизненный прогноз. Поскольку тимолол и пропранолол лишены таких преимуществ, как кардиоселективность и достаточная продолжительность действия, предпочтение следует отдавать метопрололу.

Метопролол, выпускаемый под торговым названием Эгилон С, характеризуется более широким спектром действия по сравнению с бисопрололом, небивололом,

² Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial // Lancet. 2004. Vol. 363. № 9426. P. 2022–2031.

³ Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators // Circulation. 2000. Vol. 102. № 13. P. 1503–1510.

⁴ Olszanecka-Glinianowicz M., Smertka M., Almgren-Rachtan A., Chudek J. Ramipril/amlodipine single pill – effectiveness, tolerance and patient satisfaction with antihypertensive therapy in relation to nutritional status // Pharmacol. Rep. 2014. Vol. 66. № 6. P. 1043–1049.

⁵ Tomcsany J. A Ramipril és Amlodipin kombináció vérnyomáscsökkentő hatékonyságának MOnitorozása és beavatkozással Nem járó Adatgyűjtése (RAMONA tanulmány) // Hypertonia és Nephrologia. 2013. Vol. 17. № 2. P. 49–96.



XI Национальный конгресс терапевтов

бетасололом. Показания к применению препарата Эгилок С наряду с типичными для перечисленных бета-блокаторов показаниями, такими как АГ, профилактика приступов стенокардии и снижение смертности и профилактики повторного инфаркта миокарда, включают ХСН (функциональный класс II–IV), нарушение ритма, функциональные нарушения сер-

дечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией, и профилактику приступов мигрени.

Применение метопролола (Эгилок С) предупреждает повреждение эндотелия, вызванное курением. На фоне терапии метопрололом достоверно снижается прогрессирование атеросклероза брюшной аорты при экспериментальном атеросклерозе⁶. Наличие

разных доз (25, 50 и 100 мг) делает Эгилок С удобным в применении. В заключение академик А.И. Мартынов подчеркнул, что при выборе антигипертензивного препарата для профилактики и лечения сердечно-сосудистых осложнений специалист должен руководствоваться как собственным опытом, так и официальной информацией, накопленной научным сообществом.



Профессор, д.м.н.
С.Ю. Марцевич

Главной целью лечения больного АГ является максимальное снижение долговременного общего риска сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости. Как отметил руководитель отдела практической фармакологии Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины (ГНИЦПМ), д.м.н., профессор Сергей Юрьевич МАРЦЕВИЧ, за последние 20 лет не появилось ни одного принципиально нового препарата для терапии АГ. Когда речь заходит о новых комбинированных лекарственных средствах для лечения АГ, имеются в виду фиксированные комбинации уже присутствующих на рынке препаратов, впервые совмещенные в одной таблетке.

Сегодня в арсенале врача имеется пять основных групп антигипертензивных препаратов: диуретики (три подгруппы), бета-блокаторы, антагонисты кальция (две подгруппы), ингибиторы АПФ и бло-

Фиксированные комбинации на старте лечения артериальной гипертензии: насколько обоснован их выбор

каторы рецепторов ангиотензина. Какая из групп наиболее предпочтительна?

Согласно европейским (ESH/ESC 2013 г.) и российским рекомендациям по лечению АГ, все современные группы антигипертензивных препаратов в целом одинаково положительно влияют на прогноз АГ, а выбор должен быть основан на дополнительных показаниях и противопоказаниях к назначению.

Чтобы оценить реальную практику назначения антигипертензивных лекарственных средств, были проанализированы данные амбулаторно-поликлинического регистра РЕКВАЗА, в который включены 3600 пациентов старше 18 лет с ССЗ (АГ, ИБС, ХСН, фибрилляция предсердий и их сочетания). Из них была выделена группа – 713 пациентов с неосложненной АГ. Анализ назначения антигипертензивных препаратов в данной группе показал, что врачи далеко не всегда учитывают наличие противопоказаний к назначению конкретных лекарственных средств. Так, противопоказаниями к назначению бета-блокаторов при АГ являются астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), метаболический синдром. По оценке, 30% больных с АГ и бронхиальной астмой в анамнезе и около 32% пациентов с АГ

и сахарным диабетом получали бета-блокаторы в качестве основной антигипертензивной терапии. До недавнего времени дискуссионным оставался вопрос выбора моно- или комбинированной терапии для лечения АГ. В последних европейских рекомендациях предусмотрено, что монотерапию антигипертензивными препаратами можно использовать у больных с небольшим повышением АД и низким или умеренным сердечно-сосудистым риском, комбинацию двух и более препаратов – у больных со значительным повышением АД и высоким сердечно-сосудистым риском. Между тем далеко не всегда при использовании той или иной комбинации препаратов удается достичь благоприятного эффекта. Это обусловлено типом взаимодействия – антагонизмом или синергизмом. Примером синергизма может служить единственная в России фиксированная комбинация амлодипина и рамиприла – препарат Эгипрес.

Почему в комбинацию вошел рамиприл, а не другой ингибитор АПФ? Рамиприл эффективен не только по стандартным показаниям, но и в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у пациентов группы высокого риска.

В исследовании НОРЕ добавление рамиприла к стандартной терапии позволило существенно снизить

⁶ Ostlund-Lindqvist A.M., Lindqvist P., Bräutigam J. et al. Effect of metoprolol on diet-induced atherosclerosis in rabbits // Arteriosclerosis. 1988. Vol. 8. № 1. P. 40–45.

Сателлитный симпозиум компании «Эгис»

риск сердечно-сосудистых исходов⁷.

Профессор С.Ю. Марцевич представил участникам симпозиума результаты собственного многоцентрового наблюдательного исследования эффективности, безопасности препарата Эгипрес и приверженности лечению, в котором были задействованы медицинские учреждения Москвы, Тулы, Нижнего Новгорода, Ростова, Томска. Исследование состояло из двух частей. В первой части участниками исследования были пациенты с АГ и метаболическим синдромом (n = 101), во второй – больные АГ и ХОБЛ (n = 52). Цели исследования заключались в оценке эффективности и безопасности наиболее оптимальной для таких больных комбинации препаратов (ингибитор АПФ и антагонист кальция) и приверженности терапии фиксированной комбинацией изучаемых препаратов (рамиприл и амлодипин).

Приверженность терапии оценивали по шкале Мориски – Грина, ответы на четыре вопроса которой позволяли разделить пациентов на три группы – высокой приверженности терапии, средней и низкой. Обе части исследования проводились в рамках обычной клинической практики. То есть врач рекомендовал больному купить препарат Эгипрес в аптеке. Исходя из того, согласился паци-

ент приобрести препарат или нет, оценивали приверженность назначению врача.

Пятимесячная схема исследования предусматривала четыре визита. В первой части исследования принимали участие 42 мужчины и 59 женщин (средний возраст – 56 лет) с АГ и метаболическим синдромом. У 47% из них на первом визите рекомендованная доза препарата Эгипрес составила 5/5 мг, у 32% – 10/5 мг, у 10% – 5/10 мг, у 12% – 10/10 мг. К концу исследования количество больных, получавших Эгипрес в максимальной дозе (10/10 мг), увеличилось до 31%, а количество пациентов, принимавших Эгипрес в минимальной дозе (5/5 мг), снизилось до 20%.

По словам профессора С.Ю. Марцевича, именно такая индивидуальная терапия позволила добиться существенного антигипертензивного эффекта. В конце программы общий показатель систолического АД снизился на 31 мм рт. ст., диастолического – на 16,1 мм рт. ст. Нежелательные явления в виде отеков лодыжек, повлекшие отказ от приема препарата, отмечались только у троих участников исследования. В целом эффективное лечение и хорошее самочувствие существенно повлияли на приверженность больных назначенной терапии: количество не приверженных лечению паци-

ентов на первом визите уменьшилось к четвертому визиту с 56 до 5%.

Во второй части исследования принимали участие 41 мужчина и 11 женщин (средний возраст – 65 лет) с АГ и ХОБЛ. У 18% из них рекомендованная доза препарата составила 5/5 мг, у 17% – 10/5 мг, у 14% – 10/10 мг, у 3% – 5/10 мг. Индивидуально подобранная терапия также продемонстрировала высокую эффективность в снижении показателей АД: к концу исследования общий показатель систолического АД снизился на 28,9 мм рт. ст., диастолического – на 14,7 мм рт. ст. Лишь трое больных через три месяца терапии выбыли из исследования из-за развития побочных явлений (отека ног, вероятнее всего обусловленного действием амлодипина, входящего в состав препарата). В целом приверженность терапии Эгипресом к концу исследования заметно возросла: если на первом визите количество не приверженных лечению составляло 55,8%, то спустя пять месяцев – только 13,5%.

Свое выступление профессор С.Ю. Марцевич завершил словами известного американского кардиолога Нормана Каплана: «...в настоящее время правильное использование имеющихся препаратов позволяет контролировать артериальную гипертонию практически у каждого больного».

Актуальные вопросы ведения пациентов высокого и очень высокого риска: на что врач должен обратить внимание

Доклад руководителя отдела профилактики метаболических нарушений ГНИЦПМ, д.м.н., профессора Давида Васильевича НЕБИЕРИДЗЕ был посвящен липидснижающей терапии больных высокого и очень высокого риска. Докладчик отметил, что в реальной клинической практике большинство таких пациентов

не получают терапию статинами. И только у небольшого процента удается достичь целевых уровней липидных показателей. Как известно, для оценки риска используется шкала SCORE. Однако она не предназначена для лиц с доказанными ССЗ атеросклеротического генеза, СД и лиц с очень высокими уровнями отдельных



Профессор, д.м.н.
Д.В. Небиеридзе

⁷ The HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study: the design of a large, simple randomized trial of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (ramipril) and vitamin E in patients at high risk of cardiovascular events. The HOPE study investigators // Can. J. Cardiol. 1996. Vol. 12. № 2. P. 127–137.



факторов риска. Поэтому во избежание занижения риска при его стратификации у пациентов с АГ оценку риска по шкале SCORE необходимо дополнить выявлением поражения органов-мишеней и сопутствующих ССЗ.

В отличие от пациентов высокого риска пациенты очень высокого риска имеют клинические проявления атеросклероза. Между тем стратегия ведения обеих групп больных практически одинакова – назначение препаратов для устранения симптомов заболевания и улучшения качества жизни, а также препаратов, улучшающих прогноз.

В целом главная задача лечения пациентов высокого и очень высокого риска состоит в том, чтобы на любом этапе сердечно-сосудистого континуума обеспечивать максимальное снижение риска развития ССЗ.

Достижение целевых значений липидных показателей считается главным и объективным критерием эффективности липидснижающей терапии. Чем выше риск, тем ниже целевые уровни холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Согласно российским рекомендациям по атеросклерозу и дислипидемии 2012 г., у пациентов высокого риска липидснижающая терапия проводится до достижения уровня ХС ЛПНП < 2,5 ммоль/л, а у больных очень высокого риска до достижения уровня < 1,8 ммоль/л.

Нередко пациенты высокого риска не мотивированы на лечение (из-за отсутствия клинических проявлений атеросклероза и симптоматики). Казалось бы, пациенты очень высокого риска в силу более тяжелого состояния должны быть больше привержены терапии. Од-

нако, как показали данные российской части международного исследования DYSIS по оценке стойкой дислипидемии у больных ИБС в условиях рутинной клинической практики, достижение целевого уровня ХС ЛПНП (< 1,8 ммоль/л) в 2011 г. отмечалось у 12,2% пациентов очень высокого риска, а в 2013 г. – у 11,4%⁸.

Профессор Д.В. Небиеридзе представил результаты проведенного под руководством специалистов ГНИЦПМ исследования АРГО, основанного на анализе гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики⁹. География проекта включала семь федеральных округов, 59 городов, свыше 100 поликлиник.

В исследовании участвовали пациенты в возрасте 30 лет и старше, обратившиеся за медицинской помощью к участковым терапевтам или кардиологам с октября 2013 г. по июль 2014 г. Каждый пациент заполнил специальную анкету. Критериями включения стали наличие хотя бы одного из следующих признаков: ИБС, АГ, СД, периферический атеросклероз, ишемический инсульт в анамнезе. Уровень общего ХС определяли без специальной подготовки пациента с помощью портативного фотометрического анализатора крови. Всего в анализ были включены 18 273 пациента (58,9% женщин) высокого и очень высокого риска.

Во всех федеральных округах средний уровень общего ХС у больных превышал норму. При этом 57% пациентов, включенных в исследование, не принимали статинов. Целевой уровень общего ХС (< 4 ммоль/л) зафиксирован лишь у 2,04–7,38% пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска.

В ходе исследования выявлены различия в отношении выраженности липидснижающего эффекта статинов. Как показали результаты опроса, пациенты чаще принимали аторвастатин (57%), симвастатин (26%), реже розувастатин (17%). Между тем целевой уровень общего ХС чаще отмечался у пациентов, принимавших розувастатин.

В исследовании АРГО-2 была предпринята дальнейшая попытка изучить особенности терапии розувастатином¹⁰. Розувастатин назначали 10 547 пациентам высокого и очень высокого риска. Подавляющее большинство больных получали препарат Розулип. Общий уровень ХС определяли до начала терапии розувастатином и спустя месяц после лечения. В окончательный анализ вошли 7897 пациентов.

В 62,5% случаев розувастатин назначали в дозе 10 мг/сут, в 27,3% – в дозе 20 мг/сут. Максимальную дозу препарата 40 мг/сут практически не назначали (0,5% пациентов). Однако невысокие дозы розувастатина обеспечили достаточно выраженное снижение уровня общего ХС в среднем на 1,48 ммоль/л.

На основании результатов исследований АРГО и АРГО-2 были сформулированы следующие выводы:

- более половины пациентов высокого и очень высокого риска не получают статинов;
- только у небольшого процента пациентов достигаются целевые уровни общего ХС;
- наиболее выраженное снижение уровня общего ХС имеет место в группе пациентов, принимающих розувастатин.

Полученные данные согласуются с результатами других исследо-

⁸ Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (русская часть исследования DYSIS) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. Т. 11. № 4. С. 70–78.

⁹ Ахмеджанов И.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С. и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): часть I // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015. Т. 11. № 3. С. 253–260.

¹⁰ Ахмеджанов И.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С. и др. Гиполипидемическая терапия в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО-2) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. Т. 12. № 2. С. 147–153.



Сателлитный симпозиум компании «Эгис»

ваний, в которых было продемонстрировано более выраженное по сравнению с другими статинами снижение ХС ЛПНП на фоне применения розувастатина во всем диапазоне доз (MERCURY-1)¹¹. Выдвинутое в 1997 г. предположение о том, что интенсивное снижение ХС ЛПНП как минимум на 40% ассоциировано с замедлением прогрессирования атеросклероза, было подтверждено в двухлетнем плацебоконтролируемом исследовании МЕТЕОР. Исследователи изучали влияние розувастатина в дозе 40 мг/сут на толщину комплекса «интима – медиа» (ТКИМ) сонной артерии у 984 пациентов без симптомов атеросклероза¹². На фоне применения розувастатина изменение ТКИМ составило 0,0014 мм в год против 0,0131 мм в год в группе плацебо. Подобные изменения происходили на фоне снижения уровня ХС ЛПНП на 48,8% и повышения уровня ХС липопротеинов высокой плотности на 8% в группе розувастатина.

Полученные данные показали, что применение розувастатина замедляет прогрессирование атеросклероза.

В исследовании JUPITER сравнивали влияние розувастатина в дозе 20 мг/сут и плацебо на частоту развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с низким или нормальным уровнем ХС ЛПНП, но повышенным сердечно-сосудистым риском вследствие увеличения уровня С-реактивного белка¹³. Исследование продемонстрировало преимущество розувастатина перед плацебо в отношении более значимого снижения числа крупных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии или реваскуляризации, смерти).

Таким образом, интенсивное снижение уровня ХС ЛПНП при использовании даже невысоких доз розувастатина способствует замедлению прогрессирования атеросклероза и, как следствие,

уменьшению риска развития осложнений.

Результаты этого исследования нашли отражение в показаниях к применению розувастатина. Препарат Розулип (компания «Эгис»), в состав которого входит розувастатин, предназначен для лечения гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, для замедления прогрессирования атеросклероза и профилактики основных сердечно-сосудистых осложнений у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития.

Резюмируя сказанное, профессор Д.В. Небиеридзе еще раз подчеркнул, что пациенты высокого и очень высокого риска требуют одинаковой стратегии лечения и своевременного назначения статинов. При этом необходимо иметь в виду более выраженный липидснижающий эффект розувастатина, особенно актуального при исходно высоких уровнях липидных показателей.

Заключение

Лечение пациентов определенных групп, в частности коморбидных больных АГ, требует индивидуализации терапии исходя из дополнительных показаний и противопоказаний к назначению конкретного препарата. Кардиологический портфель компании «Эгис», включающий препараты Хартил, Эгилон С, Эгипрес, Розулип, выпускаемые в разных дозах, позволяет практическому врачу осуществлять персонифицированный подход к ведению пациентов с АГ. Препарат Эгипрес представляет фиксированную комбинацию ин-

гибитора АПФ рамиприла и антагониста кальция амлодипина с доказанной в многочисленных исследованиях эффективностью и безопасностью. Эгипрес характеризуется антигипертензивным, антиатеросклеротическим, органопротективным эффектом, положительно влияет на метаболический профиль и почечную функцию пациентов с СД и ХСН. Комбинированный препарат Эгипрес содержит фиксированные дозы, что в совокупности с эффективным контролем АД значительно повышает приверженность пациентов лечению.

Препарат Розулип отличается от других статинов более мощной гиполипидемической эффективностью и лучшей переносимостью. Розулип предназначен для лечения гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, для замедления прогрессирования атеросклероза и профилактики основных сердечно-сосудистых осложнений у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития. Применение Розулипа у больных АГ высокого и очень высокого риска способствует снижению риска сердечно-сосудистых осложнений и смерти. ☺

¹¹ Schuster H., Barter P.J., Stender S. et al. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study // Am. Heart J. 2004. Vol. 147. № 4. P. 705–713.

¹² Crouse J.R., Raichlen J.S., Riley W.A. et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial // JAMA. 2007. Vol. 297. № 12. P. 1344–1353.

¹³ Ridker P.M., JUPITER Study Group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial // Circulation. 2003. Vol. 108. № 19. P. 2292–2297.

1 - 2 ИЮНЯ
2017 г.

Здание Правительства Москвы
ул. Новый Арбат, д. 36/9

В рамках **конгресса** пройдет работа
*ежегодной сессии для руководителей и
сотрудников региональных
сосудистых центров и первичных
сосудистых отделений*

IX Международный конгресс

НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ

2017

«НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ ПОЖИЛОГО ПАЦИЕНТА»

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ:

- Организация реабилитационной помощи и ухода больным пожилого и старческого возраста, проблемы и перспективы
- Реабилитация при хронической недостаточности мозгового кровообращения (ДЭП)
- Реабилитация при хронической недостаточности спинального кровообращения и дисметаболических нарушениях (дисциркуляторные миелопатии, полинейропатии, синдром перемежающейся каудогенной хромоты и др.)
- Поздняя реабилитация и уход при церебральном инсульте в пожилом и старческом возрасте
- Реабилитация и качество жизни при болезни Паркинсона
- Пароксизмальные состояния
- Коморбидность
- Инконтиненция
- Реабилитация при поздних дискинезиях
- Реабилитация и качество жизни при симптоматической эпилепсии
- Реабилитация и уход при сосудистой деменции, болезни Альцгеймера, болезни Бинсвангера, хорее Гентинктона и др.
- Реабилитация при болях в спине у пациентов пожилого и старческого возраста
- Реабилитация при кардиоцеребральном синдроме
- Тревожно-депрессивные расстройства в пожилом возрасте, особенности реабилитации и ухода
- Головокружения
- Нарушения равновесия
- Расстройства высших психических функций
- Остеопороз

Подробная информация размещена на официальном сайте конгресса «Нейрореабилитация 2017» <http://congress-neuro.ru>

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР КОНГРЕССА

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, КОНГРЕССНО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР
«ЭКСПОФОРУМ» (ПЕТЕРБУРГСКОЕ ШОССЕ, 64)

24–27 ОКТЯБРЯ, 2017



www.scardio.ru

Эгипрес®

амлодипин + рамиприл

♥ Двойная
уверенность



Фотосъемка проведена
в единичной точке (Франция) Пазар
Lazár
Lazárpark
Lazárpark
Lazárpark



08.2014

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭГИПРЕС® (амлодипин + рамиприл)

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

Лазарь

ЗАО «Фармацевтический завод «ЭГИС» (Венгрия).
Представительство в России: г. Москва, 121108, ул. Ивана Франко, 8.
Тел: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ