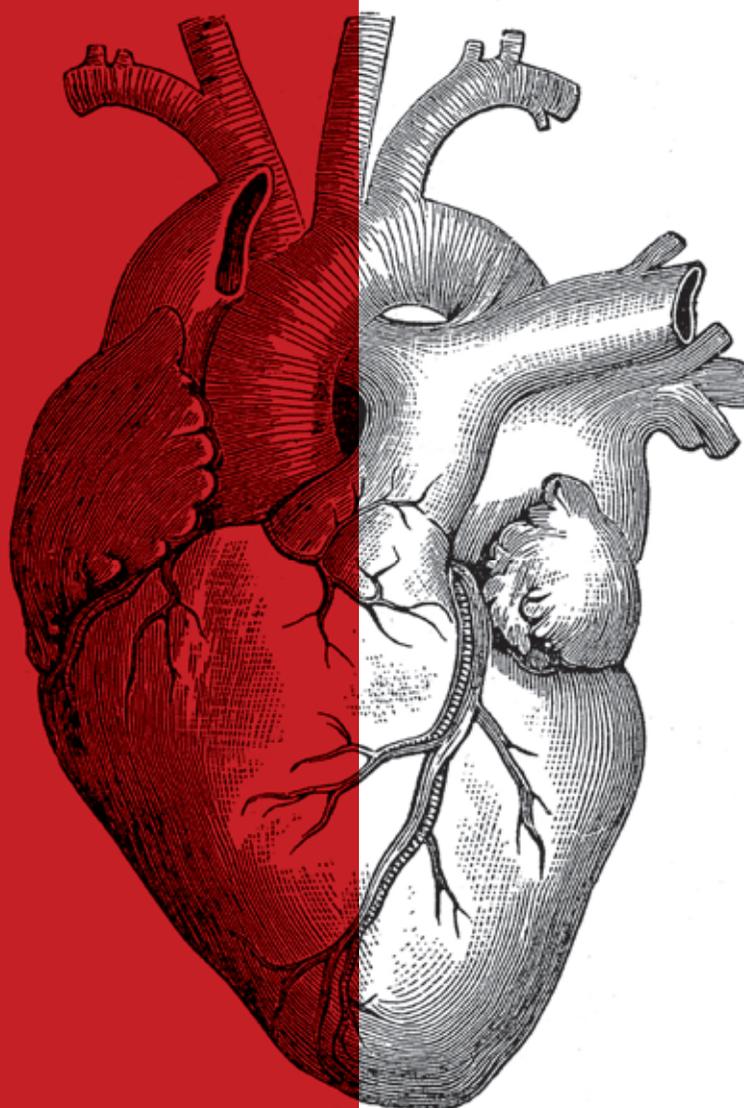


# ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКО

# ТЕРАПИЯ

кардиология и ангиология №1, 2016



№

10

Профессор  
Д.А. Напалков  
об актуальных  
проблемах  
антикоагулянтной  
терапии в России

4

Влияние фенотипа  
окислительного  
метаболизма  
на уровень снижения  
артериального  
давления

8

Преимущества  
фиксированной  
комбинации рамиприла  
и амлодипина  
у пациентов  
с сахарным диабетом

14



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

Свежие выпуски  
и архив журнала

# ЭКВАТОР®

амлодипин + лизиноприл

Табл. 5+10 мг, 5+20 мг, 10+20 мг № 30



Реклама



## В два раза больше аргументов!

- ✓ Уникальная фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла
- ✓ Эффективный контроль АД и защита органов-мишеней
- ✓ Более безопасное лечение



ГЕДЕОН РИХТЕР

# Содержание

## Люди. События. Даты

Профессор Д.А. НАПАЛКОВ: «Совместные усилия врачей разных специальностей, направленные на адекватную клиническую тактику, включающую проведение антикоагулянтной терапии, позволят продлить жизнь тысячам пациентов»

4

## Клинические исследования

С.А. ГРИДИНА, Т.М. ГРИГОРЬЕВА, С.В. ПОВЕТКИН, Н.Г. ФИЛИППЕНКО  
Фармакокинетический подход к персонализации антигипертензивной фармакотерапии

8

## Клиническая практика

О.Д. ОСТРОУМОВА, А.А. ЗЫКОВА, В.А. ДУДАЕВ  
Лечение артериальной гипертонии у пациентов с сахарным диабетом: преимущества фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина

14

С.Р. ГИЛЯРЕВСКИЙ, М.В. ГОЛШМИД  
Практический подход к выбору оптимальной антигипертензивной терапии с учетом индивидуальных данных пациента и новой доказательной информации

22

## Медицинский форум

Профилактика кардиальных осложнений у хирургических больных высокого риска

28

ISSN 2307-3586

**Editor-in-Chief**

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

**Executive Editor**

I.S. BAZIN, MD, DMSci

**Editorial Board**

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

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

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

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

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

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

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

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

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

**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

**Advertising Manager**

O. AVDEYEVA

o.avdeeva@medforum-agency.ru

# Content

## People. Events. Date

- Professor D.A. NAPALKOV: 'Current Efforts of Physicians Having Various Specialties Aimed at Correct Clinical Tactics, Which Includes Administration of Anticoagulant Therapy, Let to Prolong Life Expectancy in Thousands of Patients' 4

## Clinical Studies

- S.A. GRIDINA, T.M. GRIGORYEVA, S.V. POVETKIN, N.G. FILIPPENKO  
Pharmacokinetic Approach Towards Personalization of Antihypertensive  
Pharmacotherapy 8

## Clinical Practice

- O.D. OSTROUMOVA, A.A. ZYKOVA, V.A. DUDAYEV  
Treatment of Arterial Hypertension in Patients with Diabetes Mellitus:  
Advantages of a Fixed Dose Combination of Ramipril/Amlodipine 14
- S.R. GILYAREVSKY, M.V. GOLSHMID  
A Practical Approach to Selection of Optimal Anti-Hypertensive Therapy Based  
on Patient's Individual Data and New Evidence-Based Information 22

## Medical Forum

- Prophylaxis of Cardiac Complications in High-Risk Surgical Patients 28



# Всероссийский конгресс «Детская кардиология – 2016»



**Уважаемые коллеги!**

**8–9 июля 2016 года в Москве будет проходить IX Всероссийский конгресс  
«Детская кардиология – 2016»**

Организатором конгресса «Детская кардиология – 2016» является Всероссийская общественная организация «Ассоциация детских кардиологов России» при поддержке Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Комитета общественных связей Правительства Москвы, Министерства здравоохранения Российской Федерации и Департамента здравоохранения города Москвы.

Целью проведения конгресса является объединение специалистов на основе профессионального роста, освещение и широкое внедрение передовых медицинских технологий, обобщение опыта российской и мировой детской кардиологии в диагностике, лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний детского возраста, обсуждение приоритетных направлений развития детской кардиологии, организационных вопросов помощи детям с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, основной стратегии развития детской кардиологической службы на современном этапе.

## **Тематика конгресса «Детская кардиология – 2016»:**

1. Современные методы диагностики в детской кардиологии
2. Клиническая и интервенционная аритмология детского возраста
3. Врожденные пороки сердца
4. Легочная гипертензия
5. Болезни миокарда у детей
6. Синкопальные состояния у детей
7. Проблема внезапной сердечной смерти у лиц молодого возраста
8. Хроническая сердечная недостаточность
9. Тромбозы и тромбоэмболии
10. Молекулярная генетика поражений сердца
11. Имплантированные антиаритмические устройства
12. Особенности детского питания при сердечно-сосудистой патологии
13. Профилактическая медицина и реабилитация
14. Организационные вопросы в детской кардиологии

В рамках конгресса «Детская кардиология – 2016» будут проведены II Всероссийский педиатрический съезд «Легочная гипертензия» и Конкурс молодых ученых.

Срок представления тезисов и заявок на участие – до 1 мая 2016 года. Организационный взнос конгресса – 500 руб.

Публикация тезисов в сборнике материалов конгресса – бесплатно.

## **Оргкомитет конгресса «Детская кардиология – 2016»**

Адрес: 125412, Москва, Талдомская ул., д. 2, НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева  
ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Телефон: **(495) 483-21-01**

Сайт: **www.cardio-rus.ru**

E-mail: **cardio-congress-2016@mail.ru**



## Профессор Д.А. НАПАЛКОВ: «Совместные усилия врачей разных специальностей, направленные на адекватную клиническую тактику, включающую проведение антикоагулянтной терапии, позволят продлить жизнь тысячам пациентов»



*Антикоагулянты – высокоэффективные препараты, которые применяют в разных клинических ситуациях, в том числе у ряда кардиологических больных, в общей хирургии для профилактики тромбозов в послеоперационном периоде. Антикоагулянтная терапия призвана снижать риск тромбоэмболических осложнений у пациентов высокого риска, по возможности не ухудшая безопасность лечения.*

*На базе Университетской клинической больницы № 1 Первого Московского государственного медицинского университета (МГМУ) им. И.М. Сеченова 23–24 марта 2016 г. состоялась Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «1-й Всероссийский форум антикоагулянтной терапии» («ФАКТ-2016»). Об итогах форума и актуальных проблемах антикоагулянтной терапии в нашей стране рассказывает д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, заместитель председателя оргкомитета конференции «ФАКТ-2016» Дмитрий Александрович НАПАЛКОВ.*

– В нашей стране состоялась первая конференция, посвященная продвижению методов антикоагулянтной терапии для профессиональной помощи пациентам с тромбоэмболическими осложнениями. Дмитрий Александрович, как возникла идея проведения конференции? Кто был инициатором?

– В конференциях участвуют врачи разных специальностей: терапевты, кардиологи, неврологи, хирурги, акушеры и гинекологи. Сегодня в нашей стране назрела необходимость создания площадки, где представители разных медицинских направлений смогли бы обсуждать актуальные проблемы, связанные с антико-

агулянтной терапией. В какой-то степени в организации мероприятия помог опыт наших европейских коллег, которые проводят ежегодные форумы по вопросам тромбоза и воспаления с участием врачей разных специальностей. Инициаторами конференции стали сотрудники кафедры факультетской терапии № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, а ее идеологом – директор Факультетской терапевтической клиники им. В.Н. Виноградова, заведующий кафедрой факультетской терапии № 1 лечебного факультета профессор Виталий Андреевич Сулимов, который преждевременно ушел из жизни 4 февраля 2016 г. В последние годы жизни Виталий Андреевич много времени уделял изучению антикоагулянтной терапии в кардиологии. К сожалению, он не дождался этой конференции. Поэтому 1-й Всероссийский форум антикоагулянтной терапии был посвящен его памяти.

Идею проведения форума поддержали представители фармацевтических компаний, которые позиционируются на рынке антикоагулянтов. В организации мероприятия и создании научной программы активно участвовали сопредседатели форума д.м.н., заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, профессор Владимир Анатольевич Парфенов и член-корреспондент РАН, д.м.н., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, профессор Александр Давидович Макацария. Нашей целью было проведение форума на площадке Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, поскольку идея подготовки форума родилась именно здесь. Проректор по научной деятельности Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, профессор Сергей Борисович Шевченко, а также главный врач Университетской клинической больницы № 1 Олег Васильевич Бабенко поддержали идею проведения форума и любезно предоставили нам такую возможность.

**– Какие мероприятия были включены в научную программу конференции?**

– Научная программа конференции включала пленарную сессию, где с собственным видением проблемы антикоагулянтной терапии выступили представители разных медицинских специальностей, сателлитные симпозиумы фармацевтических компаний и мастер-классы. В рамках конференции был объявлен набор тезисов. Из 60–70 тезисов, присланных из разных регионов Российской Федерации, было отобрано около 15. Их авторы выступили на форуме с собственными докладами. Таким образом, актуальные вопросы антикоагулянтной терапии освещались на высоком научном уровне.

**– Врачей каких специальностей объединила Всероссийская научно-практическая конференция «ФАКТ-2016»?**

– В целом форум преследовал цель улучшения качества антикоагулянтной помощи на междисциплинарном уровне. Он объединил более 500 профессионалов, занимающихся вопросами антикоагулянтной терапии, не только из нашей страны, но также из Великобритании, Эстонии, Украины, Молдовы, Узбекистана. Участниками форума в основном были представители таких специальностей, как кардиология, неврология, акушерство и гинекология. В будущем мы планируем привлечь к участию в конференции общих и сердечно-сосудистых хирургов, травматологов-ортопедов и педиатров. Врачи этих специальностей в рутинной практике используют антикоагулянтную терапию. Их опыт бесценен.

**– Какие основные вопросы антикоагулянтной терапии рассматривались в рамках конференции?**

– Основными темами конференции стали антикоагулянтная терапия в кардиологической, неврологической и акушерско-гинекологической практике.

Антикоагулянтная терапия относится к одному из наиболее востребованных в практической медицине подходов, предусматривающих контроль за лечением и профилактикой артериальных и венозных тромбоэмболических осложнений. В ходе конференции особое внимание уделялось применению методов современной антикоагулянтной терапии у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения. Огромный интерес в терапевтической и кардиологической аудитории вызвали доклады неврологов. И это не случайно, ведь речь шла не только об антикоагулянтной терапии, но и об особенностях ведения сложных пациентов с нарушениями работы различных органов и систем.

Было представлено много интересных клинических случаев. Специалисты выступили с сообщениями о применении антикоагулянтной терапии в кардиологии, в том числе у пациентов с острым коронарным синдромом после чрескожных коронарных вмешательств.

На форуме обсуждались актуальные вопросы применения антикоагулянтов в акушерстве и гинекологии. Акушеров-гинекологов, которые занимаются вопросами антикоагулянтной терапии, в нашей стране немного. Но эта тема оказалась интересна не только им, но и специалистам смежных специальностей: терапевтам, кардиологам, хирургам. В их клинической практике встречаются беременные с определенной патологией, перенесенным инсультом, женщины детородного возраста с венозными тромбозами, нуждающиеся в антикоагулянтной терапии. Врачи слушали и задавали вопросы; создавались своего рода междисциплинарные образовательные школы. Например, наша коллега из Санкт-Петербурга, профессор Татьяна Владимировна Вавилова в течение двух дней рассказывала участникам форума о современной и эффективной модели ведения пациентов, принимающих антикоагулянты, а в рамках мастер-



## Актуальное интервью

класса демонстрировала принципы работы антикоагулянтного кабинета в режиме реального времени.

– **Как Вы думаете, станет ли Всероссийский форум антикоагулянтной терапии традиционным ежегодным мероприятием?**

– Огромная заинтересованность участников в продолжении междисциплинарного обмена опытом применения антикоагулянтной терапии говорит сама за себя. В наших планах сделать это мероприятие традиционным. Конечно, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова останется в числе ключевых организаторов форума. Мы надеемся, что это мероприятие станет ежегодным, и в следующем году в нем примет участие еще больше специалистов разных специальностей, причем не только отечественных, но и зарубежных.

– **Дмитрий Александрович, одним из приоритетных направлений Вашей научно-исследовательской деятельности является персонализированная антикоагулянтная терапия в кардиологии. Расскажите о последних клинических исследованиях в области антикоагулянтной терапии.**

– Глобальные исследования ведутся по нескольким направлениям. Первое – изучение эффективности и безопасности прямых пероральных антикоагулянтов и исследования по поиску антидотов к этим препаратам. На российском фармацевтическом рынке в настоящее время представлены прямой ингибитор тромбина дабигатран, ингибиторы Ха-фактора ривароксабан и апиксабан. Препараты применяют для профилактики инсультов и системных эмболий у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий. Продолжаются исследования их безопасности в плане развития геморрагических осложнений.

Второе направление – расширение показаний к применению прямых пероральных антикоагулянтов. Сегодня целый ряд исследований посвящен оценке эффективности и безопасности применения дабигатрана, ривароксабана и апиксабана в сочетании с антиагрегантной терапией у пациентов, перенесших острый коронарный синдром, при котором требуется комбинированная антитромботическая терапия.

Еще одним направлением современных исследований в области антикоагулянтной терапии в кардиологии является синтез новых препаратов. На мой взгляд, это направление чрезвычайно важно и интересно. Новые альтернативные пероральные антикоагулянты должны обладать хорошим антитромботическим эффектом при минимальном риске кровотечений. Новые пероральные антикоагулянты не требуют регулярного контроля показателей коагуляции, однако необходима разработка подходов к мониторингу эффективности терапии.

– **Какими Вы видите перспективы развития методов антикоагулянтной терапии в нашей стране?**

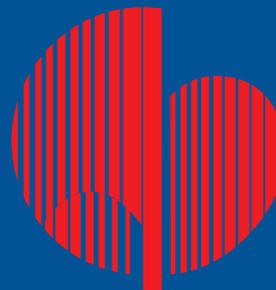
– В первую очередь следует обозначить четкие, доказательно обоснованные принципы применения антикоагулянтов, которые позволят проводить лечение с максимальной эффективностью и безопасностью. Это касается четкого контроля наиболее доступной, но сопряженной с определенными проблемами терапии варфарином. Несмотря на доказанную антикоагулянтную эффективность варфарина, отсутствие постоянного контроля МНО и коррекции дозы препарата в зависимости от полученных результатов МНО способны привести к риску развития геморрагических осложнений. В связи с этим обучение пациентов представляется наиболее очевидным и высокоэффективным.

Актуально внедрение в систему отечественного здравоохранения сети кабинетов контроля антикоагулянтной терапии, или антикоагулянтных клиник, как их называют в Европе. Сегодня в России создание подобной структуры не финансируется на государственном уровне. В результате в разных регионах (Санкт-Петербурге, Курской и Архангельской областях) кабинеты контроля антикоагулянтной терапии организованы и функционируют на базе кардиологических центров. В рамках конференции «ФАКТ-2016» у специалистов была возможность поделиться опытом создания кабинетов, в которых осуществляется контроль за пациентами, получающими антикоагулянтную терапию. В Москве организованы отдельные кабинеты контроля антикоагулянтной терапии, в том числе на базе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Однако отсутствует общая сеть таких кабинетов, они функционируют разрозненно и не взаимодействуют друг с другом. Как показывает опыт развитых стран, внедрение подобных кабинетов эффективно и экономически оправданно для системы здравоохранения. Поэтому будем надеяться, что мероприятия, такие как прошедший форум, послужат цели формирования единой сети антикоагулянтных кабинетов в нашей стране.

Еще один важный вопрос антикоагулянтной терапии, требующий решения, – назначаемость пациентам антикоагулянтов. По данным исследований, в большинстве регионов РФ только 20% больных из тех, кому должны быть назначены антикоагулянты, реально получают их. Таким образом, 80% пациентов, которым требуются антикоагулянты для профилактики инсульта, венозных тромбозов, тромбоэмболии легочной артерии, лишены антикоагулянтной терапии. В современном мире непосредственной причиной смерти в большинстве случаев являются тромботические осложнения различной локализации. Именно поэтому профилактика тромботических и тромбоэмболических осложнений с помощью методов антикоагулянтной терапии – основная задача клиницистов. Совместные усилия врачей разных специальностей, направленные на адекватную клиническую тактику, включающую проведение антикоагулянтной терапии, позволят изменить ситуацию со смертностью и продлить жизнь тысячам пациентов. ☺

Министерство здравоохранения  
Российской Федерации

ФГБУ «Российский кардиологический  
научно-производственный комплекс»  
Министерства здравоохранения РФ



# Достижения современной кардиологии

Всероссийская  
научно-практическая конференция  
(56-я ежегодная сессия РКНПК)

Приём тезисов  
до 15 апреля 2016 г.  
на сайте  
[www.cardioweb.ru](http://www.cardioweb.ru)

**2-3 июня 2016 г.**  
**г. Москва**



Место проведения: г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15 а  
ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ

Контактная информация: тел./факс 8-495-414-62-14,  
e-mail: [congress@cardioweb.ru](mailto:congress@cardioweb.ru)

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





# Фармакокинетический подход к персонализации антигипертензивной фармакотерапии

С.А. Гридина, Т.М. Григорьева, С.В. Поветкин, Н.Г. Филиппенко

Адрес для переписки: Сергей Владимирович Поветкин, psv46@kursknet.ru

*Проведено исследование, посвященное оценке влияния фенотипа окислительного метаболизма на выраженность фармакодинамического эффекта на фоне применения комбинированной гипотензивной терапии у больных артериальной гипертензией высокого и очень высокого риска. Выполненные расчеты подтвердили прямо пропорциональную зависимость между уровнем снижения артериального давления и фенотипом окислительного метаболизма. При этом у пациентов с медленным фенотипом фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла (препарат Экватор) оказывала достоверно более выраженный антигипертензивный эффект по сравнению со свободным сочетанием использованных препаратов.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, фенотип окислительного метаболизма, амлодипин, лизиноприл

Сегодня индивидуализация фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний остается одной из актуальных проблем кардиологии. Инновационным направлением персонализации фармакотерапии считается фармакокинетический подход. Он позволяет определить различия в механизме действия лекарственных средств у конкрет-

ных пациентов и оптимизировать медикаментозное вмешательство с учетом таких различий [1–4]. Среди гипотензивных препаратов основных классов имеются лекарственные средства, фармакодинамический эффект которых связан с особенностями фармакокинетики, в частности генетически обусловленной скоростью биотрансформационных процессов.

К таким препаратам относится представитель дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (БКК) амлодипин [5, 6]. В то же время большинство пациентов с артериальной гипертензией (АГ) нуждаются в комплексной терапии. В связи с этим представляется практически важным изучение выраженности фармакодинамических эффектов комбинированной терапии амлодипина и представителей одного из ведущих классов антигипертензивных средств – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) у больных АГ с различными фенотипами окислительного метаболизма.

Целью работы стала оценка влияния фенотипа окислительного метаболизма на выраженность фармакодинамического эффекта комбинированной гипотензивной терапии у больных АГ высокого и очень высокого риска.

## Материал и методы исследования

В исследование было включено 120 больных АГ 2–3-й степени с высоким и очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [7].



Критериями исключения из исследования стали:

- порок сердца, инфаркт миокарда, инсульт, стабильная стенокардия напряжения III–IV функционального класса (ФК) в период обследования или в анамнезе;
- хроническая сердечная недостаточность III–IV ФК;
- нарушения ритма и проводимости сердца, требующие антиаритмической терапии;
- симптоматическая АГ;
- хроническая бронхолегочная патология, сахарный диабет;
- сопутствующая патология, требующая постоянной медикаментозной терапии.

Основную группу составили 84 (70%) мужчины и 36 (30%) женщин в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст – 63 (58–64) года). Длительность АГ –  $10,60 \pm 2,89$  года. Среди участников исследования преобладали пациенты с 3-й степенью АГ (95 (79,1%) пациентов). 2-я степень имела место у 25 (20,9%) больных. Высокий риск отмечался у 58 (48,3%) пациентов, очень высокий – у 62 (51,7%).

Тем, кто удовлетворял критериям включения в основную группу, в течение трехдневного плацебо-периода проводили клинические, лабораторные и инструментальные исследования, после чего пациенты были рандомизированы (стратификационным методом) на три группы в зависимости от схемы фармакотерапии – фиксированной и свободной комбинации ИАПФ и дигидропиридинового БКК. В скрининговом периоде при необходимости больные могли использовать капгоприл.

Для фармакологической коррекции АГ в качестве стартовых схем терапии использовали комбинации препаратов:

- первая группа: амлодипин (Нормодипин) 5–10 мг/сут + рамиприл (Амприлан) 5–10 мг/сут;
- вторая группа: амлодипин (Нормодипин) 5–10 мг/сут + лизиноприл (Диротон) 10–20 мг/сут;
- третья группа: фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла (Экватор) 1 таб. (5 + 10 мг)/сут – 1 таб. (10 + 20 мг)/сут.

В каждой из трех групп проводили титрование доз препаратов, критерием увеличения которых служило отсутствие достижения целевого артериального давления (АД) – менее 140/90 мм рт. ст., оцениваемого во время очередного визита пациента. Общая длительность наблюдения составила четыре недели. При оценке казуальных («офисных») значений АД исходили из существующих методических требований [7]. За исходные уровни системных гемодинамических параметров принимали показатели, зафиксированные перед началом фармакотерапии. До скринингового периода было получено информированное согласие всех пациентов на участие в исследовании.

Фенотип окислительного метаболизма определяли на основании оценки фармакокинетических параметров препарата-маркера – аминофиллина (Эуфиллина) методом высокоэффективной обращенно-фазовой жидкостной хроматографии. Верифицирующим показателем для определения фенотипа окислительного метаболизма служил период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) Эуфиллина. Его определяли по концентрации тест-препарата в слюне в течение суток после перорального приема с последующим расчетом фармакокинетических параметров на основании однокастовой кинетической модели с учетом всасывания первого порядка. Дозу Эуфиллина рассчитывали в соответствии с весом пациента: 45–60 кг – 150 мг препарата, 60–75 кг – 300 мг, 75–90 кг – 450 мг. Первую биопробу брали через три часа после приема препарата, вторую – через пять часов, третью – через семь часов, четвертую – через десять часов, пятую – через 12 часов, шестую – через 24 часа. Пробы хранили в морозильной камере до предварительной подготовки. Последняя заключалась в следующем. Пробы слюны центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10–15 минут. Затем к надосадочной жидкости добавляли равное количество осадительной смеси (0,1%-ная серная кислота

в этаноле). Встряхивали в течение одной минуты. Далее центрифугировали при 6000 об/мин в течение 40 минут. Супернатант отбавляли и хранили в холодильнике до количественного определения. Фенотип окислительного метаболизма оценивали по граничным уровням периода полуэлиминации тест-препарата ( $T_{1/2}$ ): менее девяти часов – быстрый фенотип окислительного метаболизма, от девяти до 15 часов – медленный фенотип, более 15 часов – очень медленный [4, 8–10]. Фармакокинетические исследования были выполнены с использованием хроматографа «Миличром».

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 8.0. Предварительно оценивали принадлежность совокупностей данных к нормальному распределению. При нормальном распределении изучаемые параметры описывали исходя из их среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). При распределении значений показателей, отличных от нормального, их описывали с помощью медианы (Me) и межквартильного интервала (нижний квартиль – 25%, верхний – 75%). Количественные показатели оценивали по t-критерию (критерий Стьюдента) для независимых и зависимых переменных. При распределении переменных, значения которых отличались от нормального, достоверность различий оценивали непараметрическими методами Вилкоксона и Манна – Уитни (для зависимых и независимых переменных соответственно). Статистически значимыми считали различия при значениях двустороннего  $p < 0,05$ . Для устранения ошибочных оценок наличия достоверности различий параметров при множественном сравнении подгрупп применяли поправку Бонферрони. При сравнении дискретных величин в системе четырехпольных таблиц с помощью критерия  $\chi^2$  последний оценивали с коррекцией на непрерывность по Йетсу. При наличии в одном из полей таблицы  $2 \times 2$  значения



признака менее 5 применяли точный критерий Фишера [11, 12].

При оценке степени взаимосвязи между различными параметрами использовали коэффициент корреляции Пирсона.

Значение влияния различных факторов на исследуемые показатели оценивали на основании дисперсионного анализа. При определении степени детерминированности вариации критериальной (зависимой) переменной предикторами (независимыми переменными) и прогнозировании значения зависимой переменной с помощью независимых использовали регрессионный анализ.

## Результаты исследования

Возможность проведения анализа влияния генетически детерминированной скорости окислительного метаболизма на степень гипотензивного эффекта применяемых в работе лекарственных препаратов была обусловлена их фармакокинетическими характеристиками. Единственным

из используемых лекарственных веществ, фармакодинамический эффект которых зависел от скорости окислительного метаболизма, определяемого по тест-препарату, был амлодипин [5, 6]. Фармакокинетика остальных препаратов не зависела от генетически детерминированного полиморфизма скорости окислительных процессов [13, 14].

Другим фактором, определяющим возможность проведения указанного анализа, послужило полиморфное распределение пациентов по фенотипам окислительного метаболизма в каждой исследуемой группе (рис. 1).

Данные (представленные в модульных значениях) о степени снижения АД в исследуемых фенотипических группах больных, получавших различные варианты комбинированной фармакотерапии, отражены в табл. 1.

Степень снижения АД у больных первой группы с медленным и очень медленным фенотипом окислительного метаболизма была достоверно больше, чем у пациентов с быстрым вариантом окислительного процесса. Первые две фенотипические группы также значимо различались по уровню снижения систолического АД (САД). По величине снижения диастолического АД (ДАД) существенных различий между медленными и очень медленными фенотипами окислительного метаболизма не выявлено. Статистический анализ, оценивающий выраженность степени снижения АД в фенотипических группах больных, получавших в качестве стартовой терапии свободную

комбинацию амлодипина и лизиноприла, выявил зависимость, аналогичную той, которая наблюдалась у больных первой группы. В третьей группе пациенты с медленным и очень медленным фенотипом окислительного метаболизма были идентичны ( $p > 0,05$ ) по уровню снижения АД при четырехнедельной терапии Экватором и существенно превосходили по указанному эффекту лиц с высокой скоростью окислительного процесса.

Сравнение степени снижения АД у больных разных групп с одинаковой скоростью биотрансформационных процессов показало достоверное ( $p < 0,001$  для САД и  $p < 0,01$  для ДАД) преобладание выраженности гипотензивного эффекта у пациентов с медленным фенотипом окислительного метаболизма из третьей группы по сравнению с аналогичной когортой лиц первой и второй групп.

Анализ количества больных, достигших целевого АД, выявил тенденцию ( $p > 0,05$ ) к увеличению среди пациентов с низкой и очень низкой скоростью окислительной биотрансформации лекарственных средств в первой группе (рис. 2). Во второй группе зарегистрировано достоверное преобладание больных с целевым уровнем АД среди лиц с очень низкой скоростью окислительного метаболизма. В третьей группе пациентов с медленным и очень медленным фенотипом окислительного метаболизма зафиксировано достоверно больше, чем пациентов с быстрым фенотипом.

- Быстрый фенотип окислительного метаболизма
- Медленный фенотип окислительного метаболизма
- Очень медленный фенотип окислительного метаболизма

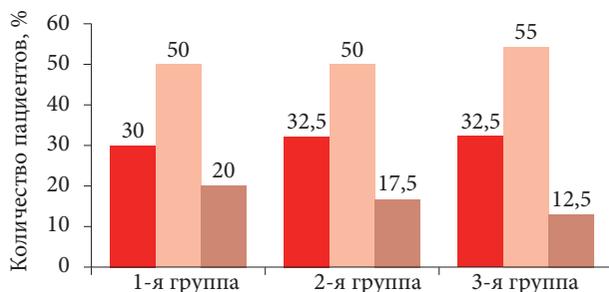


Рис. 1. Частота распределения больных по фенотипам окислительного метаболизма

Таблица 1. Степень снижения артериального давления у больных исследуемых групп с различными фенотипами окислительного метаболизма

Группа	Показатели	Фенотип окислительного метаболизма			p		
		быстрый	медленный	очень медленный	1–2	1–3	2–3
Первая	Δ%САД	6,42 (3,90–8,85)	12,7 ± 3,50	19,6 ± 5,66	**	***	***
	Δ%ДАД	5,66 (0,39–8,16)	10,6 ± 6,39	16,6 ± 5,14	*	***	н/д
Вторая	Δ%САД	6,59 (4,07–6,59)	13,1 ± 1,73	21,6 ± 3,09	***	***	***
	Δ%ДАД	5,66 (0,90–5,66)	11,9 ± 5,43	15,9 ± 3,83	***	***	н/д
Третья	Δ%САД	9,34 (6,25–14,1)	24,6 ± 4,41	27,9 ± 6,54	***	***	н/д
	Δ%ДАД	1,04 (-4,17–5,66)	19,1 ± 5,70	23,6 ± 8,66	***	***	н/д

Примечание. Δ%САД и Δ%ДАД – степень (%) снижения систолического и диастолического АД соответственно.



Градации скорости окислительного метаболизма, рассматриваемые как детерминирующий фактор при проведении дисперсионного анализа, достоверно влияли на степень снижения САД и ДАД ( $F = 18,7$ ,  $p < 0,001$ ;  $F = 9,89$ ,  $p < 0,001$  соответственно) как в первой, так и во второй ( $F = 46,1$ ,  $p < 0,001$ ;  $F = 14,1$ ,  $p < 0,001$  соответственно) и третьей группах ( $F = 39,9$ ,  $p < 0,001$ ;  $F = 33,0$ ,  $p < 0,001$  соответственно).

Корреляционный анализ, оценивающий взаимосвязь  $T_{1/2}$  тест-препарата и степени антигипертензивного эффекта терапии у больных первой группы, установил достоверное влияние исследуемого параметра на  $\Delta\%САД$  и  $\Delta\%ДАД$  ( $r = 0,59$ ,  $p < 0,001$ ;  $r = 0,58$ ,  $p < 0,001$  соответственно). Аналогичная взаимосвязь имела место как во второй ( $r = 0,83$ ,  $p < 0,001$ ;  $r = 0,60$ ,  $p < 0,001$  соответственно), так и в третьей группе ( $r = 0,55$ ,  $p < 0,001$ ;  $r = 0,64$ ,  $p < 0,001$  соответственно).

Следующий этап исследования предполагал проведение регрессионного анализа. Его основной задачей было построение регрессионных уравнений, позволяющих со значительной долей вероятности прогнозировать выраженность гипотензивного эффекта при использовании в качестве стартовой второй ступени терапии, основанной на свободной или фиксированной комбинации амлодипина с лизиноприлом или рамиприлом. При этом зависимым параметром служила степень снижения САД и ДАД, независимыми – период полувыведения тест-препарата и исходные значения АД. Выбор параметров для регрессионного анализа был обусловлен достоверной корреляционной зависимостью между фармакокинетическими и гемодинамическими показателями. Кроме указанных корреляционных связей  $T_{1/2}$  и  $\Delta\%АД$  последний параметр был детерминирован исходным уровнем. При оценке четырехнедельной терапии пациентов первой группы значение  $\Delta\%САД$  достоверно коррелировало с ис-

ходным уровнем САД ( $r = 0,32$ ,  $p < 0,05$ ),  $\Delta\%ДАД$  – с исходным уровнем ДАД ( $r = 0,63$ ,  $p < 0,001$ ). Во второй группе исходные уровни САД и ДАД также были значимо связаны с величиной их снижения в процессе лечения ( $r = 0,41$ ,  $p < 0,01$ ;  $r = 0,54$ ,  $p < 0,001$  соответственно). Исходный уровень САД у больных третьей группы не имел значимой связи с  $\Delta\%САД$  ( $r = 0,055$ ,  $p > 0,05$ ), в то время как исходные значения ДАД достоверно коррелировали с величиной их снижения ( $r = 0,45$ ,  $p < 0,01$ ) при фармакотерапии.

Показатели регрессионного анализа, проведенного в первой группе пациентов, характеризующие выраженность линейной связи между зависимыми ( $\Delta\%САД$ ,  $\Delta\%ДАД$ ) и независимыми ( $T_{1/2}$ , исходные уровни САД и ДАД) переменными, свидетельствовали о ее достоверности (табл. 2).

Уравнения регрессии, позволяющие рассчитать прогнозируемый гипотензивный эффект четырехнедельной терапии амлодипином и рамиприлом, имели следующий вид:

$$\Delta\%САД = -57,9 + 0,995 \times T_{1/2} + 0,318 \times САД_{исх};$$

$$\Delta\%ДАД = -64,5 + 0,758 \times T_{1/2} + 0,611 \times ДАД_{исх};$$

Все бета-коэффициенты уравнений были высоко значимыми ( $p < 0,001$ ). Коэффициент детерминации объяснял более 60% вариаций зависимой переменной.

Параметры регрессионного анализа, проведенного в третьей группе пациентов, были статистически значимы (табл. 3).

Расчетные уравнения регрессии для пациентов второй группы:

$$\Delta\%САД = -62,9 + 1,032 \times T_{1/2} + 0,352 \times САД_{исх};$$

$$\Delta\%ДАД = -83,8 + 0,967 \times T_{1/2} + 0,775 \times ДАД_{исх};$$

Коэффициент детерминации объяснял вариации зависимой переменной не менее чем у 3/4 пациентов второй группы. Все бета-коэффициенты уравнений были статистически достоверными ( $p < 0,001$ ).

Показатели регрессионного анализа, проведенного в третьей группе, оценивающие связь между ис-

дующими зависимыми и независимыми переменными, были статистически значимы (табл. 4).

Для расчета прогнозируемого гипотензивного эффекта (для САД) от четырехнедельной терапии Экватором использовалось следующее уравнение регрессии:

$$\Delta\%САД = -37,4 + 1,149 \times T_{1/2} + 0,247 \times САД_{исх};$$

Свободный член уравнения и бета-коэффициент  $САД_{исх}$  были статистически незначимы. Однако исключение исходных значений САД из параметров регрессион-

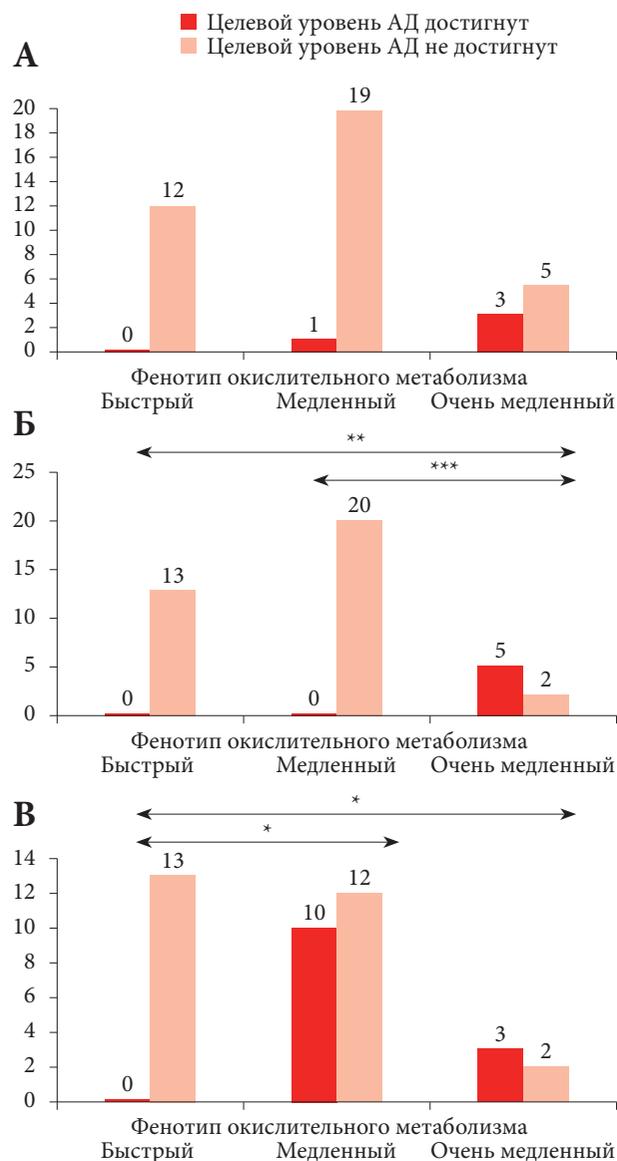


Рис. 2. Частота достижения целевого АД в зависимости от фенотипа окислительного метаболизма у пациентов первой (А), второй (Б) и третьей (В) групп при четырехнедельной фармакотерапии



ного уравнения приводило к ухудшению последних, в связи с чем данный показатель был оставлен в перечне независимых параметров регрессионного уравнения. Построенное уравнение не характеризовалось высокой степенью охвата вариации  $\Delta\%САД$ , но при этом было достоверным.

Уравнение регрессии для оценки степени снижения ДАД:  
 $\Delta\%ДАД = -78,7 + 1,398 \times T_{1/2} + 0,741 \times ДАД_{исх}$ .

Коэффициент детерминации данного уравнения объяснял вариации зависимой переменной более чем у половины пациентов третьей группы. Все бета-коэффициенты уравнений являлись высоко значимыми ( $p < 0,001$ ).

### Обсуждение результатов

В настоящее время индивидуализация фармакотерапии заболеваний системы кровообращения строится в основном на фармакодинамических и фармакогенетических подходах [2, 3, 15, 16]. Фармакогенетические наиболее

перспективные, но технически более сложные. Оценка полиморфизма окислительного метаболизма на основе изучения фармакокинетики препарата-маркера с практической точки зрения является одним из оптимальных путей персонализации фармакотерапии [4, 17, 18]. Использование данного метода в представленной работе позволило выявить в исследуемых группах тримодальное распределение пациентов по скорости биотрансформации тест-препарата. Частотное распределение фенотипических вариантов окислительного метаболизма в исследуемых группах несколько отличалось от такового в европеоидной популяции [4, 8, 19]. В группах доминировали пациенты с медленным фенотипом окислительного метаболизма, что скорее всего было обусловлено небольшим числом включенных в каждую группу больных. Последний факт не препятствовал проведению сопоставительного анализа «фенотип окислительно-

го метаболизма – гипотензивный эффект».

Фармакокинетика использованных препаратов позволяла предположить зависимость степени снижения АД от скорости окислительной биотрансформации лекарственного средства – амлодипина. Метаболизм ИАПФ не зависел от указанного процесса [13, 14].

Проведенные расчеты подтвердили наличие прямо пропорциональной зависимости степени снижения АД от фенотипа окислительного метаболизма. Последний как факторная детерминанта достоверно влиял на выраженность гипотензивного эффекта каждого из трех вариантов второй ступени терапии больных АГ. При этом у пациентов с медленным фенотипом окислительного метаболизма фиксированная комбинация амлодипина и лизиноприла (Экватор) оказывала достоверно более выраженный антигипертензивный эффект по сравнению со свободным сочетанием использованных препаратов.

Полученные результаты по рассматриваемой проблеме концептуально совпадают с данными литературы. Так, post-hoc-анализ, выполненный у 38 462 участников исследования ALLHAT, показал различие фармакодинамических эффектов амлодипина и хлорталидона, ассоциированных с определенными аллельными вариантами гена NPPA T2238C [20].

Особенности фармакокинетики гипотензивных средств – не единственные факторы, обуславливающие величину антигипертензивного эффекта. Именно поэтому построение моделей прогнозирования степени снижения АД должно учитывать множественность детерминант. Среди них определенное место занимают исходные значения гемодинамических параметров. Проведенный в работе корреляционный анализ позволил определить начальные уровни АД наряду с  $T_{1/2}$  препарата-маркера как факторы, которые могут использоваться в регрессионных уравнениях, с целью определения гипотетической степени

Таблица 2. Результаты регрессионного анализа зависимости  $\Delta\%АД$  от его исходного уровня и  $T_{1/2}$  тест-препарата у больных первой группы на фоне фармакотерапии

Критерии регрессионного анализа	$\Delta\%САД$	$\Delta\%ДАД$
Коэффициент множественной корреляции (R)	0,778	0,791
Коэффициент детерминации ( $R_2$ )	0,606	0,625
F-критерий	28,4	23,4
P <sub>F</sub> -критерий	< 0,001	< 0,001

Таблица 3. Результаты регрессионного анализа зависимости  $\Delta\%АД$  от его исходного уровня и  $T_{1/2}$  препарата-маркера у больных второй группы на фоне фармакотерапии

Критерии регрессионного анализа	$\Delta\%САД$	$\Delta\%ДАД$
Коэффициент множественной корреляции (R)	0,880	0,860
Коэффициент детерминации ( $R_2$ )	0,770	0,750
F-критерий	63,0	54,6
P <sub>F</sub> -критерий	< 0,001	< 0,001

Таблица 4. Результаты регрессионного анализа зависимости  $\Delta\%АД$  от его исходного уровня и  $T_{1/2}$  препарата-маркера у больных третьей группы на фоне фармакотерапии

Критерии регрессионного анализа	$\Delta\%САД$	$\Delta\%ДАД$
Коэффициент множественной корреляции (R)	0,60	0,770
Коэффициент детерминации ( $R_2$ )	0,360	0,590
F-критерий	10,5	27,2
P <sub>F</sub> -критерий	< 0,001	< 0,001



снижения АД под влиянием той или иной схемы стартовой терапии больных АГ. Приведение показателя точности прогноза (по вариативной составляющей) степени снижения АД к среднему значению по всем трем вариантам стартовой фармакотерапии характеризует достаточно высокий процент – 61,7% – выборки пациентов с АГ высокого и очень высокого

риска, у которых будут совпадать теоретические и фактические значения  $\Delta\%$ АД.

Таким образом, проведенный анализ продемонстрировал зависимость степени снижения АД от фенотипического варианта окислительного метаболизма у больных АГ на фоне применения схем второй ступени гипотензивной терапии с включением амло-

дипина и лизиноприла или рамиприла. Данный факт позволяет проводить индивидуализированный выбор стартового варианта фармакотерапии. Использование регрессионных уравнений может служить основой для повышения степени персонализации антигипертензивной терапии, основанной на комбинации амлодипина и ИАПФ. ☺

## Литература

1. Арчаков А.И. Цитохромы P-450, лекарственная болезнь и персонифицированная медицина // Клиническая медицина. 2008. № 4. С. 4–8.
2. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
3. Кукес В.Г., Палеев Н.Р., Сычев Д.А. Методология персонализированной медицины: старые идеи и новые возможности // Врач. 2008. № 1. С. 3–6.
4. Холодов Л.Е., Яковлев В.П. Клиническая фармакокинетика. М.: Медицина, 1985.
5. www.drugbank.ca/drugs/DB00381.
6. Beresford A.P., McGibney D., Humphrey M.J. et al. Metabolism and kinetics of amlodipine in man // Xenobiotica. 1988. Vol. 18. № 2. P. 245–254.
7. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. М., 2010.
8. Холодов Л.Е., Глезер М.Г., Махарадзе П.В. Фармакокинетика, фармакодинамика и биоформация антиаритмических препаратов. Тбилиси: Ганатлеба, 1988.
9. Jaber M., Schneider A.T., Goldstein S. et al. Reliability and predictive value of salivary theophylline levels // Ann. Allergy. 1987. Vol. 58. № 2. P. 105–108.
10. Knott C., Bateman M., Reynolds F. Do saliva concentrations predict plasma unbound theophylline concentrations? A problem re-examined // Br. J. Clin. Pharmacol. 1984. Vol. 17. № 1. P. 9–14.
11. Боровиков В., Боровиков П. STATISTICA. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. М.: ФИЛИНЪ, 1997.
12. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999.
13. www.drugbank.ca/drugs/DB00722.
14. www.drugbank.ca/drugs/DB00178.
15. Тимофеева А.В., Горюнова Л.Е., Хаспеков Г.Л. и др. Фармакогенетика, фармакогеномика в свете проблем, связанных с эссенциальной артериальной гипертензией // Кардиологический вестник. 2007. Т. 2. № 1. С. 5–12.
16. Хохлов А.Л., Прохорова Ю.В., Лилеева Е.Г. Критерии эффективности амлодипина при артериальной гипертензии в сочетании с сахарным диабетом 2 типа путем применения острых лекарственных проб // Качественная клиническая практика. 2011. № 1. С. 39–43.
17. Филиппенко Н.Г., Поветкин С.В., Маль Г.С. и др. Возможности персонализации фармакотерапии у больных кардиологического профиля // Кардиосоматика. 2011. № 2. С. 58–62.
18. Майорова О.А. Фармакогенетика: индивидуальные особенности метаболизма лекарственных веществ // Качественная клиническая практика. 2002. № 4. С. 2–10.
19. Вальдман Е.А. Проблемы внедрения достижений фармакогеномики // Ремедиум. 2008. № 3. С. 5–9.
20. Lynch A.I., Boerwinkle E., Davis B.R. et al. Pharmacogenetic association of the NPPA T2238C genetic variant with cardiovascular disease outcomes in patients with hypertension // JAMA. 2008. Vol. 299. № 3. P. 296–307.

## Pharmacokinetic Approach Towards Personalization of Antihypertensive Pharmacotherapy

S.A. Gridina, T.M. Grigoryeva, S.V. Povetkin, N.G. Filippenko

Kursk State Medical University

Contact person: Sergey Vladimirovich Povetkin, psv46@kursknet.ru

*The current study was aimed at assessing an impact of oxidative phenotype on intensity of pharmacodynamics effect after applying a combination anti-hypertensive therapy in patients with high- and very high-risk arterial hypertension. It was confirmed that the level of decrease arterial pressure directly correlated with oxidative phenotype. Upon that, patients with slow oxidative phenotype administered with a fixed- vs. free-combination of amlodipine and lisinopril (Equator) exhibited significantly more pronounced anti-hypertensive effect.*

**Key words:** arterial hypertension, angiotensin-converting-enzyme inhibitors, oxidative phenotype, amlodipine, lisinopril



<sup>1</sup> Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

<sup>2</sup> Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова

# Лечение артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом: преимущества фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина

О.Д. Остроумова<sup>1, 2</sup>, А.А. Зыкова<sup>1</sup>, В.А. Дудаев<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Ольга Дмитриевна Остроумова, [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

*В статье проанализированы вопросы, касающиеся целевого уровня артериального давления у больных сахарным диабетом, и выбора у таких пациентов антигипертензивных препаратов, в том числе рациональных комбинаций антигипертензивных средств. Представлены результаты исследований, подтверждающие преимущества комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента с антагонистом кальция для лечения пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом. Подчеркиваются преимущества рамиприла и его фиксированной комбинации с амлодипином для лечения указанной категории больных. Рассмотрен клинический случай успешного применения фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина у пациента с артериальной гипертензией и сахарным диабетом.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет, артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, рамиприл, антагонисты кальция, амлодипин, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов

Как известно, до 75% осложнений сахарного диабета (СД) со стороны сердечно-сосудистой системы или почек связаны с артериальной гипертензией (АГ) [1]. При сочетании у одного и того же больного СД и АГ риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) повышается в два – четыре раза, инсульта – в два-три раза, полной потери зрения – в 10–25 раз, уремии – в 15–20 раз, гангрены нижних конечностей – в 20 раз [2]. Поэтому больные СД нуждаются в эффективном лечении АГ – снижении АД до целевого уровня и защите органов-мишеней.

Снижение АД у пациентов с СД сопровождается существенным уменьшением числа сердечно-сосудистых событий. Подтверждение тому – результаты ряда исследований [3–7] с участием больных СД, двух исследований, полностью посвященных таким больным [8, 9], и метаанализа [10]. В двух исследованиях [5, 9] положительный эффект отмечался при снижении диастолического АД (ДАД) до 80–85 мм рт. ст. В то же время ни в одной работе систолическое АД (САД) не снижалось менее 130 мм рт. ст. Единственное исследование, в котором пациен-

там с СД из группы интенсивной терапии удалось достичь значения САД чуть ниже 130 мм рт. ст., – исследование ABCD у «нормотензивных» больных. Это очень маленькое исследование, в котором не было получено стойкого уменьшения числа сердечно-сосудистых событий (они были лишь вторичной конечной точкой) [11].

В более крупном исследовании ACCORD (хотя его статистическая мощность была недостаточной) не удалось достичь значительного уменьшения частоты основных сердечно-сосудистых событий у больных СД при снижении САД до среднего уровня 119 мм рт. ст. в группе интенсивного снижения АД по сравнению с таковой при среднем уровне САД 133 мм рт. ст. в контрольной группе [12].

Европейские рекомендации по диагностике и лечению АГ 2013 г. предусматривают для больных СД целевое значение САД менее 140 мм рт. ст. (класс рекомендаций I, уровень доказательности A), целевое значение ДАД – менее 85 мм рт. ст. (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [13].

В настоящее время доказано, что начинать медикаментозную антигипертензивную терапию необходимо у всех больных СД со средним САД  $\geq$  160 мм рт. ст. (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [13]. При этом медикаментозная антигипертензивная терапия также настоятельно реко-



мендована большим СД с уровнем САД  $\geq 140$  мм рт. ст. (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [13].

Сравнение показателя снижения частоты сердечно-сосудистых событий в разных исследованиях свидетельствует о том, что при одинаковой разнице САД польза от более интенсивного снижения САД постепенно уменьшается, если эта разница находится у нижней границы диапазона 139–130 мм рт. ст. [14]. На основании имеющихся данных можно предположить отсутствие дальнейшего увеличения пользы при снижении АД менее 130 мм рт. ст. [15–17].

Антигипертензивные препараты у больных с СД следует выбирать с учетом эффективности и переносимости. Чтобы индивидуализировать терапию, при выборе лекарственного средства для конкретного пациента необходимо принимать во внимание и сопутствующие заболевания [13]. Поскольку у пациентов с СД и АГ высокий или очень высокий риск развития осложнений [13], достичь целевых значений АД при СД труднее [18]. У таких больных целесообразно применение комбинированной антигипертензивной терапии, в том числе в качестве стартовой [13].

Предпочтительны блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РАС) – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), особенно при наличии протеинурии или микроальбуминурии (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [13]. Однако, как показали данные исследований ALTITUDE и ONTARGET, следует избегать назначения двух блокаторов РАС одновременно (включая ингибитор ренина алискирен) больным из группы высокого риска, поскольку это ухудшает исходы [19, 20]. Можно использовать тиазидные и тиазидоподобные диуретики в комбинации с блокаторами РАС [13]. Доказана и польза антагонистов кальция, прежде всего в комбинации с блокатором

РАС [13]. Несмотря на то что некоторые бета-блокаторы потенциально ухудшают чувствительность к инсулину, они являются важной составляющей комбинированной терапии для контроля АД, особенно когда у больного СД имеется также ИБС и/или сердечная недостаточность [13].

Следовательно, пациенты с СД и АГ нуждаются в комбинированной антигипертензивной терапии иАПФ или БРА в сочетании с антагонистом кальция либо с тиазидным или тиазидоподобным диуретиком. Согласно результатам исследования ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension), приоритетной в данной клинической ситуации считается комбинация иАПФ с амлодипином [21]. В названном исследовании у 11 506 больных АГ высокого риска (СД имел место у 60% больных) провели прямое сравнение эффективности двух фиксированных комбинаций «иАПФ/дигидропиридиновый антагонист кальция амлодипин» и «иАПФ/тиазидный диуретик гидрохлоротиазид». В группе пациентов, принимавших фиксированную комбинацию «иАПФ/амлодипин», частота первичной точки (комбинация сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности) была на 19,6% ниже, чем в группе, получавшей фиксированную комбинацию того же иАПФ с гидрохлоротиазидом (относительный риск (ОР) 0,80, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,72–0,90;  $p < 0,001$ ) [22].

Таким образом, результаты исследования ACCOMPLISH продемонстрировали, что использование комбинации «иАПФ/дигидропиридиновый антагонист кальция амлодипин» может замедлять прогрессирование снижения функции почек у больных АГ высокого риска, в том числе при наличии СД, в большей степени, чем комбинация «блокатор РАС/гидрохлоротиазид».

### Исследование HOPE

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке появил-

ся препарат Эгипрес® (фармацевтический завод «Эгис», Венгрия), представляющий собой фиксированную комбинацию амлодипина и иАПФ рамиприла. Это первая фиксированная комбинация подобного рода в нашей стране. Какими преимуществами обладает рамиприл в лечении больных СД? Доказательная база рамиприла в плане снижения смертности и частоты сердечно-сосудистых и почечных осложнений у пациентов с СД обширна. Так, в исследовании HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) были включены 3577 больных СД в возрасте  $\geq 55$  лет с сердечно-сосудистыми заболеваниями или по крайней мере одним фактором риска [23]. Средний возраст участников исследования составил 65,4 года. Среди них было 37% женщин, у 56% из которых имела место АГ [4]. Исходные характеристики пациентов групп рамиприла и плацебо были сходными: отсутствовали протеинурия, сердечная недостаточность или снижение фракции выброса левого желудочка, терапия иАПФ не проводилась. В соответствии с дизайном исследования, больным назначали рамиприл 10 мг/сут или плацебо. Комбинированная конечная точка включала инфаркт миокарда, инсульт и смерть от сердечно-сосудистых причин.

Установлено, что частота комбинированной первичной конечной точки (инфаркт миокарда, инсульт или сердечно-сосудистая смерть) в группе рамиприла была значительно ниже, чем в группе плацебо (снижение ОР на 25%, 95% ДИ 12–36;  $p = 0,0004$ ) [4]. Частота отдельных компонентов первичной конечной точки и других вторичных конечных точек при лечении рамиприлом также достоверно снизилась (см. таблицу) [4]. Через год лечение рамиприлом способствовало снижению риска первичной конечной точки на 16% (от -14 до 39;  $p = 0,26$ ), а через два года – на 26% (6–41;  $p = 0,011$ ). В последующие годы эффект сохранялся [4].

Благоприятный эффект рамиприла не зависел от наличия сер-



дечно-сосудистых заболеваний в анамнезе ( $p = 0,91$ ), АГ ( $p = 0,93$ ), типа СД ( $p = 0,32$ ) или проведения сахароснижающей терапии ( $p = 0,51$ ) [4]. Эффект рамиприла в отношении частоты первичной конечной точки сохранялся после внесения поправки на изменения АД (снижение ОР на 25%, 95% ДИ 12–36;  $p = 0,0004$ ).

Результаты исследования NOPE свидетельствуют о том, что рамиприл значительно снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений (на 25–30%) у пациентов с СД среднего и пожилого возраста. Эффективность препарата не зависит от наличия сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, АГ или микроальбуминурии, терапии инсулином или пероральными сахароснижающими средствами, типа СД.

### Исследование RAMONA

Фиксированная комбинация рамиприла с амлодипином (Эгипрес®) представлена четырьмя вариантами в зависимости от дозы: рамиприл 5 мг/амлодипин 5 мг,

рамиприл 5 мг/амлодипин 10 мг, рамиприл 10 мг/амлодипин 5 мг, рамиприл 10 мг/амлодипин 10 мг. В ходе специального исследования RAMONA [24] оценивали эффективность и безопасность различных фиксированных доз комбинации рамиприла и амлодипина у ранее леченных больных ( $n = 6423$ ) с мягкой или умеренной АГ, у которых не удалось достичь целевого уровня АД, несмотря на проводимую терапию. Первичной конечной точкой открытого проспективного многоцентрового исследования RAMONA стала оценка эффективности препарата Эгипрес® в течение четырех месяцев лечения пациентов с СД и АГ, у которых не было достигнуто целевого уровня АД на фоне предшествующей антигипертензивной терапии [24]. Вторичной конечной точкой исследования была оценка влияния фиксированной комбинации рамиприла/амлодипина на метаболические показатели и приверженность лечению. Обозначенные конечные точки оценивались в рамках анализа данных

в подгруппе пациентов с СД в исследовании RAMONA [24].

Критерии отбора: данные о пациентах с СД (старше 18 лет), участвовавших в исследовании RAMONA, с мягкой или умеренной АГ были проанализированы по результатам фазы IV открытого проспективного клинического наблюдательного исследования среди пациентов, у которых не был достигнут целевой уровень АД на фоне проводимой антигипертензивной терапии по результатам офисного измерения АД. В соответствии с новыми рекомендациями Европейского общества гипертонии (European Society of Hypertension, ESH) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) 2013 г., целевым уровнем АД при СД признан показатель  $< 140/85$  мм рт. ст. [13].

Критерии исключения: пациенты, не подписавшие информированного согласия, низкая приверженность лечению, известная повышенная чувствительность к блокаторам кальциевых каналов

Таблица. Клинические исходы в группах рамиприла и плацебо

Показатель	Рамиприл (n = 1808)	Плацебо (n = 1769)	Снижение относительного риска (95%-ный ДИ)	p
<i>Первичная конечная точка</i>				
Комбинированная	277 (15,3%)	351 (19,8%)	25% (12–36)	0,0004
Инфаркт миокарда	185 (10,2%)	229 (12,9%)	22% (6–36)	0,01
Инсульт	76 (4,2%)	108 (6,1%)	33% (10–50)	0,0074
Сердечно-сосудистая смерть	112 (6,2%)	172 (9,7%)	37% (21–51)	0,0001
<i>Вторичная конечная точка</i>				
Общая смертность	196 (10,8%)	248 (14,0%)	24% (8–37)	0,004
Нестабильная стенокардия*	213 (11,8%)	207 (11,7%)	0 (-21–17)	0,99
Сердечная недостаточность*	81 (4,5%)	79 (4,5%)	1% (-34–28)	0,93
Реваскуляризация	254 (14,0%)	291 (16,4%)	17% (2–30)	0,031
Явная нефропатия**	117 (6,5%)	149 (8,4%)	24% (3–40)	0,027
<i>Другой исход</i>				
Любая сердечная недостаточность	198 (11,0%)	236 (13,3%)	20% (4–34)	0,019
Транзиторная ишемическая атака	80 (4,4%)	104 (5,9%)	26% (1–45)	0,04
Прогрессирующая стенокардия	363 (20,1%)	397 (22,4%)	13% (0–24)	0,057
Лазерная терапия ретинопатии	170 (9,4%)	186 (10,5%)	22% (-9–28)	0,24
Диализ	10 (0,5%)	8 (0,5%)	-20% (-205–53)	0,70
Явная нефропатия**, лазерная терапия ретинопатии или диализ	273 (15,1%)	312 (17,6%)	16% (1–29)	0,036

\* Требовавшие госпитализации.

\*\* Явная нефропатия (диагностирована на основании анализа суточной мочи или коэффициента «альбумин/креатинин»  $\geq 36$  мг/ммоль, если анализ суточной мочи не проводился).



и/или иАПФ, вторичная гипертензия, беременность, рак с небольшой продолжительностью жизни, плохо контролируемый диабет, тяжелые пороки сердца, изменения в результатах лабораторных анализов, расцениваемые исследователями как значительные, особенно гиперкалиемия, а также другие противопоказания к применению препаратов рамиприл и амлодипин.

Измерение АД с помощью сертифицированных мониторов проводили дважды с двухминутным интервалом. Были выполнены тощаковые лабораторные анализы (общий анализ крови, оценка функции почек, электролитного состава, глюкозы в крови, холестерина, мочевой кислоты, триглицеридов, ферментов печени, креатинфосфокиназы (КФК) и анализ средней порции мочи).

Во время лечения препаратом Эгипрес® врач-исследователь определял дозы фиксированной комбинации (5/5, 10/5, 5/10 и 10/10 мг) рамиприла/амлодипина для каждого пациента на основании результатов измерения АД, проводимого трижды на трех визитах (первый день, первый месяц, четвертый месяц) в течение четырех месяцев наблюдения [24].

В общей сложности 9169 пациентов были отобраны 923 врачами для участия в исследовании RAMONA. 6423 пациента выполнили протокол исследования [24]. В этой группе 1276 пациентов страдали СД. Возраст больных СД составил  $64,2 \pm 10,1$  года (среднее значение  $\pm$  SD). Среди них было 707 (55,4%) мужчин и 569 (44,6%) женщин. Индекс массы тела (ИМТ) –  $30,1 \pm 5,12$  кг/м<sup>2</sup>, исходное значение АД –  $157,5/91,3 \pm 9,55/7,58$  мм рт. ст., длительность АГ –  $12,7 \pm 8,35$  года. У 514 (40,3%) пациентов зафиксирована 1-я степень АГ, а у 762 (59,7%) – 2-я степень. Все пациенты имели высокий сердечно-сосудистый риск. Наиболее распространенным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД и АГ в исследовании RAMONA считалась дислипидемия (84,4%). Кроме того, 45,9% больных СД и АГ стра-

дали ожирением, у 48,7% отмечалось поражение органов-мишеней, в том числе часто (32,5% случаев) встречалась гипертрофия левого желудочка [24].

На фоне применения Эгипреса к концу периода наблюдения (четыре месяца) целевой уровень АД был достигнут у 69,8% больных СД и АГ – первичная конечная точка [24]. Следует отметить, что только 37,5% больных требовалось назначение максимальной дозы (10/10 мг) фиксированной комбинации «рамиприл/амлодипин» на третьем визите. Следовательно, желаемый целевой уровень АД мог быть достигнут позже за счет дальнейшего титрования дозы. Уровень АД у пациентов с СД снизился с  $157,5/91,3 \pm 9,55/7,58$  мм рт. ст. (первый визит) до  $130,9/79,6 \pm 7,35/5,81$  мм рт. ст. к четвертому месяцу (третий визит) – на  $26,6/11,7$  мм рт. ст. ( $p < 0,0001$ ). Процент снижения был существенным –  $16,6/12,3\%$  ( $p < 0,0001$ ). Снижение АД сопровождалось изменением частоты пульса. Она снизилась с  $78,0 \pm 8,47$ /мин (первый визит) до  $72,9 \pm 6,02$ /мин (третий визит) – на  $5,1 \pm 7,51$ /мин ( $p < 0,0001$ ) [24]. Безопасность и метаболическое действие препарата Эгипрес® оценивали в подгруппе больных СД в качестве вторичной конечной точки исследования RAMONA [24]. Уровень общего холестерина (ХС) снизился с  $5,5 \pm 1,13$  ммоль/л до  $5,2 \pm 0,95$  ммоль/л ( $p < 0,0001$ ), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – с  $3,2 \pm 0,93$  ммоль/л до  $3,0 \pm 0,77$  ммоль/л, триглицеридов – с  $2,2 \pm 1,14$  ммоль/л до  $2,0 \pm 1,97$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ). В то же время уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) увеличился на 4,1% ( $p = 0,0012$ ) к концу четвертого месяца. Уровень глюкозы в крови натощак снизился с  $7,2 \pm 1,88$  ммоль/л до  $6,7 \pm 1,38$  ммоль/л ( $p < 0,0001$ ). То есть уровень HbA1c снизился на 4,6% (абсолютное значение – на 0,3 единицы) ( $p < 0,0001$ ). Других значимых изменений в результатах лабораторных анализов не выявлено.

Пациенты с СД хорошо перенесли лечение различными фик-

сированными дозами комбинации рамиприла/амлодипина. Нежелательных реакций, связанных с приемом препарата, не зафиксировано [24].

Авторы исследования сделали вывод, что терапия различными дозами Эгипреса эффективна у пациентов с СД: в 70% случаев был достигнут целевой уровень АД за четыре месяца лечения. Поскольку на момент заключительного визита только 37,5% больных принимали максимальную дозу препарата (рамиприл 10 мг + амлодипин 10 мг), процент достижения целевого АД может быть и выше.

Результаты исследования подтвердили эффективное гипотензивное действие антигипертензивной терапии различными дозами Эгипреса у пациентов с СД, относящихся к категории больных высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний. Терапия хорошо переносилась и положительно влияла на углеводный и липидный обмен [24].

### Клинический случай

Под нашим наблюдением находился пациент Л. 57 лет с АГ и СД, который в качестве антигипертензивной терапии получал фиксированную комбинацию Эгипрес®.

*Жалобы* на утомляемость, головную боль во второй половине дня (после 16.00), снижение памяти и работоспособности.

*Анамнез настоящего заболевания.*

В течение пяти лет – сахарный диабет, принимал метформин 2000 мг/сут, наблюдался у эндокринолога, но посещал его нерегулярно. Впервые повышение АД отмечалось около семи лет назад. Жалобы те же, но менее выраженные. Первые два года пациент не лечился, не обследовался. Когда был диагностирован СД, эндокринолог настоятельно рекомендовал консультацию кардиолога или терапевта. Терапевт назначил пациенту периндоприл (дозу не помнил) в качестве монотерапии для коррекции повышенного АД. Пациент принимал препарат около года, АД не контролировал, к врачу не обращался, затем самостоятельно отменил препарат. Около года не при-



мал антигипертензивных препаратов вообще (к терапевту и кардиологу не обращался). Впоследствии по настоятельной рекомендации эндокринолога пациент обратился к терапевту повторно, и тот назначил ему фиксированную комбинацию лозартана с гидрохлоротиазидом (50/12,5 мг), которую пациент принимает по настоящее время. АД не контролировал, к терапевту больше не обращался.

Семейный анамнез не отягощен. Диету, рекомендованную эндокринологом, соблюдает не полностью, часто употребляет алкоголь (в конце недели – в пятницу и субботу, праздничные дни, во время отпуска; в день употребляет либо 1 л пива, либо около 150–200 мл крепких спиртных напитков). Никогда не курил. ИМТ – 34,8 г/м<sup>2</sup>, окружность талии – 109 см. Среднее значение АД (три измерения на визите): на левой руке – 164/98 мм рт. ст., на правой – 162/96 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 88 уд/мин. В остальном без особенностей.

*Данные дополнительных методов обследования:*

- ✓ общий анализ крови и мочи – без патологии;
- ✓ биохимический анализ крови: креатинин – 96 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации – 62 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (MDRD-формула), уровень общего ХС – 8,7 ммоль/л, ХС ЛПНП – 3,4 ммоль/л, триглицеридов – 2,2 ммоль/л, ЛПВП – 0,89 ммоль/л, мочевой кислоты – 426 мкмоль/л, калия – 4,8 ммоль/л, капиллярная глюкоза (натощак) – 5,9 ммоль/л, гликозилированный гемоглобин – 6,3;
- ✓ электрокардиограмма (ЭКГ) – без патологии;
- ✓ эхокардиография (эхоКГ) – аорта уплотнена, не расширена, 3,4 см. Полости сердца не расширены, фракция выброса – 64%, гипертрофия миокарда левого желудочка (индекс массы миокарда левого желудочка (иММЛЖ) – 264 г/м<sup>2</sup>, толщина межжелудочковой перегородки – 1,3, толщина задней стенки – 1,2 см). Клапанный аппарат

интактен. Нарушение диастолической функции левого желудочка по 1-му типу;

- ✓ консультация окулиста – ангиопатия сосудов сетчатки;
- ✓ ультразвуковое исследование сонных, бедренных артерий, брюшной аорты – мелкие атеросклеротические бляшки (в обеих сонных артериях сужение просвета до 20–30%);
- ✓ суточный анализ мочи на микроальбуминурию – 66 мг/сут;
- ✓ суточное мониторирование АД: среднее дневное АД – 174/94 мм рт. ст. (норма менее 135/85 мм рт. ст.), среднее ночное АД – 142/82 мм рт. ст. (норма менее 120/70 мм рт. ст.), степень ночного снижения АД – 6% (норма 10–20%). Повышена вариабельность САД и ДАД в дневные и ночные часы (вариабельность САД днем – 18 мм рт. ст., ночью – 16 мм рт. ст., вариабельность ДАД днем – 16 мм рт. ст., ночью – 15 мм рт. ст.).

У пациента имеют место АГ 2-й степени, поражение органов-мишеней – сердца (гипертрофия миокарда левого желудочка), почек (микроальбуминурия), сосудов (бессимптомный атеросклероз), ожирение 1-й степени, дислипидемия, гиперурикемия, СД. С учетом этих данных риск развития осложнений очень высокий. Кроме того, характерны изменения суточного профиля АД – недостаточное снижение АД в ночное время, повышенная вариабельность АД в течение суток. Из-за высокого риска осложнений пациенту показана комбинированная антигипертензивная терапия. Сочетание АГ и СД, наличие микроальбуминурии, гипертрофии миокарда левого желудочка, бессимптомного атеросклероза требуют назначения иАПФ [13]. С учетом доказательной базы [4] нами был выбран рамиприл. В качестве второго препарата предпочтительно назначение дигидропиридинового антагониста кальция (гипертрофия миокарда левого желудочка, бессимптомный атеросклероз) [13]. Комбинация дигидропиридинового антагониста кальция и иАПФ уменьшает

также повышенную вариабельность АД [25].

На основании рекомендаций по лечению АГ [13], в которых акцент сделан на фиксированных комбинациях антигипертензивных препаратов, а также результатов исследования RAMONA [24] мы назначили пациенту Л. Эгипрес® (10/10 мг один раз в сутки утром). Рекомендовано самостоятельное измерение АД, а также дообследование (измерение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), КФК), чтобы подтвердить отсутствие противопоказаний к назначению статина. Даны все необходимые рекомендации.

*Визит через три недели.* Самочувствие улучшилось: головные боли не беспокоили, работоспособность повысилась. Побочных эффектов нет. АД на приеме – 135/80 мм рт. ст. (достигнуто целевое АД, рекомендованное для больных с сочетанием АГ и СД). ЧСС – 82 уд/мин. По данным биохимического исследования, АЛТ, АСТ, КФК в пределах нормы. Рекомендовано продолжать прием Эгипреса в прежней дозе, провести суточное мониторирование АД. Назначен розувастатин (Розулип) в дозе 10 мг/сут, через один-полтора месяца повторное измерение АЛТ, АСТ, КФК и всех показателей липидного обмена. Таким образом, уже через три недели лечения Эгипресом был достигнут целевой уровень АД (по данным рутинного измерения). *Данные суточного мониторирования АД (пять недель приема Эгипреса в дозе 10/10 мг):* среднее дневное АД – 132/79 мм рт. ст. (норма менее 135/85 мм рт. ст.), среднее ночное АД – 118/67 мм рт. ст. (норма менее 120/70 мм рт. ст.), степень ночного снижения АД – 11% для САД и 15% для ДАД (норма 10–20%). Вариабельность САД и ДАД в дневные и ночные часы в пределах нормы (вариабельность САД днем – 10 мм рт. ст., ночью – 8 мм рт. ст., вариабельность ДАД днем – 8 мм рт. ст., ночью – 6 мм рт. ст.).

Отмечалась существенная положительная динамика: достигнут целевой уровень АД по данным



суточного мониторирования, нормализовались суточный профиль АД и вариабельность АД.

*Визит через три месяца.* Жалоб нет, побочные эффекты отсутствовали. Пациент более четко соблюдал диетические рекомендации, хотя допускал нарушения, существенно снизил дозу употребляемого алкоголя. Значительно увеличил физические нагрузки – регулярно (два раза в неделю) посещал спортивный зал, занимался с тренером. АД – 130/78 мм рт. ст. ЧСС – 80 уд/мин. В повторном суточном анализе мочи микроальбуминурия уменьшилась до 36 мг/сут. В липидном спектре (в данный момент пациент принимает розувастатин в дозе 20 мг) ЛПНП – 1,7 ммоль/л (достигнут рекомендуемый при СД 2-го типа целевой уровень менее 1,8 ммоль/л). Уровень транс-аминаз и КФК в пределах нормы.

У пациента сохранился достигнутый целевой уровень АД, уменьшилась микроальбуминурия. На фоне приема статина достигнут целевой уровень АД. Рекомендовано продолжать прием препаратов в прежних дозах.

*Визит через год.* Жалоб нет. Пациент продолжает занятия в тренажерном зале, стал лучше соблюдать диету. За год похудел на 9 кг, окружность талии уменьшилась на 4 см. АД стабильно на уров-

не 130–135/80 мм рт. ст. ЧСС – 78 уд/мин. Побочных эффектов на принимаемые препараты нет. В очередном суточном анализе мочи – нормаальбуминурия (28 ммоль/л). Проведена повторная эхоКГ – иММЛЖ снизился до 187 г/м<sup>2</sup>, в остальном без динамики. Следовательно, за первый год лечения Эгипресом наблюдалась положительная динамика со стороны органов-мишеней: микроальбуминурия исчезла, гипертрофия миокарда левого желудочка уменьшилась.

Данный клинический пример иллюстрирует высокую эффективность Эгипреса, стабильность достигнутого антигипертензивного эффекта, органопротективные свойства данной фиксированной комбинации, ее хорошую переносимость.

### Заключение

При сочетании АГ и СД резко повышается риск развития сердечно-сосудистых и почечных осложнений, особенно при наличии микроальбуминурии/протеинурии. Основной профилактической задачей в отношении уменьшения риска осложнений при СД является снижение АД до целевого уровня менее 140/85 мм рт. ст. Большим СД и АГ уже на старте лечения показана комбинирован-

ная антигипертензивная терапия (фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов). Приоритетной группой антигипертензивных средств являются блокаторы РАС, в том числе иАПФ. Внутри группы предпочтение следует отдавать препаратам с доказанной эффективностью в отношении уменьшения риска сердечно-сосудистых и почечных осложнений, например рамиприлу. В качестве второго препарата можно использовать антагонисты кальция или тиазидные и тиазидоподобные диуретики. Согласно данным ряда исследований, антагонисты кальция, например амлодипин, имеют преимущества перед диуретиками.

Среди имеющихся в России фиксированных комбинаций «иАПФ/антагонист кальция» особого внимания заслуживает препарат Эгипрес® (рамиприл/амлодипин), который в реальной клинической практике у больных с АГ и СД продемонстрировал высокую антигипертензивную эффективность, хорошую переносимость и положительное влияние на липидный и углеводный обмен.

Широкое применение Эгипреса позволит улучшить контроль АД и снизить частоту сердечно-сосудистых и почечных осложнений у пациентов с АГ и СД. ☺

### Литература

1. Koivisto V.A., Stevens L.K., Mattock M. et al. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group // *Diabetes Care*. 1996. Vol. 19. № 7. P. 689–697.
2. Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертония. Руководство по артериальной гипертонии / под ред. академика Е.И. Чазова, профессора И.Е. Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005. С. 415–433.
3. Zhang Y., Zhang X., Liu L. et al. Is a systolic blood pressure target <140 mmHg indicated in all hypertensives? Subgroup analyses of findings from the randomized FEVER trial // *Eur. Heart J*. 2011. Vol. 32. № 12. P. 1500–1508.
4. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // *Lancet*. 2000. Vol. 355. № 9200. P. 253–259.
5. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group // *Lancet*. 1998. Vol. 351. № 9118. P. 1755–1762.
6. Curb J.D., Pressel S.L., Cutler J.A. et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group // *JAMA*. 1996. Vol. 276. № 23. P. 1886–1892.
7. Tuomilehto J., Rastenyte D., Birkenhäger W.H. et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators // *N. Engl. J. Med*. 1999. Vol. 340. № 9. P. 677–684.
8. Patel A., ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S., Chalmers J. et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // *Lancet*. 2007. Vol. 370. № 9590. P. 829–840.
9. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS



38. UK Prospective Diabetes Study Group // *BMJ*. 1998. Vol. 317. № 7160. P. 703–713.
10. *Reboldi G., Gentile G., Angeli F. et al.* Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients // *J. Hypertens.* 2011. Vol. 29. № 7. P. 1253–1269.
11. *Schrier R.W., Estacio R.O., Esler A., Mehler P.* Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes // *Kidney Int.* 2002. Vol. 61. № 3. P. 1086–1097.
12. *PROGRESS Collaborative Group.* Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // *Lancet.* 2001. Vol. 358. № 9287. P. 1033–1041.
13. *Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al.* 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* 2013. Vol. 31. № 7. P. 1281–1357.
14. *Zanchetti A.* Blood pressure targets of antihypertensive treatment: up and down the J-shaped curve // *Eur. Heart J.* 2010. Vol. 31. № 23. P. 2837–2840.
15. *Redon J., Mancia G., Sleight P. et al.* Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012. Vol. 59. № 1. P. 74–83.
16. *Cederholm J., Gudbjörnsdóttir S., Eliasson B. et al.* Blood pressure and risk of cardiovascular diseases in type 2 diabetes: further findings from the Swedish National Diabetes Register (NDR-BP II) // *J. Hypertens.* 2012. Vol. 30. № 10. P. 209–2030.
17. *Cooper-DeHoff R.M., Gong Y., Handberg E.M. et al.* Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease // *JAMA.* 2010. Vol. 304. № 1. P. 61–68.
18. *Mancia G., Schumacher H., Redon J. et al.* Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET) // *Circulation.* 2011. Vol. 124. № 16. P. 1727–1736.
19. *Parving H.H., Brenner B.M., McMurray J.J. et al.* Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 367. № 23. P. 2204–2213.
20. *ONTARGET Investigators, Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. et al.* Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 15. P. 1547–1559.
21. *Bakris G.L., Sarafidis P.A., Weir M.R. et al.* Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial // *Lancet.* 2010. Vol. 375. № 9721. P. 1173–1181.
22. *Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al.* Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. № 23. P. 2417–2428.
23. 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.
24. *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.
25. *Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. et al.* Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke // *Lancet Neurol.* 2010. Vol. 9. № 5. P. 469–480.

### Treatment of Arterial Hypertension in Patients with Diabetes Mellitus: Advantages of a Fixed Dose Combination of Ramipril/Amlodipine

O.D. Ostroumova<sup>1,2</sup>, A.A. Zykova<sup>1</sup>, V.A. Dudayev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

<sup>2</sup> Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Olga Dmitriyevna Ostroumova, ostroumova.olga@mail.ru

*In the article the questions about target levels of blood pressure in patients with diabetes, the choice of antihypertensive drugs in this clinical situation, including rational combinations of antihypertensive agents, are examined. Discusses the results of studies showing the benefits of combination angiotensin-converting enzyme inhibitor with a calcium antagonist for the treatment of patients with arterial hypertension and diabetes mellitus. Underlining the benefits of ramipril and its fixed combination with amlodipine for the treatment of these patients. Presented clinical case of successful application of the fixed combination of ramipril/amlodipine for the treatment of the patient with hypertension and diabetes mellitus.*

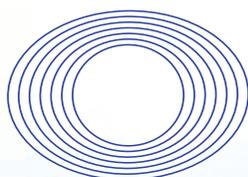
**Key words:** diabetes mellitus, arterial hypertension, antihypertensive therapy, angiotensin converting enzyme inhibitors, ramipril, calcium antagonists, amlodipine, fixed combination of antihypertensive drugs

МОСКВА, КРОКУС ЭКСПО  
**15-17 НОЯБРЯ 2016**

**XX**

# РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС

20 ЛЕТ ОБЪЕДИНЯЯ СООБЩЕСТВО



ФГБУ РОНЦ  
ИМ. Н.Н.БЛОХИНА  
МИНЗДРАВА РОССИИ



**АОР**

Ассоциация  
Онкологов  
России

[WWW.ROSONCOWEB.RU](http://WWW.ROSONCOWEB.RU)



# Практический подход к выбору оптимальной антигипертензивной терапии с учетом индивидуальных данных пациента и новой доказательной информации

С.Р. Гиляревский, М.В. Голшмид

Адрес для переписки: Сергей Руджерович Гиляревский, [sgilarevsky@rambler.ru](mailto:sgilarevsky@rambler.ru)

*При лечении пациентов с артериальной гипертензией в реальной клинической практике следует рассмотреть возможность применения лерканидипина. Препарат обеспечивает лучшую переносимость терапии по сравнению с амлодипином и оказывает защитное воздействие на почки.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, нарушенная толерантность к глюкозе, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь почек, лерканидипин

**Ч**тобы подобрать оптимальную терапию пациенту, страдающему артериальной гипертензией (АГ), необходимо не только принимать во внимание его индивидуальные данные, но и владеть актуальной доказательной информацией в отношении применяемых лекарственных средств.

## Клинический случай

Женщина 67 лет. Жалоб не предъявляет. В анамнезе с 47 лет повышение артериального давления

(АД): сначала до 150/90 мм рт. ст., в течение последних трех-четырёх лет до 170/100 мм рт. ст. Причем последние шесть месяцев наблюдается стойкое повышение АД до 160/80 мм рт. ст. как по данным измерения в поликлинике, так и по результатам измерения в домашних условиях. Частота сердечных сокращений – 70–80 уд/мин. Имеет место избыточная масса тела – индекс массы тела 29 кг/м<sup>2</sup>. Сахарного диабета (СД) нет, но отмечается нарушенная толерантность к глюкозе. Не курит.

## Лабораторные анализы

Концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в крови – 1 ммоль/л, концентрация общего холестерина в крови – 5,9 ммоль/л. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 58 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В других лабораторных анализах патологических изменений не выявлено.

Уровень калия в крови – 4,1 ммоль/л, натрия – 140 ммоль/л. Следовательно, клинический диагноз большой можно сформулировать так: артериальная гипертензия 2-й степени; высокий риск осложнений сердечно-сосудистых заболеваний; метаболический синдром; нарушенная толерантность к глюкозе; хроническая болезнь почек 3-й стадии (повреждение почек с умеренно сниженной СКФ – 30–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

## Применяемая терапия

В течение года пациентка постоянно принимала лозартан 50 мг один раз в сутки и индапамид 2,5 мг один раз в сутки. Из-за не-



достаточного гипотензивного эффекта к терапии был добавлен амлодипин – сначала 5 мг один раз в сутки, затем 10 мг один раз в сутки. На фоне увеличения дозы амлодипина отмечалось снижение АД до 135/80 мм рт. ст. Однако появились выраженные отеки лодыжек, в связи с чем больная самостоятельно прекратила прием амлодипина.

### Подходы к оптимизации терапии

В подобной клинической ситуации лечащий врач должен ответить на ряд вопросов.

1. Насколько высок риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентки?
2. Как усовершенствовать антигипертензивную терапию, чтобы максимально снизить риск сердечно-сосудистых осложнений? К какому целевому уровню АД следует стремиться?
3. Насколько развитие отеков лодыжек на фоне приема амлодипина ограничивает продолжение терапии этим препаратом? Существует ли в такой ситуации альтернатива амлодипину?
4. Отразится ли задача сохранения функции почек на выборе определенного антагониста кальция?

### Насколько высок риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентки?

Чтобы ответить на этот вопрос, следует воспользоваться шкалой для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), связанных с атеросклерозом, в течение десяти лет [1]. Оценка основана на данных о возрасте, поле, уровне систолического АД, концентрации общего холестерина, холестерина ЛПВП, применении антигипертензивной терапии, наличии или отсутствии СД, курении. В соответствии с результатами оценки по такой шкале, десятилетний риск развития осложнений ССЗ, обусловленных атеросклерозом, равный 7,5%, считается достаточно высоким для начала применения статинов. Результаты расчета для данной больной свидетельствуют о достаточно высоком риске развития

ССЗ, связанных с атеросклерозом, который достигает 18,7%.

### Какой целевой уровень АД должен быть у больной?

Несмотря на то что в соответствии с современными клиническими рекомендациями формальным целевым уровнем АД у больных АГ считается уровень менее 140/90 мм рт. ст. [2], результаты рандомизированного исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) [3], опубликованные в ноябре 2015 г., позволяют предположить, что при лечении АГ следует использовать более низкий целевой уровень систолического АД – менее 120 мм рт. ст. В ходе этого исследования было доказано, что у больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, но без СД снижение систолического АД до целевого уровня менее 120 мм рт. ст. по сравнению с целевым уровнем менее 140 мм рт. ст. приводит к уменьшению частоты развития смертельных и несмертельных тяжелых осложнений ССЗ, несмотря на статистически значимое увеличение частоты развития определенных нежелательных явлений в группе интенсивной терапии.

Очевидно, что в рассматриваемом случае следует применять эффективную комбинированную терапию. В исследовании SPRINT с целью достижения более выраженного снижения АД в среднем требовался прием трех препаратов (точнее, 2,8 препарата). Причем наиболее часто применяемыми антигипертензивными средствами были антагонист кальция амлодипин, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента лизиноприл или блокатор рецепторов ангиотензина II (БРАП) и диуретик.

Таким образом, для достижения оптимального АД большинству больных потребуется прием трех препаратов.

Очевидна целесообразность продолжения приема дигидропиридинового антагониста кальция, средства, блокирующего ренин-ангиотензиновую систему,

и диуретика. Учитывая высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, целесообразно вместо БРАП применять ингибитор ангиотензинпревращающего фермента. Для препаратов, относящихся к этому классу, получены данные о положительном влиянии в отношении снижения риска смерти и риска инфаркта миокарда.

В рассматриваемом случае амлодипин, на фоне которого у пациентки развился отек лодыжек, следует заменить лерканидипином.

### Ограничивает ли развитие отеков на фоне приема амлодипина его широкое применение в реальной клинической практике?

Развитие отека лодыжек остается одним из известных ограничений применения амлодипина. Подобное осложнение развивается примерно у 15% больных, принимающих такой дигидропиридиновый антагонист кальция. Причем нередко выраженность отеков существенна [4]. Кроме того, даже слабовыраженные отеки могут восприниматься больными как неприемлемое изменение формы лодыжек. Как следствие – ненадлежащее исполнение предписанного режима терапии и стойкое прекращение приема амлодипина.

Предполагается несколько механизмов развития периферических отеков при использовании антагонистов кальция. Основной механизм включает влияние на ауторегуляцию постуральных вазоконстрикторных рефлексов. У здорового человека рефлекторная прекапиллярная вазоконстрикция в качестве ответной реакции на венозный застой предотвращает повышение давления крови капиллярного русла, а следовательно, ограничивает гидростатическую фильтрацию жидкости в интерстиций. Антагонисты кальция L-типа, в частности амлодипин, подавляют прекапиллярную вазоконстрикцию за счет расширения артериол, что способствует развитию интерстициального отека. Развитию отеков могут способствовать и такие



факторы, как повышение давления в капиллярах и увеличение проницаемости микрососудов. Преимущественная дилатация прекапиллярных резистивных сосудов за счет действия антагонистов кальция L-типа при относительном отсутствии изменений посткапиллярного сосудистого тонуса приводит к выраженному повышению давления в капиллярах, что способствует гиперfiltrации жидкости в интерстиций. В частности, такой эффект свойствен фелодипину. Имеются также данные о повышении проницаемости микрососудов при использовании нифедипина и лацидипина.

К стандартным подходам при отеках, вызванных приемом амлодипина, относят отмену препарата и его замену альтернативными антигипертензивными средствами. Частога развития отеков при использовании других антагонистов кальция относительно ниже, чем на фоне приема амлодипина. Тем не менее нередко в таких случаях во избежание возобновления отеков вообще отказываются от использования препаратов данного класса в пользу других антигипертензивных средств, в частности тиазидных диуретиков или ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, что не всегда оказывается достаточно эффективным. В подобной ситуации замена амлодипина другим антагонистом кальция может стать оптимальным решением проблемы. Особую роль играет применение лерканидипина как антагониста кальция, который переносится намного лучше. Остановимся подробнее на характеристиках этого препарата и особенностях его клинического применения.

#### **Особенности клинического применения лерканидипина**

Лерканидипин относится к дигидропиридиновым антагонистам кальция третьего поколения [5]. Его липофильность и продолжительность действия выше, чем у других дигидропиридиновых антагонистов кальция, включая

амлодипин. Кроме того, препарат имеет очень высокую селективность действия на сосуды и оказывает менее выраженное отрицательное инотропное действие по сравнению с другими дигидропиридиновыми антагонистами кальция. Прием лерканидипина хорошо переносится больными и сопровождается низкой частотой развития побочных эффектов за счет большой продолжительности действия и высокой сосудистой селективности. Применение лерканидипина не приводит к увеличению активности симпатического отдела вегетативной нервной системы и рефлекторной тахикардии. Вследствие этого частота развития побочных эффектов при использовании лерканидипина меньше по сравнению с другими препаратами, относящимися к классу дигидропиридиновых антагонистов кальция [6].

В ходе как обсервационных, так и контролируемых исследований сравнивали эффективность лерканидипина с таковой других антагонистов кальция и антигипертензивных препаратов, относящихся к другим классам. Во всех случаях отмечалось сопоставимое антигипертензивное действие изучаемых средств [7, 8]. Результаты отдельных исследований позволили предположить наличие у лерканидипина антиатеросклеротического действия, не связанного с его влиянием на уровень АД [5].

#### **Насколько задача сохранения функции почек может влиять на выбор определенного антагониста кальция?**

Имеются сообщения о профилактике прогрессирования поражения почек при использовании лерканидипина, что, вероятно, обусловлено его способностью вызывать расширение как афферентной, так и эфферентной артериолы почечного клубочка [9]. Кроме того, прием лерканидипина был не менее эффективен, чем прием рамиприла, для снижения экскреции альбумина с мочой у больных с СД и микроальбуминурией [10].

В проспективном когортном исследовании получены данные об улучшении функции почек на фоне применения лерканидипина 10–20 мг/сут в течение шести месяцев у больных со стенозом почечных артерий атеросклеротической природы (увеличение СКФ с  $71 \pm 21$  до  $78 \pm 23$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>;  $p = 0,021$ ; снижение выраженности альбуминурии с 0,03 до 0,02 г;  $p = 0,021$ ) [11].

У больных СД и АГ прием лерканидипина сопровождался статистически значимым снижением уровня гликированного гемоглобина в отсутствие отрицательного влияния на метаболизм глюкозы, а также улучшением толерантности к глюкозе, снижением концентрации глюкозы в крови натощак. При этом либо не изменялась концентрация липидов в крови, либо отмечалось благоприятное влияние на такую концентрацию [12]. У пациентов с СД и почечной недостаточностью зафиксирована хорошая переносимость лерканидипина. Его применение не приводило к изменению уровня липидов в крови в отсутствие ухудшения функции почек.

У больных АГ и метаболическим синдромом прием лерканидипина сопровождался лучшей переносимостью и меньшей частотой развития побочных эффектов по сравнению с другими дигидропиридиновыми антагонистами кальция [6].

Выбор лерканидипина в качестве антагониста кальция первого ряда может быть обоснованным и с учетом результатов исследования SPRINT [3]. Так, несмотря на то, что у пациентов с хронической болезнью почек при включении в исследование не отмечалось статистически значимого различия между группами по комбинированному показателю частоты снижения рассчитанной СКФ на 50% или более или развития терминальной стадии болезни почек, следует отметить небольшое число таких исходов. В отсутствие хронической болезни почек при включении в исследование частота снижения рассчитанной СКФ на 30% или более до уровня

# ЗАНИДИП®-РЕКОРДАТИ

РУ № ЛП 000705 от 28.09.2011

лерканидипин

## Антагонист кальция III поколения



Реклама

- Эффективный контроль АД 24 часа<sup>3,4</sup>
- Доказанное органопротективное действие<sup>5</sup>
- Высокая степень безопасности в своем классе<sup>1,2</sup>

Отличный от других БКК<sup>6,7</sup>

1. Zanidip Approved Product Information May 2003
2. Leonetti G. High Blood Press. 1999;8:92-101
3. Meredith PA. Exp Opin Invest Drugs 1999;8(7):1043-1062
4. De Giorgio LA, et al. Curr Ther Res 1999;60(10):511-520
5. McClellan KJ. & Jarvis B. Drugs 2000 Nov;60(5):1123-1140
6. K. Makarounas-Kirchmann et al. Clinical Therapeutics. 2009;31(8):1652-63
7. Robles N.R. et al. Ren Fail. 2010; 32 (2): 192-197

Краткая инструкция по применению. Занидип®-Рекордати. МНН лерканидипин. Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит действующее вещество, лерканидипина гидрохлорид 10 мг или 20 мг. Показания к применению: эссенциальная гипертензия легкой и умеренной степени тяжести. Противопоказания: повышенная чувствительность к лерканидипину, другим производным дигидропиридинового ряда или любому компоненту препарата, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; нестабильная стенокардия, обструкция сосудов, исходящих из левого желудочка сердца, недавно перенесенный инфаркт миокарда (в течение 1 месяца); тяжелая нарушенная функция печени, нарушенная функция почек (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин); одновременное применение с вальпроевой кислотой; одновременное применение с циклоспорином, такролимусом, эрготрином, а также с грейфрутовым соком, циметидином; беременность и период кормления грудью; применение у женщин детородного возраста, не пользующихся надежной контрацепцией; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. С осторожностью: нарушения функции печени легкой и средней степени тяжести; синдром слабости синусового узла (без ледостимуляторов); почечная недостаточность и артериальная гипотензия сердца; одновременное применение с другими препаратами, действующими на бета-адренорецепторы, дигоксин и др. Побочные действия: головная боль, головокружение, стенокардия, обморок, инфаркт миокарда, периферические отеки, послерит. Отпускается из аптек по рецепту. Производитель: Рекордати Италия. Рекордати Групп. Рекордати Фармацевтика и фармацевтическая индустрия С.П.А. Виа Чингале, 1, Милан, 20148, Италия. Зарегистрировано МЗ РФ, РУ ЛП 000705 от 28.09.2011. Более подробные сведения – см. инструкцию по применению.

 RECORDATI  
GROUP



менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в группе интенсивного режима терапии была выше, чем в группе стандартного режима терапии (1,21 и 0,35% в год; отношение рисков 3,49 при 95%-ном доверительном интервале 2,44–5,1;  $p < 0,001$ ).

### Заключение

В реальной клинической практике при лечении широкого круга пациентов с АГ следует рассмотреть применение лерканидипина,

который, с одной стороны, позволяет реализовать возможности терапии дигидропиридиновым антагонистом кальция, с другой – обеспечивает лучшую переносимость терапии по сравнению с амлодипином и оказывает защитное влияние на почки.

Очевидно, что более широкое применение лерканидипина (оригинальный препарат Занидип®-Рекордати) позволит улучшить степень соблюдения предписан-

ного режима терапии, а также будет способствовать сохранению функции почек и увеличению частоты достижения целевого уровня АД у широкого круга больных, наблюдаемых в условиях реальной клинической практики. Это представляется особенно важным, поскольку недостаточное достижение целевых уровней АД остается актуальной проблемой лечения больных АГ во всем мире. ☺

### Литература

1. Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 63. № 25. Pt. B. P. 2889–2934.
2. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. 2013. Vol. 34. № 28. P. 2159–2219.
3. SPRINT Research Group, Wright J.T.Jr., Williamson J.D., Whelton P.K. et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. № 22. P. 2103–2116.
4. Sener D., Halil M., Yavuz B.B. et al. Anasarca edema with amlodipine treatment // Ann. Pharmacother. 2005. Vol. 39. № 4. P. 761–763.
5. Otero M.L. Manidipine-delapril combination in the management of hypertension // Vasc. Health Risk Manag. 2007. Vol. 3. № 3. P. 255–263.
6. Barrios V., Escobar C., de la Figuera M. et al. High doses of lercanidipine are better tolerated than other dihydropyridines in hypertensive patients with metabolic syndrome: results from the TOLERANCE study // Int. J. Clin. Pract. 2008. Vol. 62. № 5. P. 723–728.
7. Barrios V., Escobar C., Navarro A. et al. Lercanidipine is an effective and well tolerated antihypertensive drug regardless the cardiovascular risk profile: the LAURA study // Int. J. Clin. Pract. 2006. Vol. 60. № 11. P. 1364–1370.
8. Romito R., Pansini M.I., Perticone F. et al. Comparative effect of lercanidipine, felodipine, and nifedipine GITS on blood pressure and heart rate in patients with mild to moderate arterial hypertension: the Lercanidipine in Adults (LEAD) Study // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2003. Vol. 5. № 4. P. 249–253.
9. Robles N.R., Ocon J., Gomez C.F. et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study // Ren. Fail. 2005. Vol. 27. № 1. P. 73–80.
10. Dalla Vestra M., Pozza G., Mosca A. et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (diabete, ipertensione, albuminuria, lercanidipina) // Diabetes Nutr. Metab. 2004. Vol. 17. № 5. P. 259–266.
11. Peng M., Jiang X.J., Dong H. et al. Can lercanidipine improve renal function in patients with atherosclerotic renal artery stenosis undergoing renal artery intervention? // Curr. Med. Res. Opin. 2015. Vol. 31. № 1. P. 177–182.
12. Rachmani R., Levi Z., Zadok B.S., Ravid M. Losartan and lercanidipine attenuate low-density lipoprotein oxidation in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus: a randomized, prospective crossover study // Clin. Pharmacol. Ther. 2002. Vol. 72. № 3. P. 302–307.

### A Practical Approach to Selection of Optimal Anti-Hypertensive Therapy Based on Patient's Individual Data and New Evidence-Based Information

S.R. Gilyarevsky, M.V. Golshmid

Russian Medical Academy of Postgraduate Education

Contact person: Sergey Rudzherovich Gilyarevsky, sgilyarevsky@rambler.ru

*In a real-life clinical practice, it should be consider opportunity of applying lercanidipine during treatment of patients with arterial hypertension. It was shown that lercanidipine had superior tolerability over amlodipine and exhibited protective effect on kidneys.*

**Key words:** arterial hypertension, impaired glucose tolerance, cardiovascular disease, chronic kidney disease, lercanidipine



# **XV РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС "ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ"**

с международным участием

**25–27 октября 2016 года, Москва,**

гостиничный комплекс "КОСМОС"  
проспект Мира, 150

**[www.congress2016.pedklin.ru](http://www.congress2016.pedklin.ru)**

## **ОРГАНИЗАТОРЫ:**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. ПИРОГОВА**

**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ  
им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЩЕВА**

**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ХИРУРГИИ ДЕТСКОГО  
ВОЗРАСТА**

**РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ**

**АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ**

**ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ**

**НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ**

**РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ ХИРУРГОВ**

**НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ**

**ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ**

**СОЮЗ ДЕТСКИХ АЛЛЕРГОЛОГОВ**

**РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ**

**РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ**

**МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ**

**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ПИТАНИЯ РАМН**

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

им. академика Ю.Е. Вельтищева

Оргкомитет конгресса "Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии"

Тел. +7 (499) 487-05-69, моб. +7 (926) 525-16-82

Факс: +7 (495) 484-58-02

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



# Профилактика кардиальных осложнений у хирургических больных высокого риска

Сегодня во всем мире регистрируется высокая частота случаев летального исхода от сердечно-сосудистых причин при выполнении крупных некардиохирургических операций. Основными кардиальными осложнениями периоперационного периода хирургических вмешательств являются инфаркт миокарда, тяжелые нарушения сердечного ритма, декомпенсация хронической сердечной недостаточности. В рамках XII Всероссийской научно-методической конференции состоялся симпозиум, посвященный выбору оптимальной тактики периоперационного ведения пациентов для снижения частоты и тяжести кардиальных осложнений. В качестве экспертов выступили заведующий научно-организационным отделом НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского, профессор Игорь Александрович КОЗЛОВ, руководитель центра анестезиологии и реанимации Центральной клинической больницы № 1, д.м.н., профессор Эдуард Михайлович НИКОЛАЕНКО, научный сотрудник отделения кардиоанестезиологии и реанимации Российского научного центра хирургии им. акад. Б.В. Петровского, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор Андрей Георгиевич ЯВОРОВСКИЙ.

Актуальность проблемы периоперационного ведения некардиохирургических больных с высоким риском развития кардиальных осложнений обусловлена стремительным старением населения планеты. К 2020 г. число лиц пожилого возраста на Земле увеличится на 50%. Пожилой возраст станет основным фактором, влияющим на анестезиолого-реаниматологическую тактику ведения хирургических пациентов. Ежегодно в Европейском союзе на 5,7 млн экстракардиальных операций у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями приходится свыше 167 000 кардиальных осложнений, из них более 19 000 с летальным исходом. При выполнении 40 млн экстракардиальных оперативных вмешательств во всем мире развивается до 400 000 инфарктов миокарда (10%), частота острой

ишемии достигает 21%, частота повышения кардиоспецифического фермента тропонина – 25%<sup>1</sup>. Развитие периоперационной ишемии или острого инфаркта миокарда обусловлено нарушением баланса системы «доставка/потребление кислорода» в зоне гемодинамически значимых стенозов на фоне гемодинамических, нейроэндокринных и метаболических периоперационных нарушений (тахикардия, артериальная гипотензия и др.). К более сложной категории относятся пациенты, у которых стенозы коронарных артерий гемодинамически незначимы, отсутствуют выраженные клинические симптомы ишемической болезни сердца, но в коронарных артериях присутствуют нестабильные атеросклеротические бляшки, способные разорваться на фоне операционного стресса. Еще одно частое осложнение хирургических вмешательств – пе-

риоперационная сердечная недостаточность. Ее развитие или усугубление может быть вызвано гиперволемией, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой или симпатoadrenalовой системы, метаболическими и электролитными нарушениями, ишемией миокарда на фоне коронарной недостаточности. Нередко развитию сердечной недостаточности и резкому ухудшению состояния больного способствует снижение перед плановой операцией интенсивности терапии, получаемой по поводу основного заболевания<sup>2</sup>. Кардиальные осложнения после экстракардиальных операций у больных высокого риска, как правило пожилого и старческого возраста, – распространенная причина послеоперационной летальности. К последствиям кардиальных осложнений также относятся развитие полиорганной недоста-

<sup>1</sup> Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A. et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: the Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA) // Eur. Heart. J. 2014. Vol. 35. № 35. P. 2383–2431.

<sup>2</sup> Hernandez A.F., Newby L.K., O'Connor C.M. Preoperative evaluation for major noncardiac surgery: focusing on heart failure // Arch. Intern. Med. 2004. Vol. 164. № 16. P. 1729–1736.

ХII Всероссийская научно-методическая конференция «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии»



Профессор И.А. Козлов



Профессор Э.М. Николаенко



Профессор А.Г. Яворовский

точности, нарушение репаративных процессов в зоне оперативного вмешательства, длительное пребывание в отделении интенсивной терапии, повышение затратности лечения, послеоперационная инвалидизация (ремоделирование сердца, последствия перенесенной гипоксии). Между тем некоторые осложнения потенциально предотвратимы.

Установлено, что при выполнении плановых общехирургических операций у больных пожилого и старческого возраста частота кардиальных осложнений достигает 9,1% при 45,5%-ном уровне летальности. В половине случаев (52%) осложнения развиваются в первые трое суток после оперативного вмешательства, в 25% случаев – к концу первой недели, в 9% – на второй неделе после операции.

В этой связи обязательным условием безопасности хирургического вмешательства у больных пожилого и старческого возраста должна быть оценка риска кардиальных осложнений. По данным О.Р. Добрушиной, у таких пациентов, перенесших общехирургические операции, в 27% случаев наблюдаются коронарогенные осложнения на фоне исходной коронарной недостаточности, приводящие в 56% случаев к летальному исходу. Коронарогенные осложнения у больных без исходной коронарной недостаточ-

ности отмечаются в 28% случаев, летальность – в 24%. Декомпенсация сердечной недостаточности, имеющая место в 45% случаев, приводит к летальному исходу в 52% случаев<sup>3</sup>. У больных старше 18 лет, которым предстоит обширная операция продолжительностью свыше полутора часов, риск кардиальных осложнений повышается при наличии как минимум двух из следующих критериев:

- заболевания сердца и легких, сопровождающиеся функциональными расстройствами;
- обширные онкологические операции на желудочно-кишечном тракте;
- вероятность острой массивной кровопотери (> 2,5 л);
- возраст старше 70 лет с дисфункцией одной системы и более;
- септицемия;
- дыхательные расстройства;
- «острый живот» (панкреонекроз, перфорация, желудочно-кишечные кровотечения);
- острая почечная недостаточность;
- аневризма брюшной аорты;
- диссеминированные опухолевые поражения.

Вероятность развития острого послеоперационного инфаркта миокарда составляет 0,1–0,7%. Однако если в анамнезе инфаркт миокарда был зарегистрирован в течение предшествующего полугодия,

риск развития нового инфаркта миокарда достигает 16%, если в последние три месяца – риск возрастает до 35%.

Таким образом, необходимость определения перед операцией кардиального риска очевидна. Индекс кардиального риска (индекс Голдмана) рассчитывается следующим образом. Если сумма баллов находится в интервале от 6 до 25, вероятность сердечно-сосудистых осложнений составляет 17%, летальность – 4%. При сумме баллов свыше 25 риск тяжелых сердечно-сосудистых осложнений возрастает до 56%, летальность – до 22%.

Со временем расчет индекса кардиального риска был пересмотрен и значительно упрощен. Теперь при подсчете учитываются возраст больного (старше 70 лет), наличие стенокардии, перенесенный инфаркт миокарда или инсульт, застойная сердечная недостаточность, сахарный диабет, почечная дисфункция (недостаточность). Наличие каждого фактора приравнивается к одному баллу. При 0 баллов вероятность неблагоприятных кардиальных явлений составляет 1,2%, при 1–2 баллах – 3%. Если количество баллов превышает 2, риск возрастает до 6–33%<sup>4</sup>.

В последнее время в клинической практике все чаще используется оценка функциональных резервов пациента. Их определяют по пере-

кардиология и ангиология

<sup>3</sup> Добрушина О.Р. Оценка риска послеоперационных кардиальных осложнений у больных пожилого и старческого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2012.

<sup>4</sup> Lee T.H., Marcantonio E.R., Mangione C.M. et al. Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery // Circulation. 1999. Vol. 100. № 10. P. 1043–1049.



носимости физической нагрузки. Один метаболический эквивалент (1 МЕТ) равен потреблению кислорода в покое у мужчины в возрасте 40 лет с массой тела 70 кг около 3,5 мл/кг. 10 МЕТ при дозированной физической нагрузке означает прекрасные функциональные возможности, 7–10 – хорошие, 4–7 – удовлетворительные, менее 4 МЕТ – плохие. Риск кардиальных осложнений повышается у пациентов, которые при нагрузке не способны достичь показателя 4 МЕТ. Производительность сердца управляется четырьмя детерминантами – преднагрузкой, постнагрузкой, частотой сердечных сокращений/ритма и сократимостью миокарда.

По данным W.C. Shoemaker, опубликованным в 1988 г., быстрое восстановление кислородного долга после операции прогнозирует хороший терапевтический эффект<sup>5</sup>. Если кислородный баланс возобновляется медленно, требует специального воздействия и значительной поддержки кровообращения, то пациенту предстоит длительный период восстановления. Если компенсировать накопившийся кислородный долг не удастся никакими средствами, высок риск летального исхода.

В многочисленных исследованиях сформулирована концепция ранней целенаправленной терапии у хирургических больных, результатом которой является уменьшение послеоперационных осложнений, продолжительности госпитализации. Доказано, что летальность достоверно ниже у пациентов, которым была проведена периоперационная оптимизация гемодинамики<sup>6</sup>.

Рациональная инфузионная терапия – важный аспект поддержания функции гемодинамики. Идеология целенаправленной инфузионной терапии сводится

к удовлетворению физиологической потребности организма в жидкости, улучшению преднагрузки. Основная цель инфузионной терапии – быстро и эффективно восстановить центральное и периферическое кровообращение.

Более высокий кислородный поток реально достижим у больных с лучшим уровнем функциональных резервов. Избыток жидкости и агрессивная инотропная терапия могут нанести вред пациентам с нормальным объемом циркулирующей крови. Именно поэтому важен индивидуальный контролируемый подход.

Для оценки эффективности терапии и профилактики периоперационных осложнений необходим непрерывный и надежный мониторинг гемодинамических и метаболических параметров. Методы мониторинга должны отличать высокая точность и малая инвазивность. На сегодняшний день применяют такие методы контроля состояния пациента, как измерение центрального венозного давления, периферического давления в легочной артерии, неинвазивного артериального давления, пищеводную эхокардиографию, электрокардиографию, пульсоксиметрию (SpO<sub>2</sub>). Чем выше риск развития осложнений у хирургического больного, тем более обстоятельным должен быть мониторинг. Адекватное мониторинговое наблюдение в пери- и послеоперационный период гарантирует максимальную безопасность хирургического лечения.

Как известно, на 30 млн некардиохирургических операций приходится 3 млн пациентов с диагностированной или вероятной коронарной патологией. Из них у 50 000 (1,7%) развивается периоперационный острый инфаркт миокарда. То есть 20–50% всей периоперационной летальности приходится на этих пациентов<sup>7</sup>.

Периоперационная ишемия обусловлена такими факторами, как тахикардия/аритмия, высокое артериальное давление, кровопотеря, гиперметаболизм, связанная с операцией травма, ее последствия, гипотермия, отключение от вентилятора, пожилой возраст, хронические заболевания сердца. Ларингоскопия и интубация трахеи также вызывают увеличение частоты сердечных сокращений и повышение артериального давления, что может спровоцировать у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, цереброваскулярными заболеваниями развитие ишемии, аритмии, инфаркта миокарда и инсульта. Для профилактики развития периоперационных кардиальных осложнений при некардиохирургических операциях у пациентов с повышенным риском необходимо поддерживать кровообращение, не допускать тахикардии, значимой аритмии, гипотермии, критической анемии, обеспечивать вентиляцию и газообмен. Бета-блокаторы достоверно снижают риск госпитальной кардиальной летальности. Однако они достоверно увеличивают риск брадикардии и гипотензии, а также в ряде случаев риск сердечной недостаточности и инсульта. Европейская ассоциация анестезиологов и Европейская кардиологическая ассоциация рекомендуют периоперационное введение бета-блокаторов<sup>1</sup>.

Отечественными специалистами тоже разработан алгоритм применения бета-блокаторов. Результаты недавних крупных исследований (POISE, DECREASE) показали, что на фоне 100%-ной максимальной суточной дозы метопролола общий риск летального исхода увеличивается на 33%, риск развития инсульта – на 117%. При приеме 10%-ной максимальной суточной дозы бисопролола общий риск летального исхода и развития инфаркта мио-

<sup>5</sup> Shoemaker W.C., Appel P.L., Kram H.B. et al. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients // Chest. 1988. Vol. 94. № 6. P. 1176–1186.

<sup>6</sup> Brienza N., Giglio M.T., Marucci M., Fiore T. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study // Crit. Care Med. 2009. Vol. 37. № 6. P. 2079–2090.

<sup>7</sup> Boersma E., Poldermans D. Beta blockers in non-cardiac surgery: haemodynamic data needed // Lancet. 2008. Vol. 372. № 9654. P. 1930–1932.

## XII Всероссийская научно-методическая конференция «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии»

карда снижается. Таким образом, следование жесткому протоколу без индивидуальной титрации дозы бета-блокаторов повышает риск развития осложнений<sup>8</sup>.

Пациентам с высоким риском летального исхода следует проводить периоперационную целенаправленную инфузионную и инотропную терапию в сочетании с бета-блокаторами, применение которых предотвращает развитие периоперационной ишемии и острого инфаркта миокарда. В целях профилактики развития летальных кардиальных осложнений необходимо комбинировать эти два подхода.

Миокард чувствителен к снижению доставки кислорода и соответственно кислородной емкости крови. Как показали результаты недавнего исследования, среди пациентов с инфарктом миокарда при трансфузии крови летальность выше, чем без трансфузии, – 18,2 против 10,2%. Повышение риска развития инфаркта миокарда достоверно связано с трансфузией крови<sup>9</sup>.

Следовательно, профилактика кардиальных осложнений экстракардиальных оперативных вмешательств – важнейшая задача анестезиолога-реаниматолога. Можно выделить тактические и стратегические цели профилактики кардиальных осложнений экстракардиальных оперативных вмешательств. К тактическим относятся профилактика периоперационного инфаркта миокарда, аритмии, острой сердечной недостаточности, кардиальной смерти. Стратегические цели включают профилактику ремоделирования сердца и предупреждение других осложнений в послеоперационном периоде, а также предотвращение инвалидизации пациента в постгоспитальном периоде.

Профилактика кардиальных осложнений у больных высокого риска

прежде всего подразумевает обеспечение анестезиологического пособия, позволяющего поддерживать миокардиальный баланс системы «доставка/потребление кислорода», а также проведение анестетического прекодиционирования.

В настоящее время для предотвращения кардиальных осложнений в периоперационный период используют несколько классов препаратов, в частности статины, бета-блокаторы, альфа-2-агонисты, антагонисты кальция.

Особое значение в профилактике периоперационных осложнений имеет введение адьювантных фармакологических агентов. Идеальный адьювантный кардиопротектор, применяемый при экстракардиальных операциях у больных высокого риска, должен обладать кардиопротективной эффективностью, иметь соответствующие официальные показания к периоперационному назначению в России, оказывать быстрое и управляемое действие. Согласно современным рекомендациям, для адьювантной кардиопротекции при экстракардиальных операциях показаны пероральные бета-блокаторы и статины. Они должны назначаться пациентам заранее. Так, терапию бета-блокаторами следует начинать не позднее чем за два дня до операции. Предоперационное назначение статинов показано при сосудистых операциях, причем начинать их прием надо за две недели до операции. Предоперационная терапия бета-блокаторами целесообразна при хирургических вмешательствах высокого риска, прежде всего сосудистых, у пациентов с диагностированной ишемической болезнью сердца, двумя и более факторами риска кардиальных осложнений. Периоперационный прием статинов и бета-блокато-

ров необходимо продолжать, если больные уже получали их<sup>10</sup>.

Не показаны для профилактики осложнений нитраты, блокатор кальциевых каналов нифедипин и альфа-адреномиметик клонидин. В ряде случаев могут использоваться дилтиазем и внутривенные бета-блокаторы, однако их назначение не должно быть рутинным.

Профилактика периоперационных кардиальных осложнений также включает предотвращение и коррекцию нарушений метаболизма.

В рамках симпозиума было отмечено, что целесообразно применять экзогенный фосфокреатин (ФК) в дополнение к традиционной терапии пациентам с сопутствующей ишемической болезнью сердца или хронической сердечной недостаточностью при подготовке к операции, в интраоперационный и послеоперационный периоды с целью предупреждения кардиальных осложнений, поддержания сократительной способности миокарда. При длительных полостных операциях ФК способствует ограничению зоны повреждения и защищает миокард от ишемии, ускоряя восстановление его функции и оказывая антиаритмогенный эффект. В послеоперационном периоде ФК позволяет предупредить развитие реперфузионных аритмий и сердечной недостаточности<sup>11</sup>.

Основными показаниями к применению экзогенного фосфокреатина (Неогон) являются интраоперационная ишемия миокарда, острый инфаркт миокарда и хроническая сердечная недостаточность. Препарат практически не имеет противопоказаний и побочных эффектов, поэтому его можно назначать больным пожилого и старческого возраста. Основой механизма действия препарата связан со способностью повышать устойчивость ишемизи-

<sup>8</sup> Bangalore S., Wetterslev J., Pranesh S. et al. Perioperative beta blockers in patients having non-cardiac surgery: a meta-analysis // Lancet. 2008. Vol. 372. № 9654. P. 1962–1976.

<sup>9</sup> Chatterjee S., Wetterslev J., Sharma A. et al. Association of blood transfusion with increased mortality in myocardial infarction: a meta-analysis and diversity-adjusted study sequential analysis // JAMA. Intern. Med. 2013. Vol. 173. № 2. P. 132–139.

<sup>10</sup> Fleisher L.A., Beckman J.A., Brown K.A. et al. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American college of cardiology foundation/American heart association task force on practice guidelines // Circulation. 2009. Vol. 120. № 21. P. e169–e276.

<sup>11</sup> Strumia E., Pelliccia F., D'Ambrosio G. Creatine phosphate: pharmacological and clinical perspectives // Adv. Ther. 2012. Vol. 29. № 2. P. 99–123.



рованного миокарда к разрушающим факторам на трех уровнях:

- мембранном: ФК стабилизирует мембрану кардиомиоцитов и предупреждает деградацию фосфолипидов мембран за счет ингибирования активности фосфолипаз, восстанавливает барьерную функцию сарколеммы в условиях острой ишемии, восполняет энергию, необходимую для работы ионных каналов, препятствует накоплению лизофосфолипидов, тем самым осуществляет профилактику аритмий;
- внеклеточном: ФК улучшает микроциркуляцию в зоне ишемии путем ингибирования АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов, повышения пластичности и улучшения деформируемости эритроцитов;
- внутриклеточном: ФК участвует в энергетической транспортной системе.

Еще в 1980-е гг. в нашей стране были опубликованы работы, посвященные оптимизации кровообращения у больных повышенного риска. Установлено, что экзогенный ФК потенцирует инотропный эффект добутамина. Его дополнительное назначение в виде непрерывной инфузии позволяет повысить эффективность добутамина и снизить его дозу.

При кардиохирургических операциях сегодня рассматриваются несколько вариантов применения экзогенного фосфокреатина. Целесообразно вводить ФК 2 г до пережатия аорты и 2 г после. При длительном пережатии аорты (более 100 минут) – 2 г экзогенного фосфокреатина перед снятием зажима с аорты и 2 г после снятия. Аналогичную схему используют в случае неадекватной защиты миокарда.

Экзогенный ФК применяют при операциях у больных со стенозом аортального клапана, с выраженной гипертрофией миокарда или гипертрофической кардиомиопатией, особенно с гипертрофией выходного тракта левого желудочка. В таких ситуациях введение ФК является

необходимым компонентом метаболической поддержки миокарда. Как известно, одним из факторов, индуцирующих апоптоз кардиомиоцитов, является энергетический дефицит. Поскольку ФК занимает лидирующие позиции в энергетическом резерве миокарда, его применяют в качестве метаболической базы кардиотонической терапии (2 г/ч).

Были представлены данные исследования, в котором определяли функциональное состояние левого и правого желудочка у больных на фоне введения экзогенного ФК. Пациентам проводили волюметрический мониторинг правого желудочка и чреспищеводную эходоплерокардиографию. Оценивали показатели систолической функции (конечный систолический объем, конечную систолическую жесткость) и показатели диастолической функции (конечный диастолический объем, конечную диастолическую податливость, скоростные характеристики кровотока). На фоне терапии в группе пациентов, получавших ФК, сохранялись исходные показатели диастолической функции. Экзогенный ФК нивелировал действие ишемии-реперфузии на диастолическую функцию миокарда левого желудочка. Конечная диастолическая податливость правого желудочка ухудшалась в контрольной группе на 35% и сохранялась в пределах нормы в группе пациентов, получавших ФК в дозе 2 г/ч. При сравнении клинической эффективности не зафиксировано значимых различий по количеству эпизодов ишемии, частоте инфарктов, использованию кардиотоников в предперфузионном периоде. Достоверные изменения наблюдались по спонтанному восстановлению ритма (в группе контроля – 71%, в группе ФК – 89%), а также частоте реперфузионных аритмий (37 и 17% соответственно). Несмотря на отсутствие достоверной разницы в частоте применения кардиотоников в постперфузионный период в обеих группах, пациентам группы ФК требовались гораздо меньшие

дозы кардиотоников для обеспечения нормального функционального состояния миокарда.

К неблагоприятным побочным эффектам адреномиметиков относят не только повышение частоты сердечных сокращений и сосудистого тонуса, увеличение постнагрузки желудочков, аритмогенное действие, ухудшение диастолической функции сердца, но и нарастание энергетической потребности миокарда. В этой связи целесообразно применение экзогенного ФК в качестве метаболической базы кардиотонической терапии. Добавление ФК к кардиотонической терапии значительно улучшает диастолическую функцию, увеличивает фракцию изгнания при той же конечной систолической жесткости. Это доказывает, насколько важно в процессе кардиотонической терапии введение энергетического субстрата.

Таким образом, применение фосфокреатина в периоперационном периоде способствует восстановлению функциональной активности миокарда при проведении оперативных вмешательств, препятствует возникновению аритмий, предотвращает развитие и прогрессирование сердечной недостаточности. Кроме того, ФК с успехом применяется при кардиохирургических операциях при стенозах аортального клапана, выраженной гипертрофии миокарда или гипертрофической кардиомиопатии, особенно с гипертрофией выходного тракта левого желудочка.

В завершение симпозиума эксперты подчеркнули важность кардиопротекции – комплекса мероприятий, направленных на профилактику ишемии и реперфузии миокарда и ограничение размера необратимого повреждения миокарда. Адекватное ведение хирургических пациентов высокого сердечно-сосудистого риска при некардиохирургических оперативных вмешательствах повышает частоту положительных исходов хирургического лечения и предотвращает развитие кардиальных осложнений. ☺



ОТДЕЛЕНИЕ



РЕАНИМАЦИЯ



ОПЕРАЦИОННАЯ

Реклама



# НЕОТОН

**И операция переносится легче.  
НЕОТОН ПРЕДУПРЕЖДАЕТ КАРДИАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ  
В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ\***

## НЕОТОН (фосфокреатин). Краткая информация для медицинских специалистов.

Регистрационный номер: П N014030/01-2002. Торговое название препарата: Неотон. МНН: фосфокреатин. Показания к применению: Неотон применяется в составе комбинированной терапии заболеваний: интраоперационной ишемии миокарда; острого инфаркта миокарда; хронической сердечной недостаточности. Противопоказания: Повышенная чувствительность к препарату; хроническая почечная недостаточность (при применении препарата в дозах 5–10 г/день); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). Беременность и период лактации: Клинических данных о применении Неотона при беременности нет. Однако исследования на животных не показали токсического действия препарата на фертильность крыс и эмбриональное развитие кроликов. Неотон можно применять при беременности только тогда, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости применения препарата в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить. Побочное действие: Повышенная чувствительность к препарату, снижение артериального давления (при быстром внутривенном введении). Передозировка: В настоящее время о случаях передозировки препарата Неотон не сообщалось. Взаимодействие с другими лекарственными средствами: При применении в составе комбинированной терапии препарат Неотон способствует повышению эффективности антиаритмических, антиангинальных средств и средств с положительным инотропным действием. Неотон сохраняет стабильность в воде для инъекций, растворе 5% декстрозы (глюкозы) и в кардиоплегических растворах. Особые указания: Препарат следует вводить в максимально короткие сроки с момента появления признаков ишемии, что обеспечивает более благоприятный прогноз заболевания. Применение препарата Неотон в высоких дозах (5–10 г/сут.) сопровождается повышенным захватом фосфатов в почках, что влияет на обмен кальция, секрецию гормонов, регулирующих гомеостаз, функцию почек и обмен пуринов, поэтому не рекомендуется длительное применение препарата Неотон в высоких дозах. Форма выпуска: Порошок для приготовления раствора для инфузий 1 г. По 1 или 4 флакона вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. Условия хранения: Хранить при температуре не выше 30 °С. Срок годности: 3 года. Производитель: Альфа Вассерманн С.п.А. Виа Е. Ферми 1, 65020 Аланно (Пескара), Италия / Alfa Wassermann S.p.A. Via E. Fermi n. 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy. Более подробную информацию смотрите в инструкции по применению или обращайтесь в ООО «Альфа Вассерманн» по адресу: 115114, Москва, Дербеневская набережная, д. 11А, сектор 2, офис 74. Тел. (495) 913-68-39.

\* Бараев О.В. et al. Результаты применения экзогенного фосфокреатина при операциях аортокоронарного шунтирования у пациентов со сниженными резервами миокарда. Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова 2012; т. 7, № 4.



МОСКВА 19–20 МАЯ 2016 ГОДА

# I МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ

«Междисциплинарный подход  
в анестезиологии и реаниматологии»



При поддержке  
Правительства Москвы

**ДЕПАРТАМЕНТА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
ГОРОДА МОСКВЫ**

Московское  
научное общество  
анестезиологов  
и реаниматологов

## ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

- 1 Отчет главного внештатного специалиста Департамента здравоохранения города Москвы по анестезиологии и реаниматологии Д.Н. Проценко.
- 2 Создание службы боли в многопрофильных НПО.
- 3 Роль анестезиолога и реаниматолога:
  - в акушерстве и гинекологии
  - при острых сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваниях
  - при тяжелой черепно-мозговой и сочетанной травме
  - у детей и взрослых
  - у больных пожилого и старческого возраста
- 4 Предоперационная терапия боли
- 5 Стандарты и медицинские услуги в анестезиологии, интенсивной терапии и неотложной медицине
- 6 Вопросы деонтологии и непрерывное медицинское образование

Конгресс-  
оператор:

**KST**  
interforum

ООО «КСТ Интерфорум»,  
г. Москва,  
ул. Профсоюзная, д. 57  
телефон/факс:  
+7 (495) 722-64-20,  
+7 (495) 518-26-70  
электронная почта:  
mail@interforum.pro

Председатель:

**Хрипун Алексей Иванович**

*Руководитель Департамента  
здравоохранения города Москвы*

Сопредседатель:

**Проценко Денис Николаевич**

*Главный внештатный специалист  
Департамента здравоохранения города  
Москвы по анестезиологии и реаниматологии*

## МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

Конгресс-центр ЦМТ

(г. Москва, Краснопресненская наб., д.12, подъезд №4, ст. м. «Улица 1905 года»).

[www.ar-mos.com](http://www.ar-mos.com)



СПбГПМУ  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ



КОМИТЕТ  
ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ  
ПРАВИТЕЛЬСТВА  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГА



КОМИТЕТ  
ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ  
ПРАВИТЕЛЬСТВА  
ЛЕНИНГРАДСКОЙ  
ОБЛАСТИ



**Место проведения:**  
Бизнес-центр отеля  
«Парк Инн Пулковская»  
г. Санкт-Петербург,  
пл. Победы, д. 1 (ст.м. «Московская»)

**Время работы форума:**  
10 мая с 9.00 до 18.00 (вторник)  
11 мая с 9.00 до 18.00 (среда)

**Регистрация участников  
форума:**  
10 мая с 8.30



**10–11 мая 2016 г.**

**X Российский форум с международным участием  
«ЗДОРОВЬЕ ДЕТЕЙ: ПРОФИЛАКТИКА  
И ТЕРАПИЯ СОЦИАЛЬНО-ЗНАЧИМЫХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ-2016»**  
(Совместно с ФГБУ «Научный центр здоровья детей»)

Основной целью X форума является широкое информирование врачей-педиатров, организаторов детского здравоохранения, специалистов различного профиля о федеральных и городских программах, ориентированных на оптимизацию педиатрической помощи, социальную поддержку детей, беременных женщин и кормящих матерей, формирование здорового образа жизни, социальной ответственности граждан за свое здоровье.

В докладах профессоров, ведущих специалистов в области детской медицины будут обсуждаться важнейшие современные научные и практические вопросы оказания педиатрической помощи, проблемы профилактической и социальной педиатрии.

В рамках форума планируется обсуждение актуальных вопросов современной педиатрии, в том числе: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний у детей (туберкулез, гепатит В, С, ВИЧ-инфекция, инфекции, передаваемые преимущественно половым путем, злокачественные новообразования, сахарный диабет, психические расстройства, артериальная гипертензия).

# Эгипрес®

амлодипин + рамиприл

♥ Двойная  
уверенность



Фотосъемка проведена  
в конном парке «Братия Лазарь»  
Lazar Team  
www.lazar-team.ru



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 ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению.

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