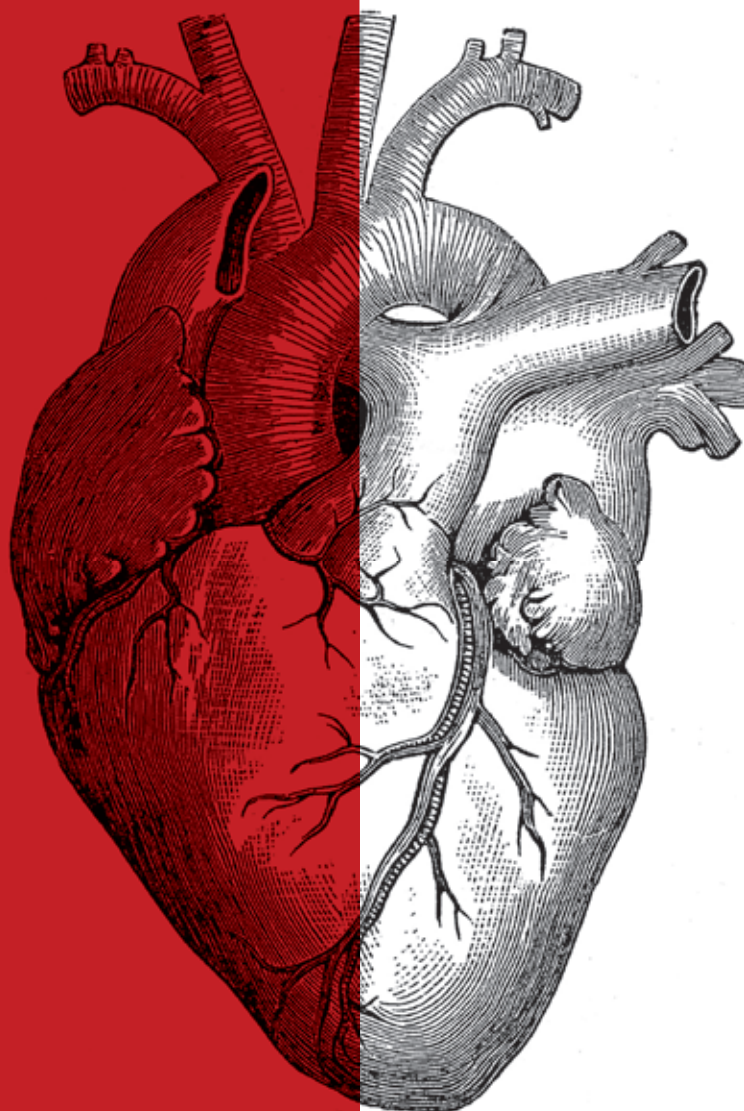


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

## ФАРМАКО

## ТЕРАПИЯ

кардиология и ангиология №2, 2016



№

42

Экстракт *Ginkgo biloba* в коррекции эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса

4

Новое в лечении пациента с артериальной гипертензией высокого риска

12

Инновационная терапия никотиновой зависимости у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями

18



umedp.ru

Свежие выпуски  
и архив журнала



## Ксарелто®: доверие, основанное на рандомизированных исследованиях и реальной клинической практике<sup>1-3</sup>

- ◆ Опыт практического применения Ксарелто® по 7 показаниям более чем у 23 миллионов пациентов<sup>4,5</sup>
- ◆ Ксарелто® – наиболее часто назначаемый новый пероральный антикоагулянт в мире<sup>6</sup>



**КСАРЕЛТО®**  
**Международное непатентованное название:** ривароксабан.  
**Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,5/10/15/20 мг ривароксабана микронизированного.

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:**

- профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиаопиридинами – клопидогрелем или тиклопидином (для таблеток 2,5 мг);
- профилактика венозной тромбозболии (ВТЗ) у пациентов, подвергающихся большому ортопедическим оперативным вмешательствам на нижних конечностях (для таблеток 10 мг);
- для профилактики инсульта и системной тромбозболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения (для таблеток 15/20 мг);
- лечение тромбоза глубоких вен и тромбозболии легочной артерии и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА (для таблеток 15/20 мг).

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Повышенная чувствительность к ривароксабану или любому вспомогательному веществу таблеток; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечное кровоизлияние); заболевания печени, протекающие с коагулопатией, ведущей к клинически значимому риску кровотечения; беременность и период лактации (период грудного вскармливания), детский возраст до 18 лет; у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <15 мл/мин); отсутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аликсабан, дабигатран и др.), кроме случаев, когда пациент переводится с терапии или на терапию препаратом Ксарелто®, или же когда НОГ назначается в низких дозах для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера; наследственная непереносимость лактозы или галактозы (например, врожденный дефицит лактазы или глюкозогалактозная мальабсорбция) (в связи с наличием в составе лактозы).

*Дополнительно для таблеток 2,5 мг:* цирроз печени и нарушения функции печени класса В и С по классификации Чайлд-Пью. *Дополнительно для таблеток 10/15/20 мг:* повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных

опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга).

**С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:**

- при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровоточивости, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной острой язве желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, недавно перенесенном внутричерепном или внутримозговом кровоизлиянии, при наличии известных аномалий сосудов спинного или головного мозга, после недавно перенесенной операции на головном, спинном мозге или глазах, при наличии бронхоэктазов или легочном кровотечении в анамнезе);
- при лечении пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (клиренс креатинина 49-30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови;
- при лечении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза) и вследствие этого такие пациенты подвержены повышенному риску как кровотечения, так и тромбообразования;
- у пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромбоцитарные средства);
- у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты могут значительно повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечения. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно.

*Дополнительно для таблеток 2,5/15/20 мг:* Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения.

*Дополнительно для таблеток 10 мг:* у пациентов с риском обострения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки может быть оправдано назначение профилактического противоязвенного лечения.

**ПОВОДОМ ДЕЙСТВИЯ**

Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Риск развития кровотечений может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Наиболее частыми НЛР у пациентов, применявших препарат, являлись кровотечения. Также часто отмечаются анемия (включая соответствующие лабораторные параметры), кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоточивость десен, желудочно-кишечное кровоизлияние (включая ректальное кровоизлияние), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, лихорадка, периферические отеки, снижение общей мышечной силы и тонуса (включая слабость и астению), кровотечение после медицинской манипуляции (включая послеоперационную анемию и кровотечение из раны), избыточная гематома при ушибе, боли в конечностях, головокружение, головная боль, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию), повышенные активности «печеночных» трансаминаз, поражение почек (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины), носовое кровотечение, кровохарканье, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экзимоз, кожные и подкожные кровоизлияния, выраженное снижение артериального давления, гематома.

**Регистрационный номер:** для таблеток 2,5 мг: ЛП-002318. Актуальная версия инструкции от 01.06.2016; для таблеток 10 мг: ЛСР-009820/09. Актуальная версия инструкции от 08.06.2015; для таблеток 15/20 мг: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 01.06.2016.

**Производитель:** Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкциях по применению.

**Литература:** 1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in non-valvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011; 365(10): 883–91. 2. Camm J., Amarencu P., Haas S. et al. XANTUS: A Real-World, Prospective, Observational Study of Patients Treated with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Eur Heart J. 2015;doi:10.1093/eurheartj/ehv466. 3. Tamayo S., Peacock F., Patel M. et al. Characterizing major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27,467 patients taking Rivaroxaban. Clin. Cardiol. 2015; 38(2): 63–8. 4. Xarelto® (rivaroxaban). Summary of Product Characteristics as approved by the European Commission. Calculation based on IMS Health MIDAS, Database: Monthly Sales June 2016. 5. IMS MIDAS, Database: Monthly Sales June 2016.

L.RU.MKT.GM.12.2016.0990

# Содержание

## Клинические исследования

- Т.Н. МАЛИШЕВСКАЯ, О.Л. МАРКИНА, Е.П. САМОЙЛОВА  
Возможности коррекции эндотелиальной дисфункции  
и окислительного стресса у коморбидного пациента 4

## Клиническая эффективность

- Д.В. НЕБИЕРИДЗЕ  
Актуальные вопросы лечения пациентов с артериальной гипертонией  
высокого риска: роль новой фиксированной комбинации Эквамер 12
- А.В. РОДИОНОВ  
Новые возможности лечения никотиновой зависимости  
у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями:  
эффективность и безопасность варениклина 18

## Лекции для врачей

- Д.В. КРЫЛОВ, И.Н. СОНЬКИН, В.Ю. МЕЛЬНИК, А.И. АТАБЕКОВ  
Пациент с заболеваниями артерий нижних конечностей.  
На что должен обратить внимание терапевт 24

## Медицинский форум

- Путь к сердцу пациента: оптимизация терапии 30
- На приеме больной высокого и очень высокого риска:  
что должен предпринять врач в реальной клинической практике 38



Effective Pharmacotherapy. 2016.  
Issue 42. Cardiology  
and Angiology. Issue 2

ISSN 2307-3586

**Editor-in-Chief**

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

**Executive Editor**

I.S. BAZIN, MD, DMSci

**Editorial Board**

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

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

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

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

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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

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

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

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

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

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

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. OLEJNIKOV,

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

# Contents

## Clinical Studies

- T.N. MALISHEVSKAYA, O.L. MARKINA, Ye.P. SAMOYLOVA  
Opportunities for Correcting Endothelial Dysfunction and Oxidative Stress  
in the Comorbid Patient 4

## Clinical Efficacy

- D.V. NEBIERIDZE  
Topical Issues in Treatment of Patients with High-Risk Arterial Hypertension:  
a Role of Novel Fixed Dose Combination Ekvamer 12
- A.V. RODIONOV  
New Opportunities of Treatment of Nicotine Dependence in Patients  
with Cardiovascular Disease: Efficacy and Safety of Varenicline 18

## Clinical Lectures

- D.V. KRYLOV, I.N. SONKIN, V.Yu. MELNIK, A.I. ATABEKOV  
Diseases of Lower Limb Arteries. What Attention Should Be Paid to by Physician? 24

## Medical Forum

- A Path to Patient's Heart: Therapy Optimization 30
- High- and Extremely-High Risk Patient Seeing a Doctor: What Moves  
Should Be Undertaken by Physician in a Real-Setting Clinical Practice 38



# Уверенность в лечении когнитивных и нейросенсорных нарушений, подтвержденная доказательной базой

Клинический эффект  
трехмесячного курса  
сохраняется до года<sup>1</sup>

> 400  
клинических  
исследований<sup>2</sup>

98%  
пациентов удовлетворены  
результатами терапии спустя  
3 месяца лечения при полном  
отсутствии неудовлетворенных  
пациентов<sup>3</sup>

ПНР 011709/01 от 01.11.2011



ПНР 011709/02 от 15.08.2011

1. Суслина Э. И., Тимурбаева С. Л. Журнал неврологии психиатрии им. Корсакова С. С. 1999.10. Ст. 37–42

2. Есин Р. Г. и др. Журнал международной медицины. Гастроэнтерология. 2014. №1 (6). Ст. 85–87.

3. Парфенов В. А., Соловьева Э. Ю. и др. «Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика» в 2016. 2.

Если Вы хотите сообщить о нежелательных явлениях, жалобах на препарат направьте, пожалуйста, свои претензии лечащему врачу, в регуляторные органы или в Московское представительство компании «Ипсен-Фарма»: 109147, г. Москва, ул. Таганская 19, тел. +7 (495) 258-54-00, факс: +7 (495) 258-54-01, pharmacovigilance.russia@ipsen.com. В нерабочие часы круглосуточные телефоны: 8 (916) 999-30-28 (для приема сообщений о нежелательных явлениях и претензиях на качество препарата компании Ипсен).

8 (800) 700-40-25 (служба медицинской информации по препаратам компании для специалистов здравоохранения). Отпускается без рецепта врача. Материал предоставляется для специалистов. Информация по препарату предоставляется в соответствии с пп. 4 ст. 74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» для ознакомления с наличием в обращении аналогичных лекарственных препаратов. RUS. TNK 01112016



<sup>1</sup> Областной офтальмологический диспансер, г. Тюмень

<sup>2</sup> Областной реабилитационный центр, г. Тюмень

<sup>3</sup> Тюменский кардиологический научный центр

# Возможности коррекции эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса у коморбидного пациента

Т.Н. Малишевская<sup>1</sup>, О.Л. Маркина<sup>2</sup>, Е.П. Самойлова<sup>3</sup>

Адрес для переписки: Татьяна Николаевна Малишевская, malishevskoff@ya.ru

*В статье рассматривается клинический случай коморбидной пациентки, которая длительно наблюдается у врачей нескольких специальностей – офтальмолога, невролога, кардиолога. Проанализирована эффективность препарата Танакан с позиции влияния проводимой терапии на эндотелиальную дисфункцию и окислительный стресс.*

**Ключевые слова:** коморбидность, полипрагмазия, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, Танакан

## Актуальность

Продолжительность жизни населения увеличивается. Как следствие, все больше появляется пациентов, страдающих несколькими хроническими заболеваниями, требующими постоянного приема лекарственных средств. Для описания подобного состояния используют различные термины: «сопутствующая патология», «сочетанная патология», «комбинированная патология», «полипатия». Для описания влияния нескольких заболеваний на исход основного заболевания у пациента или группы пациентов в иностранной литературе чаще применяются понятие коморбидности. В клинической практике врача нередко имеют место случаи, когда имеющиеся хронические за-

болевания усугубляют друг друга [1–18].

На этапе первичной медицинской помощи пациенты с несколькими заболеваниями скорее правило, чем исключение. Приоритетным проектом второго десятилетия XXI в., согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, являются профилактика и лечение хронических заболеваний, направленные на улучшение качества жизни населения. Распространенность и структуру коморбидности изучают, как правило, на основании анализа историй болезни, амбулаторных карт пациентов, документации, имеющейся у семейных врачей или хранящейся в страховых компаниях либо архивах пансионатов для престарелых. Статистические данные

о коморбидной патологии, основанные на результатах патологоанатомических вскрытий, лишены субъективизма [19].

В большинстве рандомизированных крупномасштабных клинических исследований участвовали пациенты с отдельной рафинированной патологией. Коморбидность служила критерием исключения. Именно поэтому исследования, посвященные оценке сочетания отдельных заболеваний, без единого комплексного научного подхода к оценке коморбидности оставляют пробел в клинической практике.

Современные практикующие клиницисты не готовы к работе с коморбидными пациентами, поскольку отсутствуют компьютерные программы и руководства, определяющие оптимальные схемы медикаментозного воздействия при коморбидных состояниях. Основная нагрузка ложится на терапевтов. Их решения, касающиеся выбора терапии, часто носят интуитивный характер и сводятся к полипрагмазии [20–22].

Согласно данным многоцентровых клинических исследований, в патогенезе многих хронических заболеваний важную роль играют нарушения вазомоторной функции сосудистого эндотелия, в ре-



зультате чего нарушается универсальный механизм регулирования сосудистого тонуса [23–33]. Дисбаланс эндотелиальных вазоконстрикторных и вазодилататорных медиаторов приводит к патологической констрикции, расстройству микроциркуляции и повышению проницаемости сосудистой стенки [33–49]. Сказанное особенно касается пожилых пациентов, у которых патологические процессы развиваются на фоне морфологических, структурных и функциональных инволюционных изменений.

Наиболее мощным среди эндотелиальных вазодилататоров считается оксид азота (NO), среди констрикторов – эндотелин-1 (ЭТ-1). У пожилых коморбидных пациентов в результате усиленной констрикции, обусловленной дисбалансом уровня вазотонических биоэффекторов и изменением чувствительности воспринимающих структур эндотелия к этим медиаторам, может возникнуть и усугубиться ишемическое повреждение различных структур организма. В результате течение любого хронического заболевания, будь то артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), дисциркуляторная энцефалопатия, первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ), а также иных коморбидных заболеваний в совокупности может стать более тяжелым. В то же время одной из причин деструктивных изменений при этих заболеваниях считается свободно-радикальное окисление. Главная причина негативных последствий таких нарушений – образование при неполном восстановлении кислорода высокорекреационных, а значит, токсичных свободных радикалов или генерирующих их продуктов [50]. Физиологическая антиоксидантная система, включающая систему внутриклеточных ферментных систем, противодействующих окислительному стрессу и обезвреживающих активных формы кислорода, у пожилых пациентов с множеством коморбидных заболеваний в различных фазах и стадиях в полном объеме

не функционирует. Этот механизм может работать только в условиях адекватного кислородного баланса организма, то есть в отсутствие гипоксии [51].

Необходимо помнить, что следствием коморбидности нередко становится полипрагмазия, то есть одновременное назначение множества лекарственных препаратов, что делает невозможным контроль над эффективностью терапии, увеличивает материальные затраты пациентов и снижает приверженность лечению.

Изменения фармакодинамики у пожилых лиц, связанные с возрастной инволюцией органов, невозможность оценки побочных эффектов при назначении большого количества лекарственных средств, когда высока вероятность системных эффектов в условиях полиморбидности, требуют разработки эффективных подходов к фармакотерапии коморбидных пациентов. Врачи не всегда принимают во внимание побочные эффекты ряда препаратов, поскольку расценивают их как проявление одного из факторов коморбидности, и назначают еще больше лекарственных средств, замыкая тем самым порочный круг.

Одновременное лечение нескольких заболеваний требует строгого анализа сочетаемости препаратов и досконального соблюдения правил рациональной фармакотерапии [50–55]. Рациональной считается терапия, когда используемые препараты характеризуются многообразием фармакологических эффектов: антиоксидантным, вазорегулирующим, нейропротективным, антигипоксантичным, метаболическим [54]. Одним из таких препаратов признан стандартизованный экстракт растительного сырья *Ginkgo biloba* EGb761 Танакан. Его сложное комплексное фармакологическое воздействие на процессы обмена веществ, приводящее к нормализации метаболических процессов на клеточном уровне, обусловлено содержанием 22,0–26,4% флавоноидных соединений и 5,4–6,6% терпеновых лактонов (гинкголиды А, В, С, J и билобалид) [56, 57].

Целью данной работы стал анализ клинического случая (коморбидная пациентка длительно наблюдается у врачей нескольких специальностей – офтальмолога, невролога, кардиолога), а также оценка эффективности препарата Танакан с позиции влияния проводимой терапии на эндотелиальную дисфункцию и окислительный стресс.

### Материал и методы исследования

Пациентка А., 1947 г.р., в течение 16 лет состоит на диспансерном учете у офтальмолога в ГАУЗ ТО «Областной офтальмологический диспансер» с диагнозом ПОУГ развитой степени со стабилизированным после реоперации и на фоне приема гипотоников внутриглазным давлением (ВГД) в правом глазу, в левом – после операции и на фоне приема гипотоников. Нестабильное течение. Артифакция обоих глаз. Миопия высокой степени обоих глаз, осложненная хориоретинальная форма. Пациентка наблюдается в Тюменском кардиологическом научном центре у кардиолога с диагнозом ИБС. Стенокардия напряжения функционального класса (ФК) II. Артериальная гипертензия, стадия III, 1-я степень, риск 4 (очень высокий). Дислипидемия. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) стадии I. ФК II (NYHA). Нарушение углеводного обмена, требующее медикаментозной коррекции. Сахарный диабет 2-го типа. Диабетическая полинейропатия дистальная. Целевой уровень гликированного гемоглобина до 7,0%. Ожирение 1-й степени экзогенно-конституционального генеза. Кроме того, пациентка находится под наблюдением невролога с диагнозом: дисциркуляторная энцефалопатия стадии II, умеренный кохлео-вестибуло-атактический синдром, явления венозной недостаточности, декомпенсация. Синдром полинейропатии, сенсорная (рефлекторная) форма. Диссомния. Дистимия.

Базовая терапия, назначенная офтальмологом. Местное гипотензивное лечение: ингибитор кар-





боангидразы Дорзопт по одной капле два раза в день, комбинированный препарат Ксалаком (бета-адреноблокатор 0,5% Тимолол и простагландин латанопрост 0,005%) один раз в день на ночь в оба глаза.

*Медикаментозная терапия кардиологического и эндокринологического профиля для постоянного приема.* Бисопролол 5 мг, метформин 500 мг вечером, лозартан 50 мг, аторвастатин 20 мг, ацетилсалициловая кислота 75 мг.

*Базовая терапия, назначенная неврологом.* Антидепрессант Азафен 25 мг два раза в день в течение шести месяцев, нейрелептик с противотревожным действием Тералиджен 5 мг по 1/2 таблетки на ночь в течение четырех месяцев. Курсовое назначение нейрометаболических и антиоксидантных препаратов: этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол) 5%, 5 мл внутривенно (струйно) один раз в день № 10, холина альфосцерат (Церебро) 4 мл (1000 мг) внутримышечно один раз в день № 10, Комбилипен 2 мл внутримышечно один раз в день № 10, препарат с вертиголитическим эффектом бетастерин (Бетасерк) 24 мг два раза в день в течение месяца. Получила курс иглорефлексотерапии, массажа, гирудотерапии, лечебной физкультуры, магнитотерапии (излучатель ОГОЛОВЬЕ), гидромассажных ванн № 10.

Дополнительно: курс лечения препаратом Танакан по 120 мг/сут в течение трех месяцев.

Помимо стандартного офтальмологического, неврологического, терапевтического обследования для оценки эффективности препарата Танакан пациентке проводили инструментальные и лабораторные исследования исходно и после курса лечения.

*Лабораторные исследования.* Анализировали выраженность процессов окислительного стресса, о степени которой судили по содержанию малонового диальдегида в изолированных липопротеинах низкой плотности ( $MDA_{LHDL}$ ), а также в плазме ( $MDA_{pl}$ ). Для оценки состояния антиоксидантной системы определяли

эритроцитарную активность супероксиддисмутазы (СОД), ответственной за обезвреживание синглетного кислорода, и глутатионпероксидазы (ГПО), участвующей в утилизации липидных гидропероксидов.

Концентрацию ЭТ-1 в плазме крови определяли по стандартной методике с помощью тест-набора Peninsula Laboratories, Inc. Этапы исследования включали хроматографию белков плазмы крови и последующее иммуноферментное определение содержания ЭТ-1, связывающегося со специфическими моноклональными антителами. Измерения проводили с помощью иммуноферментного анализатора Stat Fax 3200.

*Инструментальные исследования.* Для изучения степени эндотелиальной дисфункции выполняли пробу с реактивной гиперемией на ультразвуковом аппарате Ep Visor (Philips). Плечевую артерию подвергали временному сжатию, после чего оценивали реакцию сосуда на устранение окклюзии. В В-режиме лоцировали правую плечевую артерию на уровне дистального сегмента плеча, после чего в пневматической манжете тонометра, расположенной проксимальнее места локации, нагнетали давление, на 50 мм рт. ст. превышающее систолическое артериальное давление (АД). Через пять минут окклюзии прекращали, осуществляли повторную локацию плечевой артерии с 30-й по 90-ю секунду от момента декомпрессии манжеты. Измеряли диаметр плечевой артерии в ручном режиме по границам «медиа – интима» ближней стенки и «просвет – интима» дальней стенки сосуда. При этом оценивали исходный диаметр артерии (ИД) и диаметр артерии на 30-й, 60-й и 90-й секунде от момента декомпрессии манжеты. Потокзависимую вазодилатацию (ПЗВД) рассчитывали по формуле:  $ПЗВД (\%) = (ДРГ - ИД) / ИД \cdot 100$ , где ДРГ – максимальная величина диаметра на фоне реактивной гиперемии.

С помощью электронофиметрии изучали параметры глаз-

ного кровотока: амплитуду глазного пульса давления, систолический приток пульсового объема, показатель эластичности внутриглазных сосудов.

Методом объемной сфигмометрии измеряли показатели пульсовой волны: эластичность и проходимость артерий голени, скорость распространения пульсовой волны и показатели жесткости артерий: CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index – сердечно-лодыжечный сосудистый индекс), отражающий эластичность артерий с поправкой на АД, ABI (лодыжечно-плечевой индекс), показывающий проходимость артерий голени, PWV – скорость распространения пульсовой волны, R-AI (показатель жесткости артерий).

Среднее отклонение светочувствительности сетчатки (MD) рассчитывали с помощью статической периметрии на анализаторе Otopus с использованием полной пороговой стратегии 30-2.

Для исследования функциональной активности сетчатки и зрительного нерва проводили электрофосфен.

## Результаты и их обсуждение

Пациентка А. наблюдается в областном диспансере с 2000 г. Тогда был впервые верифицирован диагноз ПОУГ начальной стадии обоих глаз. С 2003 г. по настоящее время закапывает в оба глаза Тимолол 0,5%. Сначала препарат использовался в качестве монотерапии. С 2006 г. для достижения давления цели был назначен препарат простагландинового ряда Траватан по одной капле на ночь. На протяжении всего периода наблюдения пациентка соблюдает режим местного лечения и следует всем рекомендациям врача. Несмотря на стабилизированное ВГД, глаукомная оптическая нейропатия прогрессирует, что подтверждается отрицательной динамикой светочувствительности сетчатки (по данным статической периметрии) и порога электрочувствительности сетчатки и электролабильности зрительного нерва (по данным электрофосфена). На протяжении нескольких лет



менялись гипотензивные препараты для местного лечения. Всего за 16 лет пациентке назначали бета-блокаторы, препараты простагландинового ряда в качестве монотерапии и комбинированного лечения, ингибиторы карбоангидразы, бримонидин 0,2% Люксфен, Косопт и др. Зрительные функции нестабильны. В 2009 г. проведена непроникающая глубокая склерэктомия левого глаза в комбинации с лазерной десцеметогониопунктурой. Данный вид оперативного вмешательства на фоне продолжающейся прогрессии глаукомной оптической нейропатии ускорил катарактогенез. В 2010 г. пациентке провели экстракцию катаракты левого глаза с имплантацией интраокулярной линзы. В 2011 г. выполнена непроникающая глубокая склерэктомия правого глаза, в 2015 г. – реоперация (секторальная трабекулотомия) по поводу глаукомы левого глаза, в 2016 г. – ультразвуковая факоэмульсификация катаракты через роговичный тоннель с секторальной трабекулотомией на правом глазу с имплантацией интраокулярной линзы. В течение десяти лет пациентка получала курсы консервативного поддерживающего лечения в условиях дневного стационара 21 раз в год: витамины группы А, В, Е, препараты никотиновой кислоты, цитаминны и пептиды животного происхождения, антиоксиданты и антоцианозиды.

**Неврологический статус.** Жалобы: постоянная тяжесть и шум в голове (чаще слева), тошнота, головокружение, общая слабость, шаткость при ходьбе, нарушение сна, рассеянность внимания. Объективно: обшемозговая симптоматика в виде тяжести в голове, несистемного головокружения и шума в ушах. Менингеальные симптомы отсутствуют. Черепно-мозговые нервы: величина и форма зрачков D=S. Конвергенция ослаблена. Фотореакции сохранены. Объем движения глазных яблок полный. Нистагма нет. Лицо симметрично, язык по средней линии. Глотание и фонация не изменены. Рефлекс орального автоматизма положи-

тельный. Умеренно болезненная пальпация мест прикрепления шейных мышц к затылку. Тонус мышц не изменен. Сила мышц 5б, D=S. Глубокие рефлексы с рук и коленные живые, D=S, ахилловы рефлексы – abs. Гипестезия по типу «носков». В позе Ромберга пошатывание, координационные пробы: пальце-носовую и коленно-пяточную пробы выполняет удовлетворительно. Функцию тазовых органов контролирует. Эмоциональный фон снижен. В динамике, по окончании проводимой базовой терапии: жалобы на неясность и легкий шум в голове, легкое непостоянное нарушение сна. В неврологическом статусе: обшемозговая симптоматика в виде незначительной тяжести в голове, легкого шума в ушах. В позе Ромберга легкое пошатывание. Эмоциональный фон улучшился.

**Кардиологический статус.** Пациентка А. наблюдается в филиале Томского НИМЦ «Тюменский кардиологический научный центр» с диагнозом ИБС. Стенокардия напряжения II ФК. Артериальная гипертония стадии III, 1-я степень, риск 4 (очень высокий). Дислипидемия. ХСН стадии I. ФК II (NYHA). Сахарный диабет 2-го типа. Диабетическая полинейропатия дистальная. Целевой уровень гликированного гемоглобина до 7,0%. Ожирение 1-й степени, экзогенно-конституционального генеза. В анамнезе ИБС около шести лет, установлена на основании результатов нагрузочных тестов. Повышение АД около двух лет, максимальные значения 145/90 мм рт. ст., течение малосимптомное. Сахарный диабет 2-го типа, требующий медикаментозной коррекции метформином.

Для оценки тяжести состояния пациентки рассчитали коморбидность по шкале CIRS-G, использование которой подразумевает отдельный анализ каждой системы органов: 0 – заболевания выбранной системы отсутствуют, 1 – легкие отклонения от нормы или перенесенные в прошлом заболевания, 2 – заболевания, требующие назначения медикаментозной терапии, 3 – заболевание, ставшее

причиной инвалидности, 4 – тяжелая органная недостаточность, требующая проведения неотложной терапии. Система CIRS-G оценивает коморбидность по сумме баллов, которая может варьироваться от 0 до 56.

Рассмотрим расчет индекса коморбидности по шкале CIRS-G для данной пациентки. Такой вид расчета позволяет оценить коморбидность с учетом максимального числа органов и систем, вовлеченных в патологический процесс, а также возраста.

Из-за диагноза ИБС и стенокардии напряжения II ФК, требующей постоянного приема противоишемической терапии, пациентке присвоено 2 балла. Диагноз артериальной гипертонии стадии III, 2-й степени, риска 4 (очень высокий) предполагает постоянный прием гипотензивных препаратов – 2 балла. Категория заболевания нервной системы оценена в 1 балл. В сопутствующей патологии присутствует сахарный диабет 2-го типа, требующий постоянной медикаментозной коррекции. Данное состояние расценено на 3 балла. В категории «Органы чувств» заболеванию органов зрения присвоен 1 балл. Из анамнеза пациентки известно, что она работала на химическом производстве, в тот период у нее неоднократно наблюдалось повышение уровня печеночных трансаминаз. Поэтому добавлен 1 балл в категории «Верхний этаж ЖКТ (патология печени)». Общее количество патологий шесть, из них пять умеренного уровня тяжести 2 и одно состояние с уровнем тяжести 3. Индекс общего уровня тяжести по шкале CIRS-G 1,67 (максимально возможный 4). Расчет индекса коморбидности CIRS-G представлен в табл. 1.

Полученный индекс коморбидности 10 из 56 соответствует среднему уровню коморбидности.

Таким образом, у пациентки А., несмотря на компенсацию многих заболеваний, составляющих ее соматический статус, ухудшаются зрительные функции за счет глаукомной оптической нейропатии и развития в макулярной зоне

Таблица 1. Расчет индекса коморбидности CIRS-G

Категория	Балл
Суммарный балл	10
Общее количество категорий с патологией	6
Количество категорий с уровнем тяжести 3	1
Индекс тяжести	1,67

сетчатки дистрофических процессов. В настоящее время у пациентки имеет место развитая стадия ПОУГ, необходима новая стратегия лечения для стабилизации глаукомного процесса и лечения сопутствующих заболеваний без увеличения количества назначаемых препаратов врачами других специальностей. В сложной клинической ситуации помогают препараты с комплексным фармакологическим эффектом.

На фоне длительного лечения Танаканом пациентка отметила улучшение самочувствия, повышение настроения, улучшение сна. Субъективное улучшение сопровождалось улучшением показателей глазного пульса, электрофосфена и светочувствительности сетчатки (табл. 2).

При добавлении к базовой терапии препарата Танакан у пациентки А. достоверно улучшился показатель эластичности сосудов глаза (ПЭСГ), который рассчитывали по формуле О. Франка:  $PЭСГ = СППО / АГПД$ , где СППО – систолический прирост пульсового объема, АГПД – амплитуда глазного пульса давления. ПЭСГ отражает систолический прирост пульсового объема, кото-

рый приходится на 1 мм рт. ст. амплитуды глазного пульса давления. Считается, что при значении ПЭСГ более 1,3 мм<sup>3</sup>/мм рт. ст. у больных ПОУГ перфузия в зрительном нерве адекватна толерантному ВГД (безопасный уровень ВГД, при котором не происходит распад зрительных функций).

Таким образом, на фоне лечения Танаканом к концу третьего месяца улучшилась гемодинамика глаза, повысилась толерантность зрительного нерва к колебаниям офтальмотонуса. Улучшение периметрических индексов и светочувствительности сетчатки на фоне лечения свидетельствует о позитивном влиянии Танакана на межнейронную активность во внутренних слоях сетчатки и аксиальном пучке. Динамика светочувствительности сетчатки по данным статической периметрии Octopus у пациентки А. на фоне лечения Танаканом представлена на рис. 1.

При проведении пробы с реактивной гиперемией и исследования ПЗВД оказалось, что у пациентки А. недостаточная реакция эндотелия. Степень выраженности эндотелиальной дисфункции коррелировала с уровнем вазоконстриктора – ЭТ-1. При включении в базовую терапию препарата Танакан выявлено достоверное увеличение прироста диаметра плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией, что доказывает способность препарата Танакан положительно влиять на сосудистое ремоделирование, улучшая функцию сосудистого эндотелия. Результаты исследования представлены в табл. 3.

Учитывая, что на фоне комплексного лечения улучшились показатели функциональной активности эндотелия сосудов, можно предположить, что дальнейшее улучшение ПЗВД и уменьшение уровня ЭТ-1 позволят повысить эффективность проводимой терапии у пациентки А. в отношении всех имеющихся хронических заболеваний. И наоборот, снижение ПЗВД может служить предиктором неблагоприятного

Таблица 2. Динамика показателей глазного пульса, электрофизиологического исследования и светочувствительности на фоне лечения

Метод	Показатель	Исходно на базовой терапии	Включение в терапию препарата Танакан		
			1 мес.	2 мес.	3 мес.
Сфигмометрия	АГПД	1,7 ± 0,1	1,3 ± 0,04	1,1 ± 0,1*	1,2 ± 0,3*
	СППО	1,2 ± 0,03	1,4 ± 0,1	1,8 ± 0,3*	2,3 ± 0,5**
	ПЭСГ	0,70 ± 0,05	1,1 ± 0,03	1,6 ± 0,04*	1,9 ± 0,4*
Электрофосфен	ПЭЧ	243 ± 21,2	190 ± 14,2	150 ± 16,2	160 ± 20,1
	ЭЛ	24 ± 2,4	26 ± 1,9	28 ± 2,1	29 ± 3,5
Светочувствительность сетчатки	MD (dB)	-5,4 ± 0,6	-4,1 ± 0,02	-3,2 ± 0,04*	-2,1 ± 0,03**

\* p < 0,05.

\*\* p < 0,01 относительно исходных значений.

Примечание. ПЭЧ – порог электрической чувствительности. ЭЛ – электролабильность.

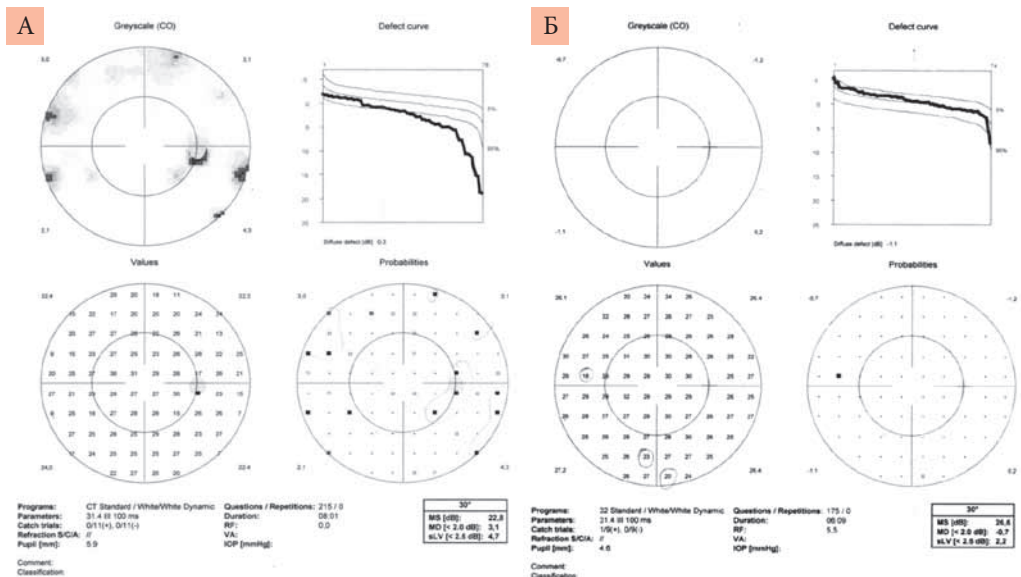


Рис. 1. Динамика поля зрения пациентки А. 1947 г.р. (А – исходно до включения в терапию препарата Танакан, Б – к концу третьего месяца на фоне лечения Танаканом)





течения глаукомы. Зная об этом, можно своевременно принять меры по коррекции лечения и добиться стабилизации заболевания. Результаты пробы с реактивной гиперемией (парадоксальная реакция) у пациентки А. с прогрессирующим течением ПОУГ представлены на рис. 2.

Результаты изменения оксидативного статуса крови пациентки А. на фоне лечения приведены в табл. 4. Как видно из таблицы, у пациентки к концу третьего месяца терапии Танаканом повысилось содержание ГПО ( $p < 0,05$  по сравнению с исходным значением), снизилось содержание малонового диальдегида в липопротеинах низкой плотности (МДА<sub>лнп</sub>) и малонового диальдегида плазмы (МДА<sub>пл</sub>) (в обоих случаях  $p < 0,1$  по сравнению с исходным значением). Это свидетельствует об активизации антиоксидантных систем и уменьшении выраженности окислительного стресса на фоне комплексного лечения.

При проведении компьютерной объемной сфигмометрии до и после лечения у пациентки А. улучшились показатели пульсовой волны артериального русла к концу третьего месяца лечения (табл. 5).

На фоне комплексного лечения у пациентки А. наметилась тенденция к повышению эластичности и проходимости артерий голени, снижению скорости распространения пульсовой волны и показателя жесткости артерий.

## Выводы

1. На фоне проводимого комплексного лечения удалось достичь стабилизации глаукомной оптической нейропатии, что способствовало стабилизации зрительных функций, положительной динамике электрофизиологических и лабораторных показателей. Улучшение показателей регионального и магистрального кровотока, реактивности сосудистого эндотелия и уменьшение выраженности эндотелиальной дисфункции позволяют надеяться на компенсацию заболеваний сердечно-сосудистой и нервной систем.

2. На фоне проводимого лечения (нейропротективные, антиоксидантные, вертиголитические, психотропные препараты, Танакан) уменьшилась до минимальной общемозговая симптоматика (кохлео-вестибулярный синдром) и атактический синдром, нормализовались эмоциональный фон и сон, регрессировал астенический синдром. Сохраняются признаки диабетической полинейропатии в виде гипестезии по типу «носков», отсутствия ахилловых рефлексов. Полученный клинический результат свидетельствует о целесообразности применения препарата Танакан для лечения пациентов с хронической ишемией головного мозга, в том числе имеющих коморбидные заболевания, для достижения компенсации нейрососудистых нарушений, а также возможности избежать полипрагмазии.

3. В период наблюдения со стороны кардиологической патологии у пациентки отсутствуют значимые сердечно-сосудистые события. Обращает на себя внимание отсутствие отрицательной динамики функционального класса сердечной недостаточности, стенокардии напряжения. Несмотря на высокий уровень коморбидности, пациентка сохраняет привер-

Таблица 3. Динамика потокзависимой вазодилатации в пробе с реактивной гиперемией на фоне лечения

Показатель	Исходно на базовой терапии	Включение в терапию препарата Танакан		
		1 мес.	2 мес.	3 мес.
ПЗВД, %	4,2 ± 0,1	6,7 ± 0,2*	9,3 ± 1,1*	12,6 ± 1,3**
ЭТ-1	0,71 ± 0,02	0,42 ± 0,01	0,39 ± 0,05	0,20 ± 0,05*

\*  $p < 0,05$ .

\*\*  $p < 0,01$  относительно исходных значений.

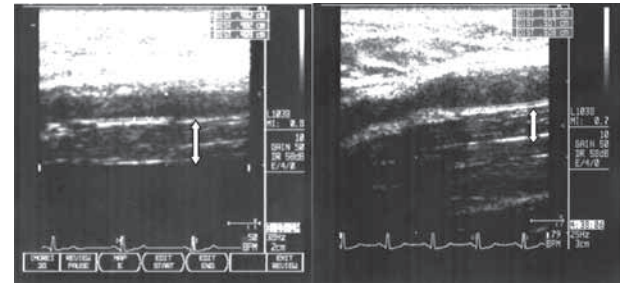


Рис. 2. Сканограмма пациентки А., 59 лет, ПОУГ обоих глаз (А – исходный диаметр плечевой артерии, Б – через 60 секунд после устранения окклюзии)

женность терапии, что является определяющим фактором ее стабильного состояния.

4. Добавление к базовой терапии препарата Танакан специалистами разных профилей позволило сократить общее количество назначаемых лекарственных средств, улучшить контроль над эффективностью терапии, увеличить приверженность лечению.

Таблица 4. Динамика показателей окислительного стресса на фоне лечения

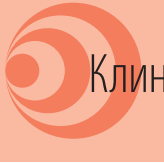
Показатель	Исходно на базовой терапии	Включение в терапию препарата Танакан		
		1 мес.	2 мес.	3 мес.
МДА <sub>лнп</sub> , нмоль/мг белка	4,1 (3,82; 5,7)	4,1 (3,97; 5,01)	4,06 (3,61; 4,71)	3,03 (3,02; 4,35)*
МДА <sub>пл</sub> 0 час, нмоль/мл	0,84 (0,63; 0,82)	0,84 (0,69; 0,9)	0,68 (0,57; 0,72)*	0,58 (0,46; 0,82)*
МДА <sub>пл</sub> 24 час, нмоль/мл	115 (105; 128)	113 (105; 118)	96,7 (88,5; 107)	94,8 (70; 115)*
СОД, ед/г Нб	8342 (7823; 9712)	8270 (7722; 9647)	8772 (7939; 9342)*	8523 (7613; 9437)
ГПО, ед/г Нб	83 (70,5; 88,1)	80,7 (70,2; 95,3)	83,4 (71,5; 95,9)	89,9 (78,5; 112)*

\*  $p < 0,05$ .

\*\*  $p < 0,01$  относительно исходных значений.

Таблица 5. Динамика показателей пульсовой волны на фоне лечения

Показатель	Возрастная норма	Исходно на базовой терапии	К концу третьего месяца лечения препаратом Танакан
CAVI	8,1–9,0	6,34 ± 0,52	7,4 ± 1,1
ABI	0,9–1,5	0,61 ± 0,1	0,8 ± 0,1
PWV	13,0–13,5	18,58 ± 4,11	14,5 ± 2,3
R-AI	0,5–0,9	2,3 ± 0,5	1,7 ± 0,3



## Литература

1. Самородская И.В., Никифорова М.А. Терминология и методы оценки влияния коморбидности на прогноз и исход лечения // Бюллетень Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН. 2013. Т. 14. № 4. С. 18–26.
2. Белялов Ф.И. Лечение болезней в условиях коморбидности. 10-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.
3. Арутюнов Г.П. Коморбидность как проблема современной медицины. Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. М., 2015.
4. Лазебник Л.Б. Старение и полиморбидность // Consilium Medicum. 2005. Т. 7. № 12. С. 993–996.
5. Sanderson W.C., Beck A.T., Beck J. Syndrome comorbidity in patients with major depression or dysthymia: prevalence and temporal relationships // Am. J. Psychiatry. 1990. Vol. 147. № 8. P. 1025–1028.
6. Robins D.L. How recognizing 'comorbidities' in psychopathology may lead to an improved research nosology // Clinical Psychology: Science and Practice. 1994. Vol. 1. № 1. P. 93–95.
7. Schellevis F.G., van der Velden J., van de Lisdonk E. et al. Comorbidity of chronic diseases in general practice // J. Clin. Epidemiol. 1993. Vol. 46. № 5. P. 469–473.
8. Kraemer H.C. Statistical issues in assessing comorbidity // Stat. Med. 1995. Vol. 14. № 8. P. 721–733.
9. Van den Akker M., Buntinx F., Knottnerus J.A. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of literature // Eur. J. Gen. Pract. 1996. Vol. 2. № 2. P. 65–70.
10. Лучихин Л.А. Коморбидность в ЛОР-практике // Вестник оториноларингологии. 2010. № 2. С. 79–82.
11. Starfield B., Lemke K.W., Bernhardt T. et al. Comorbidity: implications for the importance of primary care in 'case' management // Ann. Fam. Med. 2003. Vol. 1. № 1. P. 8–14.
12. Van Weel C., Schellevis F.G. Comorbidity and guidelines: conflicting interests // Lancet. 2006. Vol. 367. № 9510. P. 550–551.
13. Reliability and validity of a diabetes quality-of-life measure for the diabetes control and complications trial (DCCT). The DCCT Research Group // Diabetes Care. 1998. Vol. 11. № 9. P. 725–732.
14. Michelson H., Bolund C., Brandberg Y. Multiple chronic health problems are negatively associated with health related quality of life (HRQoL) irrespective of age // Qual. Life Res. 2000. Vol. 9. № 10. P. 1093–1104.
15. Hoffman C., Rice D., Sung H.Y. Persons with chronic conditions. Their prevalence and costs // JAMA. 1996. Vol. 276. № 18. P. 1473–1479.
16. Fuchs Z., Blumstein T., Novikov I. et al. Morbidity, comorbidity, and their association with disability among community-dwelling oldest-old in Israel // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 1998. Vol. 53. № 6. P. M447–M455.
17. Daveluy C., Pica L., Audet N. et al. Enquête Sociale et de Santé 1998. 2<sup>nd</sup> ed. Québec: Institut de la statistique du Québec, 2001.
18. Wolff J.L., Starfield B., Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly // Arch. Intern. Med. 2002. Vol. 162. № 20. P. 2269–2276.
19. Зайратьянц О.В., Кактурский Л.В. Формулировка и сопоставление клинического и патологоанатомического диагнозов. М., 2008.
20. Cuijpers P., van Lammeren P., Duzijn B. Relation between quality of life and chronic illnesses in elderly living in residential homes: a prospective study // Int. Psychogeriatr. 1999. Vol. 11. № 4. P. 445–454.
21. Caughey G.E., Ramsay E.N., Vitry A.I. et al. Comorbid chronic diseases, discordant impact on mortality in older people: a 14-year longitudinal population study // J. Epidemiol. Community Health. 2010. Vol. 64. № 12. P. 1036–1042.
22. Aronow W.S., Ahn C., Mercado A.D., Epstein S. Prevalence of coronary artery disease, complex ventricular arrhythmias, and silent myocardial ischemia and incidence of new coronary events in older persons with chronic renal insufficiency and with normal renal function // Am. J. Card. 2000. Vol. 86. № 10. P. 1142–1143.
23. Материалы V Международной конференции «Глаукома: теории, тенденции, технологии. НРТ-клуб Россия – 2007» / под ред. А.П. Нестерова. М., 2007. С. 30–45.
24. Курышева Н.И. Глаукомная оптическая нейропатия. М.: МЕДпресс-информ, 2006.
25. Страхов В.В., Алексеев В.В., Ярцев А.В. К вопросу о патогенезе первичной глаукомы: глаукомная нейроретинопатия // Материалы VIII Международной конференции «Глаукома: теории, тенденции, технологии», 2010. С. 356–367.
26. Астахов Ю.С., Акопов Е.Л., Нефедова Д.М. Сосудистые факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы // Русский медицинский журнал «Клиническая офтальмология». 2008. Т. 9. № 2. С. 68–70.
27. Малишевская Т.Н., Долгова И.Г. Возможности коррекции эндотелиальной дисфункции оксидативного стресса у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой // Вестник офтальмологии. 2014. № 5. С. 67–73.
28. Бобров В.А., Фирсова И.Г. Метаболизм оксида азота и эндотелиальная дисфункция у больных с эссенциальной гипертензией с признаками ремоделирования левого желудочка // Украинский кардиологический журнал. 2010. № 3. С. 58–63.
29. Братусь В.В. Оксид азота как регулятор защитных и гомеостатических реакций организма // Украинский ревматологический журнал. 2003. № 4. С. 3–11.
30. Бувальцев В.И., Камышева Т.В., Спасская М.Б., Небиридзе Д.В. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Международный медицинский журнал. 2001. № 3. С. 202–208.
31. Визир В.А., Березин А.Е. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании артериальной гипертензии. Прогностическое значение и перспективы лечения // Украинский медицинский журнал. 2000. № 4 (18) – УІІ–УІІІ. С. 23–33.
32. Вишневская В.Ю. Эндотелиальная дисфункция и возраст // Врачебная практика. 2003. № 4. С. 5–10.
33. Волошин П.В., Малахов В.А., Завгородняя А.Н. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии. Харьков, 2006.



34. Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты // Кардиология. 2001. Т. 41. № 2. С. 50–58.
35. Гуревич М.А., Стуров И.В. Дефицит оксида азота и поддержание сосудистого гомеостаза: роль мононитратов и проблемы цитопротекции // Трудный пациент. 2006. № 3. С. 23–29.
36. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н.Н. Петрищева. СПб.: СПбГМУ, 2003.
37. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Сандомирская А.П. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертония: терапевтические возможности // Русский медицинский журнал. 2002. № 1. С. 11–15.
38. Затеищикова А.А., Затеищикова Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология. 1998. № 9. С. 68–80.
39. Лупинская З.А. Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока // Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета. 2003. Т. 3. № 7. С. 23–24.
40. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков, 2000.
41. Манухина Е.Б., Дауни Х.Ф., Маллет Р.Т., Малышев И.Ю. Защитные и повреждающие эффекты периодической гипоксии: роль оксида азота // Вестник Российской академии медицинских наук. 2007. № 2. С. 25–33.
42. Манухина Е.Б., Малышев И.Ю., Архипенко Ю.В. Оксид азота в сердечно-сосудистой системе: роль в адаптационной защите // Вестник Российской академии медицинских наук. 2000. № 4. С. 16–21.
43. Марков Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // Кардиология. 2005. Т. 45. № 12. С. 62–67.
44. Титов В.Н. Диагностическое значение эндотелийзависимой вазодилатации. Функциональное единение эндотелина, оксида азота и становление функции в филогенезе // Клиническая лабораторная диагностика. 2009. № 2. С. 3–16.
45. Томилова И.К., Лебедева А.В., Омеляненко М.Г. и др. Состояние эндотелиальной функции и перекисного окисления липидов у пациентов с артериальной гипертонией и ее церебральными осложнениями // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. Т. 8. № 2. С. 28–32.
46. Шляхто Е.В., Беркович О.А., Беляева Л.Б. и др. Современные представления о дисфункции эндотелия и методах ее коррекции при атеросклерозе // Международный неврологический журнал. 2002. Т. 8. № 3. С. 9–13.
47. Юшук Е.Н., Васюк Ю.А., Хадзегова А.Б. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и методы ее коррекции // Клиническая фармакология и терапия. 2005. Т. 14. № 3. С. 85–88.
48. Каменских Т.Г., Щербинина И.В., Колбенов И.О., Гришина Н.И. Эффективность комплексного лечения первичной открытоугольной глаукомы // Сборник научных трудов X Всероссийской школы офтальмолога. М., 2011. С. 55–57.
49. Lip P, Felmeden D., Blann A. et al. Plasma vascular endothelial growth factor, soluble VEGF receptor FLT-1, and von Willebrand factor in glaucoma // Br. J. Ophthalmol. 2002. Vol. 86. № 11. P. 1299–1302.
50. Анисимов В.Н., Прокопенко В.М., Хавинсон В.Х. и др. Возрастные изменения активности свободнорадикальных процессов в тканях и сыворотке крови крыс // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 1999. Т. 85. № 4. С. 502–507.
51. Обухова Л.К., Эмануэль Н.М. Роль свободнорадикальных реакций окисления в молекулярных механизмах старения живых организмов // Успехи химии. 1983. Т. 52. № 3. С. 353–372.
52. Воробьев П.А., Авсентьева М.В., Герасимов В.Б. и др. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ). М.: Ньюдиамед, 2000.
53. Егоров Е.А., Алексеев В.Н., Астахов Ю.С. и др. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии. М.: Литтерра, 2004.
54. Зубкова Т.Г. Целевое давление: методика расчета и влияния на стабилизацию глаукомного процесса: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2005.
55. Верткин А.Л., Скотников А.С. Коморбидность // Лечащий врач. 2013. № 6. С. 66–68.
56. Басинский С.Н., Басинский А.С., Рогачев И.Н. Антиапоптотная активность Гинкго билоба в эксперименте // Материалы VIII Всероссийской школы офтальмолога. М., 2009. С. 212–216.
57. Черкасова В.В., Романенко И.А. Возможности применения препарата Танакан при возрастной макулярной дегенерации и глаукоме // Русский медицинский журнал «Клиническая офтальмология». 2010. Т. 11. № 2. С. 37–40.

### Opportunities for Correcting Endothelial Dysfunction and Oxidative Stress in the Comorbid Patient

T.N. Malishevskaya<sup>1</sup>, O.L. Markina<sup>2</sup>, Ye.P. Samoylova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Regional Ophthalmic Dispensary, Tyumen

<sup>2</sup> Regional Rehabilitation Center, Tyumen

<sup>3</sup> Tyumen Cardiology Research Center

Contact person: Tatyana Nikolayevna Malishevskaya, malishevskoff@ya.ru

Here, we describe a clinical case of comorbid patient followed up for a long time by ophthalmologist, neurologist, and cardiologist. Efficacy of Tanakan was analyzed in terms of its effect on endothelial dysfunction and oxidative stress.

**Key words:** comorbidity, polypharmacy, oxidative stress, endothelial dysfunction, Tanakan





# Актуальные вопросы лечения пациентов с артериальной гипертонией высокого риска: роль новой фиксированной комбинации Эквамер

Д.В. Небиеридзе

Адрес для переписки: Давид Васильевич Небиеридзе, dneberidze@gnicpm.ru

*Обзор посвящен уникальной тройной фиксированной комбинации Эквамер® – амлодипина, лизиноприла и розувастатина. Фиксированная комбинация объединяет в себе препараты, обладающие серьезной доказательной базой не только в отношении антигипертензивного и липидснижающего эффекта, но и в отношении органопротективных свойств, что в конечном итоге способствует существенному снижению сердечно-сосудистого риска. Сочетание антигипертензивных и гиполипидемического препаратов в одной капсуле, несомненно, приведет к увеличению приверженности пациентов гипотензивной и гиполипидемической терапии.*

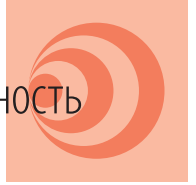
**Ключевые слова:** фиксированная комбинация, Эквамер, артериальная гипертония, приверженность терапии, сердечно-сосудистый риск

**А**ртериальная гипертония (АГ) – один из самых значимых факторов риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Именно поэтому своевременное выявление

и адекватное ведение пациентов с АГ играют ключевую роль в снижении смертности от ССЗ. В этой связи практический интерес представляют пациенты с АГ высокого риска. Согласно совре-

менным рекомендациям, к данной категории относятся лица с тремя ФР или субклиническими поражениями органов-мишеней [1]. Принципиально важно, что у названной категории пациентов неосложненная АГ, поскольку отсутствуют сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, хроническая болезнь почек и есть перспектива лечения. Вместе с тем для выявления пациентов высокого риска необходима качественная диагностика. Следует учитывать не только, например, собственно факт АГ, но также сопутствующие ФР и поражение органов-мишеней. От полноты информации зависят корректное определение группы риска АГ и выбор адекватной тактики ведения пациента.

Как показывают результаты исследований, у больных АГ часто имеют место сопутствующие ФР и поражение органов-мишеней. По данным российских эпидемиологических исследований, у пациентов с АГ, как правило, несколько



ФР, в частности гиперхолестеринемия, курение и ожирение [2, 3]. Распространенность названных ФР среди больных АГ остается высокой. По данным национального регистра, ее показатель в 2012 г. составлял 76,5% для мужчин и 60,1% для женщин [4, 5]. Это лишний раз подтверждает необходимость своевременного выявления таких пациентов и назначения им на основании современных рекомендаций терапии, направленной на достижение контроля соответствующих показателей. Особое значение придается выявлению поражения органов-мишеней – сосудов, сердца, почек, а также их субклиническому проявлению. Следует отметить, что в рекомендациях подчеркивается значимость субклинического поражения органов-мишеней как промежуточной стадии континуума сосудистого заболевания и детерминанты общего сердечно-сосудистого риска. Однако согласно национальному регистру, большинство пациентов с АГ не обследуются на предмет выявления сопутствующих ФР и поражения органов-мишеней [4, 5]. В результате реальный риск недооценивается и пациенты высокого риска, требующие немедленного интенсивного медикаментозного вмешательства, не получают его. Вместе с тем, по данным С.А. Бойцова и соавт., даже у пациентов низкого и среднего риска (по шкале SCORE) при ультразвуковом исследовании сонных артерий в 59% случаев выявляется субклинический атеросклероз [6]. Кроме того, у большинства пациентов с АГ в сочетании с ожирением и нарушением липидного обмена без клинических проявлений атеросклероза и сахарного диабета обнаруживается одно из трех поражений органов-мишеней: гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), микроальбуминурия (МАУ), субклинический атеросклероз сонных артерий [7]. У пациентов, впервые обратившихся к врачу с устойчивой АГ, отмечается несколько ФР (от одного до восьми). Наиболее распространенными считаются дислипидемия, курение и ожирение,

а также субклиническое поражение органов-мишеней, такое как ГЛЖ, и атеросклеротическое поражение сонных артерий [8]. Большинство больных имеют три и более стратификационных ФР и поражений органов-мишеней, что позволяет отнести их к группе высокого риска. Обращает на себя внимание высокая распространенность субклинического поражения органов-мишеней среди пациентов низкого и умеренного риска ССЗ по шкале SCORE. Эта шкала, широко используемая российскими врачами первичного звена в практической работе, не учитывает наличие таких бессимптомно протекающих маркеров субклинического поражения органов-мишеней, как ГЛЖ, наличие атеросклеротических бляшек сонных артерий, МАУ. Как следствие – недооценка реального риска развития сердечно-сосудистых осложнений, неадекватность стратегии ведения пациентов, недостижение целевых уровней артериального давления (АД), отсутствие липидснижающей терапии, неэффективность профилактики ССЗ и их осложнений. Сказанное означает, что шкалу SCORE целесообразно применять для предварительной оценки. Последующая оценка риска предполагает использование метода стратификации, основанного на Фремингемской модели, после дополнительного обследования. Особое внимание должно быть уделено пациентам с низким и умеренным риском. Между тем приходится констатировать, что в амбулаторной практике врачи первичного звена в силу загруженности и принятых стандартов обязательного медицинского страхования не проводят полное обследование пациентов, впервые обратившихся к специалисту по поводу устойчивого повышенного АД. Таким образом, одной из важнейших задач диагностики АГ и адекватного последующего ведения пациентов является проведение всестороннего обследования. Это позволяет своевременно выявлять поражение органов-мишеней и правильно оценивать суммар-

ный сердечно-сосудистый риск. То есть при полноценном обследовании количество пациентов высокого риска, требующих интенсивного медикаментозного вмешательства – назначения комбинированной гипотензивной терапии на старте лечения, окажется значительно больше. Комбинированная антигипертензивная терапия позволяет эффективнее контролировать уровень АД, а также предупреждать развитие ССЗ у больных с повышенным уровнем АД. Среди комбинаций антигипертензивных препаратов наилучший эффект достигается при одновременном использовании препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему, таких как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), и антагонистов кальция. Преимущество фиксированной комбинации:

- ✓ рациональное фармакодинамическое действие (используются самые эффективные сочетания);
  - ✓ оптимальный органопротективный эффект и уменьшение риска осложнений;
  - ✓ сокращение количества принимаемых таблеток;
  - ✓ повышение приверженности пациентов выполнению врачебных рекомендаций по длительному приему за счет снижения лекарственной нагрузки и повышения удовлетворенности лечением;
  - ✓ более низкая стоимость готовой комбинации по сравнению с таковой отдельных препаратов.
- В клинической практике широко используется фиксированная комбинация антагониста кальция амлодипина и ингибитора АПФ лизиноприла (препарат Экватор®, компания «Гедеон Рихтер»). Препарат хорошо себя зарекомендовал. Оценке его эффективности и безопасности был посвящен ряд крупных клинических исследований с участием свыше 15 000 пациентов с АГ [9, 10]. Использование фиксированной комбинации значительно повышает приверженность терапии, которая, по данным ряда исследований, у больных АГ существенно снижена [11, 12].

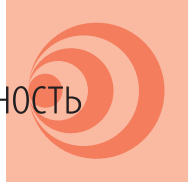


Проблема заключается в том, что пациенты высокого риска в отсутствие клинических проявлений не мотивированы на лечение (факторы риска не болят). Ситуация осложняется и тем, что нередко пациентам высокого риска из-за сопутствующих нарушений липидного обмена требуется назначение статинов. Если на фоне повышенного давления пациенты вынуждены принимать антигипертензивные препараты, то на прием липидснижающей терапии они не мотивированы, поскольку увеличения липидных показателей не ощущают. Настоящим прорывом в лечении таких пациентов стало создание тройной фиксированной комбинации, единственной в настоящее время зарегистрированной в РФ, препарата Эквамер® (компания «Гедеон Рихтер») – амлодипина, лизиноприла и розувастатина. Сочетание антигипертензивных и гиполипидемических препаратов в одной капсуле, несомненно, способствует увеличению приверженности пациентов гиполипидемической терапии. Наличие нескольких вариантов дозировок препарата Эквамер® (5 + 10 + 10 мг, 5 + 10 + 20 мг, 10 + 20 + 10 мг, 10 + 20 + 20 мг) и возможность принимать одну капсулу один раз в день безусловно является преимуществом препарата, позволяет гибко дозировать препарат в зависимости от индивидуальных потребностей пациентов и значительно повышает приверженность терапии, особенно гиполипидемической. Важно и то, что в фиксированной комбинации Эквамер® объединены препараты, имеющие серьезную доказательную базу не только в отношении антигипертензивного и липидснижающего эффекта, но и в отношении органопротективных свойств. Это в конечном итоге позволяет существенно снизить сердечно-сосудистый риск. Рассмотрим наиболее значимые исследования, посвященные оценке компонентов комбинированного препарата Эквамер®. Благоприятное влияние амлодипина на прогноз продемонстрировано в исследовании ASCOT-BPLA. Ис-

следователи сравнивали влияние двух стратегий лечения на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений у 19 257 пациентов с АГ и тремя и более ФР. Пациенты первой группы получали амлодипин 5–10 мг/сут, к которому при необходимости добавлялся периндоприл 4–8 мг/сут (терапия, основанная на амлодипине; n = 9639). Пациентам второй группы назначали ателолол 50–100 мг/сут, к которому при необходимости добавляли тиазидный диуретик бендрофлуметиазид 1,25–2,5 мг/сут (терапия, основанная на ателололе; n = 9618). При одинаковом количестве первичных конечных точек терапия, основанная на амлодипине, достоверно снижала частоту фатальных и нефатальных инсультов, общих сердечно-сосудистых исходов или процедур реваскуляризации, общей смертности и развития новых случаев сахарного диабета и почечной недостаточности [13]. Преимущество амлодипина заключается в том, что он оказывает антиатеросклеротический эффект. В исследовании PREVENT амлодипин назначали пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС). В течение трех лет исследователи оценивали его влияние на течение атеросклероза коронарных и сонных артерий. При сравнении с плацебо амлодипин достоверно уменьшал толщину комплекса «интима – медиа» сонных артерий, частоту госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и необходимости оперативных вмешательств на коронарных артериях [14]. В исследовании CAMELOT 1991 пациент с хронической ИБС в отсутствие сопутствующей АГ и ангиографически подтвержденными стенозами в коронарных артериях на фоне современной терапии (большинство получали ацетилсалициловую кислоту, бета-адреноблокаторы и статины) дополнительно получали либо амлодипин 5–10 мг/сут, либо эналаприл 10–20 мг/сут, либо плацебо. Через два года наблюдения в группе амлодипина в отличие от группы плацебо не зафиксировано прогрессирование атеросклероза.

В группе эналаприла имела место тенденция к прогрессированию атеросклероза [15]. При этом прогрессирование оценивалось с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования. Исследование CAMELOT имеет практическое значение для выбора рациональной тактики лечения больных хронической ИБС. Его результаты свидетельствуют о том, что добавление амлодипина к стандартной терапии ИБС может быть таким же обоснованным и логичным, как и добавление ингибиторов АПФ на основании результатов исследований HOPE и EUROPA. Вернемся к исследованию ASCOT-LLA, точнее к липидной ветви исследования ASCOT. Из 19 257 пациентов с АГ и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, рандомизированных в группы амлодипина или ателолола, 10 305 больных с уровнем общего холестерина натощак не выше 6,5 ммоль/л (250 мг/дл), не получавших исходно статины или фибраты, дополнительно были рандомизированы в группы аторвастатина (10 мг/сут) или плацебо [16]. Несмотря на то что в обеих группах гипотензивной терапии АД снижалось одинаково, аторвастатин уменьшал риск на 53% в группе амлодипина ( $p < 0,0001$ ) и лишь на 16% в группе ателолола (статистически недостоверно). Такие различия можно объяснить дополнительным антиатерогенным эффектом амлодипина. Среди ингибиторов АПФ лизиноприл первый препарат с карбоксильной группой. Этим обусловлены его более длительное действие и лучшая переносимость. Преимуществом препарата является то, что он полностью выводится почками и не метаболизируется в печени. Поэтому при поражении печени нет необходимости корректировать дозу препарата. Лизиноприл положительно влияет на прогноз и риск сердечно-сосудистых осложнений при АГ. В исследовании ALLHAT лизиноприл эффективно предотвращал инсульты, госпитализации по по-





воду стенокардии и ухудшение течения сердечной недостаточности [17]. Лизиноприл существенно превосходил амлодипин в отношении профилактики декомпенсации сердечной недостаточности и в максимальной степени по сравнению с другими режимами терапии снижал риск развития сахарного диабета (СД) и повышения уровня глюкозы.

Органопротективный эффект лизиноприла продемонстрирован как минимум в двух крупных клинических исследованиях. Причем данный эффект подтвержден у пациентов с СД 1-го и 2-го типов.

В многоцентровом двухлетнем плацебоконтролируемом исследовании EUCLID (EUrodiab Controlled trial of Lisinopril in insulin-dependent Diabetes) изучали влияние раннего назначения лизиноприла на прогрессирование диабетической нефропатии и ретинопатии у 530 больных СД 1-го типа с нормоальбуминурией (85% пациентов) и МАУ (15%) на фоне нормального АД [18]. Уровень МАУ в группе лизиноприла после окончания наблюдения был на 18,8% ниже, чем в группе плацебо. Максимальный эффект зафиксирован у пациентов с нефропатией на момент включения в исследование (при исходной нормоальбуминурии снижение экскреции альбумина с мочой по сравнению с плацебо составило 12,7% (1,0 мкг/мин), а у пациентов с исходной МАУ – 49,7% (34,2 мкг/мин)). Как показали результаты, нефропротективный

эффект лизиноприла не связан со степенью снижения АД.

В исследовании BRILLIANT (Blood pressure, Renal effects, Insulin control, Lipids, Lisinopril and Nifedipine Trial) лизиноприл достоверно уменьшал экскрецию альбумина с мочой на 40% у больных СД 2-го типа (на 8% при использовании нифедипина ретард). В исследовании GISSI-3 показано благоприятное влияние лизиноприла на смертность. Лизиноприл назначали в первые сутки развития острого инфаркта миокарда. В исследовании участвовало 19 394 пациента. Из них 2790 с сопутствующим СД 2-го типа. Время наблюдения – пять лет. Данные продемонстрировали достоверное снижение риска смертности в первые шесть недель от начала заболевания на 11% [19].

Что касается компонента препарата Эквамер® розувастатина, на сегодняшний день он обладает самым выраженным липидснижающим действием среди статинов с доказанной эффективностью и безопасностью [20, 21].

Более того, в исследовании JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) продемонстрирована эффективность розувастатина в снижении сердечно-сосудистого риска [22]. В этом уникальном исследовании изучали эффективность розувастатина при первичной профилактике сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий у пациентов с низким уровнем

риск развития осложнений (практически здоровые лица без основных ФР, с нормальным уровнем липопротеинов низкой плотности, то есть формально не имевшие показаний для терапии статинами), но с повышенным уровнем высокочувствительного С-реактивного белка. Розувастатин 20 мг/сут на 47% снижал частоту развития инфаркта миокарда, инсульта, внезапной кардиальной смерти и на 20% общую смертность. Согласно проведенным расчетам, чтобы избежать указанных событий, необходимо в течение пяти лет пролечить розувастатином всего 25 пациентов из группы низкого риска.

Таким образом, с учетом серьезной доказательной базы всех компонентов уникальной фиксированной комбинации Эквамер® препарат в различных дозах может быть использован у пациентов разных групп. Прежде всего он показан больным АГ высокого риска. При этом можно рассчитывать не только на адекватный гипотензивный и липидснижающий эффект, но и на выраженную органопротекцию (нефро-, кардио-, вазопротекцию), что очень важно для максимального снижения сердечно-сосудистого риска. Препарат может быть использован и у пациентов очень высокого риска, например с сопутствующей ИБС, СД, для улучшения прогноза. И самое главное: Эквамер® призван обеспечить высокую приверженность лечению, что особенно важно для пациентов, получающих липидснижающую терапию. ☺

## Литература

1. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации // Кардиологический вестник. 2015. Т. X. № 1. С. 3–30.
2. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Колтунов И.Е., Калинина А.М. Необходимые условия для профилактики сердечно-сосудистых и других неинфекционных заболеваний в Российской Федерации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2010. Т. 9. № 6. С. 4–9.
3. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией // Кардиология. 2014. Т. 54. № 10. С. 4–12.
4. Посненкова О.М., Киселев А.Р., Гриднев В.И. и др. Контроль артериального давления у больных гипертензией в первичном звене здравоохранения. Анализ данных регистра артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. Т. 11. № 3. С. 4–11.
5. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. Результаты реализации программы по борьбе с артериальной гипертензией в России в 2002–2012 годах // Терапевтический архив. 2013. Т. 85. № 1. С. 4–10.
6. Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карнов Ю.А. и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. Т. 11. № 3. С. 82–86.
7. Жернакова Ю.В., Шарипова Г.Х., Чазова И.Е. Риск поражения органов-мишеней у больных артериальной ги-



- пертонией с разным числом компонентов метаболического синдрома // Системные гипертензии. 2014. Т. 11. № 1. С. 40–44.
8. *Небиеридзе Д.В., Камышова Т.В., Сарычева А.А.* Оценка частоты поражения органов-мишеней у пациентов с артериальной гипертензией, впервые обратившихся на амбулаторный прием к врачу // Фарматека. 2016. № 9 (322). С. 43–47.
  9. *Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледеяева А.А. и др.* Сравнительная эффективность фиксированных комбинаций лизиноприла с амлодипином и эналаприла с гидрохлортиазидом // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013. Т. 12. № 2. С. 25–29.
  10. *Остроумова О.Д., Первичко Е.И.* Влияние фиксированной комбинации Экватор на уровень артериального давления и когнитивные функции у пожилых больных с артериальной гипертензией // Системные гипертензии. 2013. Т. 10. № 1. С. 76–79.
  11. *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.
  12. *Gupta A.K., Arshad S., Poulter N.R.* Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis // Hypertension. 2010. Vol. 55. № 2. P. 399–407.
  13. *Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al.* Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // Lancet. 2005. Vol. 366. № 9489. P. 895–906.
  14. *Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. et al.* Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators // Circulation. 2000. Vol. 102. № 13. P. 1503–1510.
  15. *Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al.* Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial // JAMA. 2004. Vol. 292. № 18. P. 2217–2225.
  16. *Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R. et al.* Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multi-centre randomised controlled trial // Drugs. 2004. Vol. 64. Suppl. 2. P. 43–60.
  17. *ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial.* Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA. 2002. Vol. 288. № 23. P. 2981–2997.
  18. *Chaturvedi N., Sjolie A.K., Stephenson J.M. et al.* Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus // Lancet. 1998. Vol. 351. № 9095. P. 28–31.
  19. *Pedrazzini G., Santoro E., Latini R. et al.* Causes of death in patients with acute myocardial infarction treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: findings from the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto (GISSI)-3 trial // Am. Heart J. 2008. Vol. 155. № 2. P. 388–394.
  20. *Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. et al.* Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR\* Trial) // Am. J. Cardiol. 2003. Vol. 92. № 2. P. 152–160.
  21. *Crouse J.R., Raichlen J.S., Riley W.A. et al.* Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial // JAMA. 2007. Vol. 297. № 12. P. 1344–1353.
  22. *Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al.* Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. № 21. P. 2195–2207.

### Topical Issues in Treatment of Patients with High-Risk Arterial Hypertension: a Role of Novel Fixed Dose Combination Ekvamer

D.V. Nebieridze

State Research Center for Preventive Medicine

Contact person: David Vasilyevich Nebieridze, dneberidze@gnicpm.ru

*Current review is aimed at discussing a unique triple fixed dose combination Ekvamer containing amlodipine, lisinopril and rosuvastatin. It consists of the drugs having a high-quality evidence base regarding not only anti-hypertension and lipid-lowering effects, but also organ-protective properties eventually contributing to more marked decrease of cardiovascular risk. A combination of anti-hypertension and hypolipidemic drugs in one preparation, will undoubtedly result in higher compliance to hypotensive and hypolipidemic therapy.*

**Key words:** fixed dose combination, Ekvamer, arterial hypertension, compliance, cardiovascular risk



МОСКВА,  
ЦЕНТР  
МЕЖДУНАРОДНОЙ  
ТОРГОВЛИ

Краснопресненская  
набережная,  
д. 12



## XXIV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»

10–13 апреля 2017 года



РЕГИСТРАЦИЯ  
И ЗАЯВКИ  
УЧАСТНИКОВ  
НА САЙТЕ:

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

Предварительная  
регистрация на сайте  
<http://www.chelovekilekarstvo.ru>

Регистрация во время проведе-  
ния конгресса – в холле первого  
этажа конгресс-центра

Регистрация для лиц без оплаты  
органноса обязательна



ШКОЛЫ ДЛЯ  
ПРАКТИКУЮЩИХ  
ВРАЧЕЙ

- ◆ Тезисы для публикации  
в сборнике принимаются  
до 15 января 2017 г.
- ◆ Полная информация о  
конгрессе размещена на сайте  
<http://www.chelovekilekarstvo.ru>

КОНКУРСЫ  
НАУЧНЫХ РАБОТ  
МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ  
И СТУДЕНЧЕСКИХ  
НАУЧНЫХ РАБОТ

- ◆ В конкурсе научных работ  
молодых ученых могут  
участвовать лица в возрасте  
до 35 лет без ученой степени
- ◆ В конкурсе студенческих  
научных работ могут  
участвовать студенты  
4-6 курсов медицинских  
и фармацевтических вузов
- ◆ В студенческих работах  
допускается один  
соавтор-студент



Общие вопросы: [info@chelovekilekarstvo.ru](mailto:info@chelovekilekarstvo.ru)

Тезисы: [tesis@chelovekilekarstvo.ru](mailto:tesis@chelovekilekarstvo.ru)

Выставка: [stend@chelovekilekarstvo.ru](mailto:stend@chelovekilekarstvo.ru)

Научная программа, школы, конкурсы, договоры: [trud@chelovekilekarstvo.ru](mailto:trud@chelovekilekarstvo.ru)

109029, г. Москва, ул. Нижегородская, д. 32, стр. 4, оф. 202, тел./факс: +7 (499) 584 4516







# Новые возможности лечения никотиновой зависимости у больных сердечно- сосудистыми заболеваниями: эффективность и безопасность варениклина

А.В. Родионов

Адрес для переписки: Антон Владимирович Родионов, avrodion@mail.ru

*В статье приведены сравнительные данные об эффективности различных по механизму действия препаратов для лечения никотиновой зависимости. Особое внимание уделено новому и наиболее эффективному препарату варениклину. Представлен обзор публикаций, посвященных эффективности и безопасности варениклина у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями.*

**Ключевые слова:** курение, сердечно-сосудистые заболевания, никотиновая зависимость, медикаментозное лечение, варениклин

## Введение

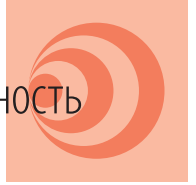
Как известно, табакокурение – один из самых мощных факторов риска преждевременной смерти, ежегодно уносящих жизни миллионов людей. По оценкам Федеральной службы государственной статистики [1] и Роспотребнадзора (2015 г.), благодаря интенсивным антитабачным мерам доля активных курильщиков в России за пять лет снизилась с 65 до 60% для мужчин и с 30 до 20% для жен-

щин [2]. Однако эти цифры могут быть несколько занижены. Проводя профилактические осмотры в регионах Крайнего Севера, мы не раз наблюдали, что в отдельных коллективах доля курильщиков среди мужчин достигает 90%. Статистика обычно не учитывает пассивных курильщиков. Между тем для «злостных» пассивных курильщиков, то есть для тех, кто вынужден находиться в окружении курящих, вред практически

сопоставим с таковым при активном курении [3].

Эксперты Всемирной организации здравоохранения полагают, что одна пятая часть всех сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) напрямую связана с курением. В 2000 г. в мире только от заболеваний, обусловленных курением, умерло 1,62 млн человек [4]. В классическом исследовании INTERHEART [5] показано, что у пациентов, выкуривающих от одной до пяти сигарет в день, риск инфаркта миокарда повышается на 40%, у выкуривающих 40–50 сигарет в день – до 900% (!). Помимо осложнений коронарного атеросклероза курение ускоряет развитие аневризмы аорты, цереброваскулярной болезни, атеросклероза периферических артерий.

Непременным условием лечения ССЗ является полный отказ от курения, причем именно отказ, а не сокращение количества выкурива-



емых сигарет. Через год после прекращения курения дополнительный риск ишемической болезни сердца (ИБС), обусловленный курением, уменьшается вдвое и впоследствии постепенно снижается. Спустя 15 лет у тех, кто отказался от курения, риск ИБС сопоставим с таковым у лиц, никогда не куривших. Риск инсульта снижается до фонового уровня через 5–15 лет [6].

Как свидетельствуют опросы, около 70% курильщиков с радостью расстались бы с этой вредной привычкой, но не обладают силой воли, не верят в успех и очень тяжело переносят ранний период после прекращения курения, что заставляет большинство из них вернуться к пагубной привычке [7]. Особую актуальность отказ от курения приобретает у больных ССЗ.

#### Способы лечения никотиновой зависимости

Что сегодня врач может предложить курящему пациенту? Перечень вмешательств невелик. Как оказалось, десятиминутная беседа не совсем бесполезное занятие. По оценкам исследователей, только после беседы с врачом курить бросает каждый пятидесятый пациент (2%) [8]. Причем чаще это лица с хроническими сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями, осознавшие связь ухудшения здоровья с курением. В нашей практике был случай, когда 70-летний пациент, страдавший тяжелой хронической обструктивной болезнью легких, со стажем курения > 100 пачко-лет после подробной беседы о влиянии курения на прогноз болезни бросил курить в течение месяца.

Среди медикаментозных средств поддержки отказа от курения достаточно широкую распространенность получила никотиновая заместительная терапия (НЗТ). Несмотря на множество форм выпуска (жевательная резинка, сублингвальные таблетки, пластыри, назальные спреи, ингаляторы) и активную разработку новых лекарственных форм, эффектив-

ность НЗТ не превышает 6–8% [9]. Кроме того, по последним данным, НЗТ способна увеличивать риск сердечно-сосудистых осложнений [10].

В 1990-х гг. была обнаружена способность бупропиона – антидепрессанта из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и дофамина (не зарегистрирован в России) облегчать отказ от курения. В клинических исследованиях эффективность бупропиона составила 11% [11]. Долгое время этот показатель считался максимально достижимым при монотерапии никотиновой зависимости. Лишь в специальных клиниках для курящих, где НЗТ или лечение бупропионом сочетали с интенсивной поведенческой поддержкой, удавалось достигать максимальной частоты отказа от курения – 13–19% [12].

Принципиально иной стратегией лечения никотиновой зависимости стало применение нового класса препаратов – блокаторов никотиновых рецепторов. Сегодня этот класс представлен единственным препаратом – ингибитором никотиновых рецепторов варениклином (Чампикс®, Pfizer Manufacturing Deutschland, Германия).

Варениклин – частичный агонист (агонист-антагонист) никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (НАХР), характеризующийся высокой аффинностью и селективностью к альфа-4-бета-2-подтипам НАХР. Степень активации НАХР варениклином ниже, чем никотином: дофамина высвобождается на 40–60% меньше, чем в ответ на никотин. Это обеспечивает курящему чувство комфорта без проявлений абстиненции в отсутствие никотина. Зависимость к препарату не развивается. Варениклин, отличающийся от никотина большим сродством к рецепторам, блокирует для него возможность соединения с рецепторами, проявляя таким образом свойства антагониста. При курении на фоне приема варениклина уровень дофамина дополнительно не повышается, что исключает

получение удовольствия, и потребность в курении снижается [13].

#### Исследования варениклина

В ключевых плацебоконтролируемых исследованиях III фазы долгосрочная (годовая) эффективность в группе варениклина составила 23,0 и 21,9% по сравнению с 10,3 и 8,4% в группе плацебо соответственно [14, 15]. Это наилучший показатель за все время изучения препаратов для лечения табачной зависимости.

Помимо общей популяции курильщиков варениклин изучали у больных ССЗ, которые имели особое преимущество от прекращения курения. У пациентов, а иногда у врачей возникает закономерный вопрос: насколько безопасен отказ от курения для человека, страдающего серьезным хроническим ССЗ? Не приведет ли связанный с этим стресс к усилению симптомов?

Чтобы ответить на этот вопрос, в 2006–2008 гг. провели многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование эффективности и безопасности варениклина для лечения никотиновой зависимости у пациентов со стабильными ССЗ. В исследовании участвовали 714 больных ИБС (стабильная стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда или реваскуляризация коронарных артерий), артериальной гипертензией, в том числе перенесших инсульт или транзиторные ишемические атаки, а также хронической сердечной недостаточностью, фибрилляцией предсердий и сахарным диабетом. Участники исследования получали варениклин по стандартной схеме (поддерживающая доза 1 мг два раза в день) или плацебо на протяжении 12 недель. Период наблюдения составил 52 недели. Эффективность препарата оценивали по частоте отказа от курения, подтвержденной концентрацией выдыхаемого монооксида углерода. Через 24 недели от начала лечения частота отказа от курения в группе варениклина составила 34,9%, в группе плацебо – 15,9% (отношение шансов



Таблица. Сердечно-сосудистые события и смертность в исследовании варениклина у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями

Показатель	Варениклин (n = 353), абс. (%)	Плацебо (n = 350), абс. (%)	Различие между группами, %	95% ДИ для различия
Все события, расцененные как сердечно-сосудистые	25 (7,1)	20 (5,7)	1,4	-2,3–5,0
<i>Ишемическая болезнь сердца</i>				
Нефатальный ИМ	7 (2,0)	3 (0,9)	1,1	-0,6–2,9
Необходимость коронарной реваскуляризации	8 (2,3)	3 (0,9)	1,4	-0,4–3,2
Госпитализация по поводу стабильной стенокардии	8 (2,3)	8 (2,3)	-0,02	-2,2–2,2
Госпитализация по поводу хронической сердечной недостаточности	0 (0,0)	2 (0,6)	-0,6	-1,5–0,3
<i>Цереброваскулярная болезнь</i>				
Нефатальный инсульт	2 (0,6)	1 (0,3)	0,3	-0,7–1,2
Транзиторная ишемическая атака	1 (0,3)	1 (0,3)	0,0	-0,8–0,8
<i>Атеросклеротические заболевания периферических артерий</i>				
Первичная диагностика или госпитализация для реваскуляризации	5 (1,4)	3 (0,9)	0,6	-1,0–2,1
<i>Смерть</i>				
От всех причин	2 (0,6)	5 (1,4)	-0,8	-2,3–0,6
Сердечно-сосудистая смерть	1 (0,3)	2 (0,6)	-0,3	-1,3–0,7
Несердечно-сосудистая смерть	1 (0,3)	3 (0,9)	-0,6	-1,7–0,5

(ОШ) 2,98, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 2,07–4,29;  $p = 0,0001$ ). Годичная эффективность (частота отказа от курения через 52 недели) составила 27,9% для варениклина и 15,9% для плацебо (ОШ 2,10, 95% ДИ 1,45–3,05;  $p = 0,0001$ ).

Группы варениклина и плацебо достоверно не различались в отношении сердечно-сосудистой и общей смертности, сердечно-сосудистых осложнений и серьезных нежелательных явлений (таблица). Частота прекращения терапии из-за побочных явлений составила 9,6% в группе варениклина и 4,3% в группе плацебо [16]. Среди желудочно-кишечных побочных эффектов на фоне лечения варениклином достоверно чаще регистрировали тошноту, рвоту и запоры – 29,5, 8,2 и 6,5% соответственно. В группе плацебо эти показатели составили 8,5, 1,1 и 2,0%. Аналогичные нежелательные явления отмечали и в ранних ис-

следованиях варениклина [14, 15]. Для их уменьшения препарат рекомендуется принимать после еды, запивая большим количеством воды.

Особое внимание авторы исследования уделили мониторингу психиатрической безопасности варениклина. Следует отметить, что в данной сфере частота наиболее значимых нежелательных явлений (тревожные депрессивные расстройства, агрессия, сексуальная дисфункция) была невысокой и сопоставимой в обеих группах [16].

На протяжении последних пяти – семи лет аспекты сердечно-сосудистой безопасности варениклина неоднократно становились предметом углубленного изучения. Вместе с тем в крупных работах не было показано роста осложнений по сравнению с плацебо или бупропионом [17, 18].

В 2015 г. выполнено масштабное ретроспективное когортное

исследование с участием свыше 150 000 пациентов, целью которого стало сравнительное изучение сердечно-сосудистой и нейропсихиатрической безопасности НЗТ, бупропиона и варениклина. Несмотря на очевидные ограничения когортного исследования (отсутствии «заслепления» и плацебо-контроля, возможный недоучет отдельных побочных эффектов), ученые пришли к выводу, что варениклин не увеличивает частоту сердечно-сосудистых осложнений, депрессии и суицидальных попыток. Более того, их частота была существенно ниже, чем для НЗТ [19].

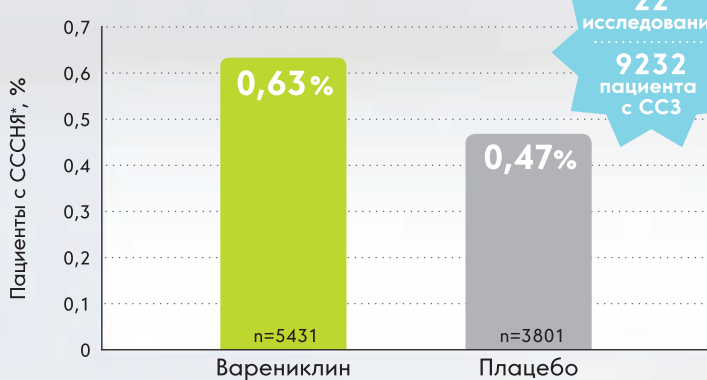
Среди пациентов с ССЗ особого внимания заслуживают больные с острым коронарным синдромом (ОКС), поскольку, с одной стороны, значимость отказа от курения у них наиболее велика, с другой – любые активные вмешательства, направленные на отказ от курения, вызывают опасения с точки



- Единственный препарат для лечения никотиновой зависимости, не имеющий ограничений в применении у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями<sup>1</sup>
- Оказывает двойной эффект: уменьшает тягу к курению и смягчает «симптомы отмены»<sup>1</sup>
- Имеет высокие показатели эффективности и безопасности, в том числе у пациентов с сердечно-сосудистой патологией<sup>2-6</sup>

### БЕЗОПАСНОСТЬ ЧАМПИКСА СОПОСТАВИМА С ПЛАЦЕБО У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ<sup>6</sup>

$\Delta=0,27\%$ ,  $p=0,15$



### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЧАМПИКСА У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ<sup>4</sup>



- В исследовании принимали участие курящие пациенты с высокой степенью тяжести никотиновой зависимости с **диагностически подтвержденной сердечно-сосудистой патологией**; диагноз поставлен не менее чем за 2 месяца до начала исследования.
- **Перенесенные ранее заболевания:** инфаркт миокарда в анамнезе, состояние после стентирования, стабильная стенокардия, застойная сердечная недостаточность, инсульт в анамнезе, ишемическая атака в анамнезе, артериальная гипертония, сахарный диабет 2-го типа.
- Пациентов наблюдали в течение года. **Переносимость Чампикс® была хорошей.** Препарат не оказывал воздействия на артериальное давление или частоту сердечных сокращений.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Чампикс® от 07.08.2015. 2. Vadasz I. The first Hungarian experiences with varenicline to support smoking cessation. Medicina Thoracalis LXII.1. February 2009: 1-9. 3. Thomas K.H. et al. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: systematic review and meta-analysis. BMJ 2015 350 h1109 doi: 10.1136/bmj.h1109. 4. Rigotti N.A. et al. Efficacy and Safety of Varenicline for Smoking Cessation in Patients with Cardiovascular Disease: A Randomized Trial. Poster presented at the 58th Annual Scientific Session of the American College of Cardiology (ACC), March 29-31, 2009; Orlando, FL, USA. 5. Tashkin D.P. et al. Effects of varenicline on smoking cessation in patients with mild to moderate COPD: a randomized controlled trial. Chest. 2011 Mar; 139(3): 591-9. 6. Prochaska J.J., Hilton J.F. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012 May 4;344:e2856. doi: 10.1136/bmj.e2856. \*СССН – симптоматические сердечно-сосудистые нежелательные явления.



зрения безопасности. В исследовании EVITA варениклин применяли у 302 пациентов с ОКС. Через 24 недели доля пациентов, бросивших курить, из группы варениклина была достоверно выше (47,3%), чем в группе плацебо (32,5%). Частота серьезных сердечно-сосудистых осложнений в обеих группах через

30 дней по окончании лечения была сопоставима: 4,0% в группе варениклина и 4,6% в группе плацебо [20].

### Заключение

Варениклин является эффективным и безопасным препаратом для лечения никотиновой зависимости, в частности, у па-

циентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Применение варениклина позволяет успешно решать одну из важнейших задач профилактической кардиологии – лечение табачной зависимости, являющейся наиболее значимым модифицируемым фактором риска ССЗ. ☺

### Литература

1. www.gks.ru.
2. [http://rospotrebnadzor.ru/press\\_center/press/2134/](http://rospotrebnadzor.ru/press_center/press/2134/)
3. Whincup P.H., Gilg J.A., Emberson J.R. et al. Passive smoking and risk of coronary heart disease and stroke: prospective study with cotinine measurement // BMJ. 2004. Vol. 329. № 7459. P. 200–205.
4. Ezzati M., Henley J., Thun M., Lopez A. Role of smoking in global and regional cardiovascular mortality // Circulation. 2005. Vol. 112. № 4. P. 489–497.
5. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // Lancet. 2004. Vol. 364. № 9438. P. 937–952.
6. US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: a report of the Surgeon General. 2004 // [www.cdc.gov/tobacco/data\\_statistics/sgr/sgr\\_2004/chapters.htm](http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/sgr_2004/chapters.htm).
7. Foulds J., Burke M., Williams J.M., Ziedonis D.M. Advances in pharmacotherapy for tobacco dependence // Expert Opin. Emerg. Drugs. 2004. Vol. 9. № 1. P. 39–53.
8. Silagy C., Stead L.F. Physician advice for smoking cessation // Cochrane Database Syst. Rev. 2001. Vol. 2. CD000165.
9. Silagy C., Lancaster T., Stead L. et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation // Cochrane Database Syst. Rev. 2002. Vol. 4. CD000146.
10. Cardiac adverse effects of nicotine replacement therapy // Prescrire Int. 2015. Vol. 24. № 166. P. 292–293.
11. Hughes J.R., Stead L.F., Hartmann-Boyce J. et al. Antidepressants for smoking cessation // Cochrane Database Syst. Rev. 2014. Vol. 1. CD000031.
12. West R., McNeill A., Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. Health Education Authority // Thorax. 2000. Vol. 55. № 12. P. 987–999.
13. Coe J.W., Brooks P.R., Vetelino M.G. et al. Varenicline: an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation // J. Med. Chem. 2005. Vol. 48. № 10. P. 3474–3477.
14. Jorenby D.E., Hays J.T., Rigotti N.A. et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial // JAMA. 2006. Vol. 296. № 1. P. 56–63.
15. Gonzales D., Rennard S.I., Nides M. et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial // JAMA. 2006. Vol. 296. № 1. P. 47–55.
16. Rigotti N.A., Pipe A.L., Benowitz N.L. et al. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial // Circulation. 2010. Vol. 121. № 2. P. 221–229.
17. Prochaska J.J., Hilton J.F. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis // BMJ. 2012. Vol. 344. P. e2856.
18. Svanström H., Pasternak B., Hviid A. Use varenicline for smoking cessation and risk of serious cardiovascular events: nationwide cohort study // BMJ. 2012. Vol. 345. P. e7176.
19. Kotz D., Simpson C., Viechtbauer W. et al. Cardiovascular and neuropsychiatric safety of varenicline and bupropion compared with nicotine replacement therapy for smoking cessation: study protocol of a retrospective cohort study using the QResearch general practice database // BMJ Open. 2014. Vol. 4. № 8. P. e005281.
20. Eisenberg M.J., Windle S.B., Roy N. Varenicline for smoking cessation in hospitalized patients with acute coronary syndrome // Circulation. 2016. Vol. 133. № 1. P. 21–30.

### New Opportunities of Treatment of Nicotine Addiction in Patients with Cardiovascular Disease: Efficacy and Safety of Varenicline

A.V. Rodionov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Anton Vladimirovich Rodionov, avrodion@mail.ru

Comparative data regarding efficacy of drugs with various mode of action used for treatment of nicotine addiction are presented in the paper. Special attention is paid to novel most efficient drug varenicline. Publications aimed at efficacy and safety of varenicline in patients with cardiovascular diseases are reviewed.

**Key words:** smoking, cardiovascular diseases, nicotine addiction, drug treatment, varenicline

## ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем вас принять участие в работе

### 7-й Санкт-Петербургской школы (с международным участием) по диагностике и лечению атеросклероза,

которая будет проходить с 16 по 17 февраля 2017 г. с 10.00 до 17.00

по адресу: Санкт-Петербург, Батайский пер., дом 3а,  
гостиница «СокоС Олимпия Гарден»,  
станция метро «Технологический институт»

16–17/02/2017  
Санкт-Петербург

#### ОРГАНИЗАТОРЫ

- Национальное общество по изучению атеросклероза
- Российское кардиологическое общество
- Комитет по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга
- Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет
- Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова
- Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины
- Санкт-Петербургское отделение Национального общества по изучению атеросклероза

#### ТЕМАТИКА ШКОЛЫ

##### ◀ РАЗДЕЛ 1

Современные парадигмы первичной и вторичной профилактики коронарной болезни сердца. Нарушения сердечного ритма и атеросклероз. Атеротромбоз и антитромботическая терапия. Хроническая ИБС и острый коронарный синдром как клинические осложнения атеросклероза. Новые фармакологические возможности лечения коронарного атеросклероза и хронической сердечной недостаточности с позиций обновленной концепции сердечно-сосудистого риска

##### ◀ РАЗДЕЛ 2

Ведущие направления научных и клинических исследований в области атеросклероза. Семейные гиперхолестеринемии. Регистр семейных дислипидемий в Российской Федерации. Гиполипидемические лекарственные средства последнего поколения. Комбинированная антиатерогенная и гиполипидемическая терапия

##### ◀ РАЗДЕЛ 3

Гипертоническая болезнь и атеросклероз. Ранняя профилактика инсульта. Атеросклероз и сопутствующие заболевания печени, почек и эндокринной системы. Метаболический синдром – рациональное соотношение медикаментозной терапии и здорового образа жизни. Диабетическая дислипидемия

##### ◀ РАЗДЕЛ 4

Новейшие данные о липидных и нелипидных маркерах атерогенеза. Современная лабораторная и генетическая диагностика нарушений липидного обмена. Последние достижения инструментальных инвазивных и неинвазивных методов исследования атеросклеротического поражения сосудов. Опыт организации и функционирования липидных центров в Санкт-Петербурге

##### ◀ РАЗДЕЛ 5

Новые направления научных и клинических исследований в области атеросклероза. Инструментальное структурно-функциональное тестирование прогрессирующего атеросклероза.

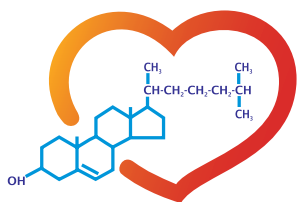
#### ТЕМЫ ДЛЯ ДИСКУССИИ

- Роль фиксированных лекарственных комбинаций в эффективной коррекции атерогенных дислипидемий и артериальной гипертонии
- Диабет 2 типа и сердечно-сосудистые риски – новое в фармакотерапии
- Атеросклероз периферических артерий – согласованные и несогласованные позиции

Зарегистрированным участникам школы предоставится возможность получить «кредиты» в рамках модели непрерывного медицинского образования

**Подробную информацию об условиях участия в школе и регистрации  
вы можете найти на сайте**

**[www.scaf-spb.ru](http://www.scaf-spb.ru)**



#### Организационный комитет:

ООО «Семинары,  
Конференции  
и Форумь»

Телефоны:

+7-812-943-36-62

+7-812-339-89-70

e-mail:

[conference@scaf-spb.ru](mailto:conference@scaf-spb.ru)

сайт:

[www.scaf-spb.ru](http://www.scaf-spb.ru)

реклама





Дорожная  
клиническая больница  
им. Н.А. Семашко  
на ст. Люблино  
ОАО «Российские  
железные дороги»

# Пациент с заболеваниями артерий нижних конечностей. На что должен обратить внимание терапевт

Д.В. Крылов, И.Н. Сонькин, В.Ю. Мельник, А.И. Атабеков

Адрес для переписки: Игорь Николаевич Сонькин, sonkini@yandex.ru

*В 2016 г. отечественный фармацевтический рынок пополнился препаратом Клапитакс с сопоставимой биоэквивалентностью оригинальному клопидогрелу. Клапитакс в дозах 150 (единственный среди дженериков клопидогрела) и 300 мг может использоваться у пациентов с высоким риском тромбоза после проведенных реконструктивных операций на артериях нижних конечностей, а также в качестве предоперационной нагрузки перед эндоваскулярными вмешательствами.*

**Ключевые слова:** заболевания артерий нижних конечностей, перемежающаяся хромота, клопидогрел, Клапитакс

## Введение

В структуре заболеваний артерий нижних конечностей на долю хронической ишемии приходится около 20%. В США среди лиц старше 55 лет у 10% отмечается бессимптомная форма заболеваний периферических артерий (ЗПА), 5% страдают перемежающейся хромотой (ПХ). В России от 15 до 30% популяции старше 65 лет имеют признаки облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей

[1, 2]. В 2013 г. в 44 регионах России зарегистрировано 173 883 новых случая ЗПА. Учитывая высокую распространенность бессимптомной формы заболевания (более чем у 2/3 пациентов симптомы отсутствуют), можно предположить, что количество больных ЗПА в России превышает 1,5 млн.

Распространенность ЗПА несколько выше среди мужчин, особенно в возрасте младше 50 лет. Проявления ПХ возникают в 1,5–2 раза

чаще у мужчин. Рост распространенности ПХ отмечается в возрастных группах старше 50 лет. Факторами риска развития ЗПА являются возраст старше 50 лет, дислипидемия, сахарный диабет, курение. Следует также учитывать расовую принадлежность, наличие гипергомоцистеинемии, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности. Пациенты с ЗПА входят в группу повышенного риска развития сердечно-сосудистых событий, равно как и больные с установленной ишемической болезнью сердца (ИБС).

В исследовании PARTNERS у 13% пациентов с ЗПА зафиксирован лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) менее 0,90 в отсутствие признаков ИБС или цереброваскулярной болезни, у 16% – как ЗПА, так и симптомная ИБС или цереброваскулярная болезнь, у 24% – симптомные ИБС и цереброваскулярная болезнь и нормальные значения ЛПИ [3]. Ежегодное количество сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, ишемический



инсульт и сердечно-сосудистая смерть) достигает 5–7% [4].

ЗПА часто носят прогрессирующий характер: у четверти пациентов с ПХ состояние значительно ухудшается, как правило в первые годы после установления диагноза (7–9% по сравнению с 2–3% ежегодного ухудшения в последующие годы). Высокая ампутация сравнительно редкий исход ПХ и требуется только 1–3,3% больных в течение пяти лет [5]. Таким образом, стационарное лечение показано незначительной части больных. В связи с этим возрастает роль амбулаторной профилактики и терапии.

### Диагностика и лечение

Первоначальное обследование предполагает сбор анамнеза и физикальный осмотр больного ЗПА. Общее обследование включает измерение артериального давления на обеих руках, аускультацию сердечных шумов, ритма, пальпацию брюшной аорты на предмет аневризмы (отсутствие расширения аорты не исключает диагноза аневризмы). Пальпируемый пульс на стопе характеризуется отрицательным прогностическим значением в 90% случаев и позволяет исключить диагноз ЗПА в большинстве ситуаций. Однако отсутствие пульсации или ее ослабление не является абсолютным критерием наличия заболевания. Поэтому у всех пациентов с подозрением на ЗПА необходимо использовать объективные методы исследования.

Первичным неинвазивным тестом на ЗПА считается измерение ЛПИ.

- ЛПИ измеряется у всех пациентов:
- ✓ с жалобами на боли в конечностях при ходьбе;
  - ✓ в возрасте 50–69 лет с фактором риска развития сердечно-сосудистого заболевания;
  - ✓ старше 70 лет вне зависимости от наличия факторов риска.

Диагностически значимым критерием служит ЛПИ  $\leq 0,90$  при измерении в покое. У ряда пациентов с сахарным диабетом, почечной недостаточностью или другими болезнями, вызывающими кальцификацию артерий, берцовые артерии на уровне лодыжек становятся несжимаемыми. Как следствие – неоправданно высокие значения лодыжечного давления. Обычно у таких пациентов значение ЛПИ превышает нормальное и может достигать 1,4. В подобной ситуации используются дополнительные неинвазивные диагностические методики, включающие измерение пальцевого давления, пульсового кровенаполнения, транскутанного напряжения кислорода.

Золотым стандартом амбулаторной диагностики ЗПА признано дуплексное сканирование. В сложных случаях, а также при определении тактики оперативного лечения проводится контрастная мультиспиральная компьютерная томография сосудов и/или рентгеноконтрастная ангиография.

Дифференциальную диагностику проводят с такими распространенными патологиями, как тром-

боз глубоких вен (боль уменьшается в возвышенном положении конечности, усиливается при стоянии, отек сегмента или всей конечности), корешковый синдром (острая стреляющая боль вдоль всей ноги при изменении положения тела, парестезии), артроз крупных суставов (снижение объема движений в суставе, локальная болезненность при пальпации, деформация сустава).

Больные ЗПА составляют группу высокого риска и требуют интенсивной модификации факторов риска и проведения антитромботической терапии [6]. В модификации факторов риска ведущую роль играет отказ от курения и добавление к терапии антидепрессантов и никотинзамещающих препаратов.

Больные артериальной гипертензией должны получать соответствующее лечение, уровень давления должен быть  $< 140/90$  мм рт. ст. или  $< 130/80$  мм рт. ст. при наличии сахарного диабета или почечной недостаточности.

Особое значение имеет нормализация липидного спектра. Данные метаанализа исследований терапии статинами показали, что снижение липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на 1 ммоль/л ассоциируется с уменьшением риска развития сердечно-сосудистых событий на 20%. У всех больных ЗПА уровень ЛПНП должен быть снижен до  $< 2,59$  ммоль/л, что в большей степени обосновано у симптоматичных пациентов [3]. Обязательное мероприятие – коррекция диеты.

У симптоматичных больных терапию следует начинать с назначения статинов.

Кроме того, у больных ЗПА и сопутствующим сахарным диабетом необходимо интенсивно снижать уровень глюкозы (целевые значения гликозилированного гемоглобина  $< 7,0\%$ ).

ЗПА в отсутствие ограничений качества жизни требуют наблюдения за пациентами в динамике на предмет снижения функциональной активности.

Лечение показано пациентам с клинически выраженным синд-

Дифференциальную диагностику ЗПА проводят с такими распространенными патологиями, как тромбоз глубоких вен (боль уменьшается в возвышенном положении конечности, усиливается при стоянии, отек сегмента или всей конечности), корешковый синдром (острая стреляющая боль вдоль всей ноги при изменении положения тела, парестезии), артроз крупных суставов (снижение объема движений в суставе, локальная болезненность при пальпации, деформация сустава)



ромом ишемии конечностей. Терапия пациентов с ПХ с помощью физических упражнений используется на первичном этапе. Наиболее эффективные программы предусматривают циклы интенсивных упражнений на беговой дорожке и отдыха в течение 30–60-минутной тренировки. Периодичность таких тренировок – три раза в неделю.

Базовая терапия пациентов с ЗПА предполагает применение антиагрегантных средств. Обоснованность подобной тактики подтверждена результатами многочисленных исследований. Так, по данным регистра REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health), 65% больных ЗПА имеют признаки поражения другого сосудистого русла и повышенный риск смерти от инфаркта или инсульта.

У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы применение аспирина на 25% снижает риск развития последующих сердечно-сосудистых событий [7]. Наряду с препаратами ацетилсалициловой кислоты в арсенале практикующего врача появились современные антиагреганты. В частности, клопидогрел остается самым изученным блокатором рецептора P2Y<sub>12</sub> тромбоцитов и характеризуется наиболее широким спектром клинического применения.

В исследовании CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) эффективность клопидогрела превышала таковую монотерапии у симптоматических больных ЗПА в отношении снижения риска инфаркта миокарда, инсульта и сосудистой смерти. По сравнению с аспирином клопидогрел снижал относительный риск на 24% [8]. Профиль безопасности клопидогрела схож с таковым аспирина. Имеются сообщения о редких случаях развития тромбоцитопении. Клопидогрел показал лучшую переносимость по сравнению с аспирином. Анализ подгруппы пациентов с сахарным диабетом 2-го типа продемонстрировал снижение относительного риска сосудистой

В отличие от стандартной дозы 75 мг/сут поддерживающая доза 150 мг/сут ассоциируется с более выраженным ингибированием активности тромбоцитов и уменьшением числа больных со слабым ответом, а также значительным улучшением функции эндотелия и более сильным противовоспалительным эффектом

смерти, инфаркта, инсульта, повторной госпитализации из-за кровотечения или ишемии на 14,5%. У больных высокого риска, перенесших инфаркт или ишемический инсульт, преимущество клопидогрела перед аспирином также оказалось более значимым, чем в исследовании в целом: снижение относительного риска сосудистой смерти, инфаркта или инсульта за год составило 14,9%.

У пациентов, принимавших клопидогрел, зафиксировано на 30% меньше госпитализаций по поводу кровотечений, а также меньший риск жизнеугрожающих кровотечений (0,39 против 0,53% на аспирине) [9].

Результаты недавних работ, посвященных тактике ведения пациентов с острым коронарным синдромом, свидетельствуют о том, что одновременное применение аспирина и клопидогрела эффективнее, чем использование только аспирина, но при этом возрастает риск кровотечения [10].

Согласно анализу подгрупп в крупном контролируемом исследовании CHARISMA, комбинированная терапия пока не может быть рекомендована больным со стабильным течением ЗПА [11, 12].

Появляется все больше данных о применении удвоенной дозы клопидогрела [8, 13–15]. Многочисленные сравнительные исследования клопидогрела в дозах 150 и 75 мг показали, что в отличие от стандартной дозы 75 мг/сут поддерживающая доза 150 мг/сут ассоциируется с более выраженным ингибированием активности тромбоцитов и уменьшением числа больных со слабым ответом, а также значительным улучшени-

ем функции эндотелия и более сильным противовоспалительным эффектом [15]. Однако крупных исследований длительного использования поддерживающей дозы 150 мг не проводилось. Максимальная длительность применения удвоенной дозы клопидогрела в исследованиях составляла 180 дней [16].

### Препарат Клапिताкс

Сегодня в России насчитывается свыше 20 дженериков клопидогрела. В 2016 г. на отечественном фармацевтическом рынке появился новый препарат Клапिताкс (компания «ЕСКО ФАРМА»). Клапिताкс производится по стандартам GMP (Good Manufactured Practice – надлежащая производственная практика).

Результаты сравнительного исследования фармакодинамики и биодоступности Клапитакса подтвердили его биоэквивалентность оригинальному клопидогрелу.

Клапिताкс выпускается не только в традиционной дозе 75 мг, но и в дозах 150 (единственный среди дженериков клопидогрела) и 300 мг. Последние дозировки могут использоваться у пациентов с высоким риском тромбоза после проведенных реконструктивных операций на артериях нижних конечностей, в качестве предоперационной нагрузки перед эндоваскулярными вмешательствами.

Месячный курс терапии Клапитаком в 4–5 раз дешевле аналогичного курса оригинальным препаратом, что может повышать приверженность пациентов длительной антиагрегантной терапией. ☺



Чтобы жить  
дольше

# Клапिताкс

75 150 300

## Клопидогрел

УНИКАЛЬНЫЙ<sup>1</sup>

ЭКВИВАЛЕНТНЫЙ<sup>2</sup>

ВЫГОДНЫЙ<sup>3</sup>



Реклама

Защита от  
атеротромбоза  
любой локализации



1. По разнообразию дозировок клопидогрела  
2. По данным исследования биоэквивалентности  
3. По стоимости месяца лечения в сравнении с оригинальным клопидогрелом, а также некоторыми дженериками

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



## Литература

1. Cardiovascular diseases. Fact sheet № 317. WHO Library Cataloging in Publication Data. 2011.
2. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей // Ангиология и сосудистая хирургия. Приложение. 2013. Т. 19. № 2.
3. Hirsch A.T., Criqui M.H., Treat-Jacobson D. et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care // JAMA. 2001. Vol. 286. № 11. P. 1317–1324.
4. Criqui M.H., Langer R.D., Fronek A. et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease // N. Engl. J. Med. 1992. Vol. 326. № 6. P. 381–386.
5. Norgren L., Hiatt W.R., Dormandy J.A. et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II) // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2007. Vol. 33. Suppl. 1. P. S1–75.
6. Hirsch A.T., Haskal Z.J., Hertzner N.R. et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation // J. Am. Coll. Cardiol. 2006. Vol. 47. № 6. P. 1239–1312.
7. *Anti-thrombotic Trialists' Collaboration*. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients // BMJ. 2002. Vol. 324. № 7329. P. 71–86.
8. Von Beckerath N., Kastrati A., Wiecek A. et al. A double-blind, randomized study on platelet aggregation in patients treated with a daily dose of 150 or 75 mg of clopidogrel for 30 days // Eur. Heart J. 2007. Vol. 28. № 15. P. 1814–1819.
9. Muntner P., Wildman R.P., Reynolds K. et al. Relationship between HbA1c level and peripheral arterial disease // Diabetes Care. 2005. Vol. 28. № 8. P. 1981–1987.
10. Yusuf S., Zhao F., Mehta S.R. et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 345. № 7. P. 494–502.
11. Bhatt D.L., Fox K.A., Hacke W. et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 354. № 16. P. 1706–1717.
12. Явелов И.С. Пероральные антиагреганты при коронарной болезни сердца: позиции клопидогрела // Атеротромбоз. 2013. № 2. С. 2–19.
13. Сулимов В.А., Мороз Е.В. Резистентность к антиромбоцитарным препаратам (аспирину, клопидогрелу) у пациентов, подвергающихся селективному стентированию коронарных артерий // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012. Т. 8. № 1. С. 23–30.
14. Mehta S., Tanguay J.F., Eikelboom J.W. et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial // Lancet. 2010. Vol. 376. № 9748. P. 1233–1243.
15. Patti G., Grieco D., Dicunzio G. et al. High versus standard clopidogrel maintenance dose after percutaneous coronary intervention and effects on platelet inhibition, endothelial function, and inflammation results of the ARMYDA-150 mg (antiplatelet therapy for reduction of myocardial damage during angioplasty) randomized study // J. Am. Coll. Cardiol. 2011. Vol. 57. № 7. P. 771–778.
16. Hao P.P., Zhang M.X., Li R.J. et al. Clopidogrel 150 vs. 75 mg day(-1) in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis // J. Thromb. Haemost. 2011. Vol. 9. № 4. P. 627–637.

## Diseases of Lower Limb Arteries. What Attention Should Be Paid to by Physician?

D.V. Krylov, I.N. Sonkin, V.Yu. Melnik, A.I. Atabekov

Road Clinical Hospital named after O.N. Semashko at the station Lublino JSC «Russian Railways»

Contact person: Igor Nikolayevich Sonkin, sonkini@yandex.ru

*In 2016, domestic pharmaceutical market was added with drug Klapitaks bearing bioequivalence comparable to the original clopidogrel. Klapitaks at dose of 150 (the only generic clopidogrel) and 300 mg may be used in patients with high risk of thrombosis after reconstruction surgery of lower limb arteries as well as a means of pre-operative loading prior to endovascular interventions.*

**Key words:** diseases of lower limb arteries, intermittent claudication, clopidogrel, Klapitaks



РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО

# МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»

МОСКВА, ГОСТИНИЦА «РЭДИССОН СЛАВЯНСКАЯ», ДЕЛОВОЙ ЦЕНТР (ПЛ. ЕВРОПЫ, 2)

**30–31 МАРТА – 01 АПРЕЛЯ 2017 ГОДА**

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





# Путь к сердцу пациента: оптимизация терапии

*Сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место среди распространенных патологий, приводящих к смерти. В связи с этим вопросы первичной профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний остаются крайне актуальными. В рамках сателлитного симпозиума компании «Эгис» (Екатеринбург, 20 сентября 2016 г.) прозвучали доклады ведущих российских ученых, посвященные методам терапии с использованием препаратов, влияющих на показатели смертности и тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, а также снижающих риск сердечно-сосудистых событий.*



Профессор, д.м.н.  
А.И. Мартынов

**А**кадемик РАН, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета Московского государственного медицинского стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, президент Российского научного медицинского общества терапевтов Анатолий Иванович МАРТЫНОВ рассказал об оптимизации лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Он отметил, что высокий уровень ССЗ в нашей стране обусловлен распространенностью факторов риска среди населения. В развитии риска преждевременной смерти от ССЗ ведущую роль играют три фактора: артериаль-

## Как уменьшить сердечно-сосудистый риск с помощью минимальной терапии

ная гипертензия (АГ), курение и гиперхолестеринемия.

Артериальная гипертензия – одно из самых распространенных ССЗ в мире, повышающих риск инсульта в семь раз, сердечной недостаточности – в шесть раз, ишемической болезни сердца (ИБС) – в четыре раза, заболеваний периферических сосудов – в два раза.

Эффективным способом определения риска смерти от болезней системы кровообращения признана шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Пациентами с высоким риском по этой шкале считаются лица с десятилетним риском смерти от ССЗ. Шкала SCORE отражает качество терапии и приверженность пациентов лечению. Задача врача состоит в том, чтобы повлиять на эти показатели за счет перевода пациентов из степени высокого риска в степень среднего, впоследствии в степень низкого риска по шкале SCORE.

При АГ применяются разные группы препаратов, снижающих артериальное давление

(АД). Речь идет о диуретиках, бета-адреноблокаторах, ингибиторах ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторах рецепторов ангиотензина II, антагонистах кальция и др.

Современный рациональный подход к лечению пациентов с АГ подразумевает применение комбинированной рациональной антигипертензивной терапии уже на старте лечения, особенно при наличии высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. Сочетание ингибиторов АПФ и антагонистов кальция – один из наиболее эффективных вариантов комбинированной терапии АГ для лечения больных с полиморбидной патологией различной степени риска.

Как показывают результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований, комбинация ингибитора АПФ и антагониста кальция способна не только эффективно снижать уровень АД, но и оказывать антиатеросклеротическое действие. Подобная комбинация обладает также мощным органопротек-



Сателлитный симпозиум компании «Эгис»

кардиология и ангиология

тивным действием, в частности ренопротективным. Применение препаратов названных классов приводит к уменьшению клубочкового давления и экскреции альбумина, уменьшению протеинурии, увеличению почечного кровотока, замедлению почечной недостаточности.

Профессор А.И. Мартынов отметил, что среди ингибиторов АПФ наибольшей доказательной базой в отношении снижения риска сердечно-сосудистых осложнений характеризуется препарат рамиприл. На фоне его применения у больных АГ снижается частота смертности, риск инфаркта миокарда, инсульта, хронической сердечной недостаточности. Эффективность рамиприла в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом изучена и доказана в исследовании HOPE<sup>1</sup>.

В проспективном двойном слепом исследовании SECURE (субисследование HOPE) подтверждено прямое антиатеросклеротическое действие рамиприла. С помощью ультразвукового метода анализировали влияние рамиприла на толщину комплекса «интима – медиа» сонной артерии. Длительная терапия рамиприлом способствовала замедлению скорости прогрессирования атеросклероза у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, что свидетельствовало о стабилизации атеросклеротического процесса<sup>2</sup>.

Нефропротективное действие рамиприла изучали в отечественном открытом многоцентровом исследовании ХАРИЗМА. Исследователи отметили статистически значимое снижение систолического и диастолического АД при офисном измерении и по данным суточного мониторирования у больных АГ на фоне применения рамиприла. Рамиприл в составе фиксированной комбинации оказывал выраженный нефропротективный эффект в виде достоверного снижения микроальбуминурии. При этом была показана эффективность утреннего приема препарата<sup>3</sup>.

Антигипертензивный эффект антагонистов кальция может быть ограничен побочными эффектами, такими как отеки и тахикардия. В большей степени сказанное касается антагонистов кальция дигидропиридинового ряда. Комбинированное использование антагонистов кальция и ингибиторов АПФ способствует уменьшению указанных эффектов.

Среди антагонистов кальция наибольшей доказательной базой, свидетельствующей о высокой эффективности и безопасности при ССЗ, характеризуется вазоселективный препарат амлодипин. Благодаря особым фармакологическим свойствам амлодипин в отличие от других антагонистов кальция оказывает более плавное действие.

В многоцентровом исследовании VALUE с участием свыше

15 000 пациентов с АГ сравнивали эффективность амлодипина и валсартана. Показано, что амлодипин быстро и плавно снижает АД у больных АГ. Преимущество амлодипина перед валсартаном в уменьшении АД отмечалось с первых месяцев терапии<sup>4</sup>.

В исследовании ASCOT сравнивали эффективность антигипертензивной терапии, включавшей амлодипин с последующим присоединением ингибитора АПФ, с эффективностью терапии бета-блокатором и тиазидным диуретиком. В обеих группах наблюдалось сопоставимое снижение уровня АД. Однако по сравнению с группой бета-блокатора и диуретика в группе амлодипина и ингибитора АПФ зафиксировано более значимое снижение относительного риска развития инсульта и сердечно-сосудистой смертности<sup>5</sup>.

В исследовании CAPE проанализированы антиишемические свойства амлодипина у больных ИБС. При контрольном 48-часовом мониторировании ЭКГ наблюдалось уменьшение количества эпизодов ишемии миокарда<sup>6</sup>.

В крупном проспективном клиническом исследовании PREVENT амлодипин оказывал антиатеросклеротическое действие. У пациентов, получавших амлодипин, отмечалось достоверное замедление прогрессирования атеросклеротического процесса в каротид-

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Lonn E., Yusuf S., Dzavik V. et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE) // Circulation. 2001. Vol. 103. № 7. P. 919–925.

<sup>3</sup> Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Небиеридзе Д.В. и др. Стратегия антигипертензивной терапии у пожилых больных артериальной гипертензией с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений: результаты российского исследования ХАРИЗМА-3 // Системные гипертензии. 2012. № 3. С. 39–47.

<sup>4</sup> Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial // Lancet. 2004. Vol. 363. № 9426. P. 2022–2231.

<sup>5</sup> Sever P., Dahlöf B., Poulter N. et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial // Eur. Heart J. 2006. Vol. 27. № 24. P. 2982–2988.

<sup>6</sup> Deanfield J.E., Detry J.M., Lichtlen P.R. et al. Amlodipine reduces transient myocardial ischemia in patients with coronary artery disease: double-blind Circadian Anti-Ischemia Program in Europe (CAPE Trial) // J. Am. Coll. Cardiol. 1994. Vol. 24. № 6. P. 1460–1467.



ных артериях, а также снижение частоты всех сердечно-сосудистых осложнений<sup>7</sup>.

Преимущественными показаниями к назначению комбинации ингибиторов АПФ и антагонистов кальция являются ИБС, гипертрофия левого желудочка, атеросклероз сонных и коронарных артерий, дислипидемия, сахарный диабет, метаболический синдром, изолированная систолическая АГ, пожилой возраст.

Эффективность и безопасность фиксированной комбинации рамиприла и амлодипина (препарат Эгипрес<sup>®</sup>, компания-производитель «Эгис») в том числе у пациентов с сахарным диабетом подтверждена в открытом проспективном многоцентровом исследовании RAMONA.

Через четыре месяца терапии целевой уровень АД был достигнут у большинства больных сахарным диабетом и АГ. У них наблюдалось некоторое снижение уровней общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и глюкозы. Препарат Эгипрес<sup>®</sup> положительно влиял на метаболический профиль и липидный обмен практически среди всех категорий пациентов, включая больных сахарным диабетом и хронической болезнью почек. Повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови служит ассоциированным фактором риска АГ и другой сердечно-сосудистой патологии. В ходе исследования на фоне применения препарата

Эгипрес<sup>®</sup> у пациентов снижался уровень мочевой кислоты<sup>8</sup>.

Эгипрес<sup>®</sup> оказывает мощное антигипертензивное действие, способствуя уменьшению частоты сердечно-сосудистых осложнений и смерти у больных с высоким сердечно-сосудистым риском.

Эгипрес<sup>®</sup> выпускается в четырех дозах (рамиприл 5 мг/амлодипин 5 мг, 10/10 мг, 10/5 мг и 5/10 мг соответственно), что удобно для назначения пациентам разных групп.

В заключение профессор А.И. Мартынов отметил, что применение новых фиксированных лекарственных форм, сочетающих в себе ингибиторы АПФ и антагонисты кальция, эффективно в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений.



Профессор, д.м.н.  
С.Ю. Марцевич

**П**рофессор кафедры доказательной медицины Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, руководитель отдела профилактической фармакологии Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины (ГНИЦПМ) Минздрава России, д.м.н. Сергей Юрьевич МАРЦЕВИЧ посвятил свое выступление применению препаратов класса бета-адреноблокаторов у пациентов с ССЗ.

**Изучение практики назначения бета-адреноблокаторов и ее соответствия современным клиническим рекомендациям в рамках двух амбулаторных регистров сердечно-сосудистых заболеваний**

Бета-адреноблокаторы у больных ССЗ используются с 1960-х гг. В 1988 г. ученые, участвовавшие в создании бета-адреноблокаторов, были награждены Нобелевской премией. По оценке членов Нобелевского комитета, создание бета-адреноблокаторов стало «величайшим прорывом в лечении сердечных заболеваний со времени открытия дигиталиса 200 лет назад».

В многочисленных исследованиях показано, что назначение бета-адреноблокаторов, прежде всего метопролола, снижает показатели смертности у лиц, перенесших инфаркт миокарда. Результаты более поздних исследований продемонстрировали другую важную особенность ряда бета-адреноблокаторов – способность снижать смертность у пациентов

с тяжелой сердечной недостаточностью.

Бета-адреноблокаторы – одна из основных групп лекарственных средств, используемых в кардиологии, причем достаточно неоднородная. Наряду с основным свойством – способностью обратимо блокировать бета-адренергические рецепторы бета-адреноблокаторы обладают рядом дополнительных свойств, которые и определяют особенности их клинического применения.

Бета-адреноблокаторы используют в лечении практически всех форм ИБС, АГ, нарушения сердечного ритма. Имеются доказательства благоприятного влияния препаратов на исходы заболевания и смертность у лиц, перенесших острый инфаркт миокарда, и у пациентов с сер-

<sup>7</sup> Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators // Circulation. 2000. Vol. 102. № 13. P. 1503–1510.

<sup>8</sup> 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.





## Сателлитный симпозиум компании «Эгис»

дечной недостаточностью. В последних рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению больных, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, бета-адреноблокаторы названы препаратами выбора практически у всех больных, перенесших инфаркт миокарда, в отсутствие противопоказаний. Особенно выделяют группу пациентов, у которых сразу после инфаркта возникла сердечная недостаточность или дисфункция левого желудочка. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению больных, перенесших острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, всем пациентам после стабилизации состояния со сниженной фракцией выброса (менее 40%) для уменьшения риска смерти, повторного инфаркта миокарда и госпитализации в связи с ухудшением сердечной недостаточности следует назначать бета-адреноблокаторы. Еще одна группа больных, которым показана терапия бета-адреноблокаторами, – пациенты со стабильно протекающей ИБС. Согласно рекомендациям европейских экспертов, абсолютными противопоказаниями к назначению бета-адреноблокаторов являются бронхиальная астма и исходная атриовентрикулярная блокада высокой степени. Метаболический синдром, хронические обструктивные заболевания легких, заболевания периферических артерий рассматриваются как относительные противопоказания<sup>9</sup>. По мнению специалистов, бета-адреноблокаторы по-прежнему считаются препаратами первого выбора в лечении АГ. Однако, поскольку они могут повышать массу тела, отрицательно влиять на метаболизм липидов, их не следует назначать пациентам с множественными метаболическими

факторами риска, включая метаболический синдром. Выделяют два бета-блокатора с вазодилатирующим действием – карведилол и небиволол. Они характеризуются выраженным отрицательным метаболическим действием и незначительно влияют на развитие новых случаев сахарного диабета. Проблема выбора лекарственного препарата остается крайне актуальной. Основным критерий выбора – максимальная польза при минимальном риске нежелательных явлений. Эта цель может быть достигнута путем назначения лекарственного средства с доказанной эффективностью и безопасностью в конкретной ситуации. Таким образом, перед врачом стоит многоуровневый выбор: группы препаратов, препарата внутри группы, лекарственной формы и конкретного препарата (оригинальный или дженерик). Всероссийское научное общество кардиологов в 2011 г. представило рекомендацию по рациональной фармакотерапии, эффективности и безопасности лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике ССЗ. В них подтверждена эффективность бета-адреноблокаторов при различных заболеваниях. Для изучения эффективности и безопасности лечения в реальной клинической практике созданы регистры пациентов. Регистр представляет собой организованную систему, основанную на результатах наблюдательных исследований, позволяющих получить однородную информацию для оценки определенных исходов в популяции, объединенной конкретным заболеванием, состоянием или воздействием. Эта система служит одной или нескольким предопределенным научным, практичес-

ким или экономическим целям. Цели определяются до начала сбора и анализа информации. Сбор данных осуществляется за очерченный промежуток времени без пропусков. Набор данных для каждого пациента должен быть однотипным. Данные берутся из текущей медицинской документации. Регистр позволяет оценить, как в реальной клинической практике назначаются препараты, насколько врачи следуют современным клиническим рекомендациям и официально установленным правилам назначения лекарственных средств. Исследователями ГНИЦПМ подготовлено несколько регистров: госпитальный регистр ЛИС (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших инфаркт миокарда, 2005–2007 гг.), госпитальный регистр ЛИС-3 (регистр острого коронарного синдрома, с 2013 г.), амбулаторный регистр РЕКВАЗА (три поликлиники г. Рязани, 2012–2013 гг.), амбулаторный регистр ПРОФИЛЬ (на базе ГНИЦПМ, с 2011 г.). В регистрах ПРОФИЛЬ и РЕКВАЗА собраны данные о пациентах в возрасте старше 18 лет с ССЗ (АГ, ИБС, хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда). В амбулаторных регистрах оценивали частоту назначения бета-адреноблокаторов. Сравнительный анализ данных регистров показал, что процент пациентов, не получающих бета-адреноблокаторов, примерно одинаков: ПРОФИЛЬ – 52,3, РЕКВАЗА – 58,5. В рамках регистров изучали, каким препаратам отдают предпочтение врачи районных поликлиник и специализированного кардиологического центра. Оказалось, что препараты назначаются одинаково часто, качественный состав бета-адреноблокаторов примерно один и тот же. Однако по сравнению со специалиста-

кардиология и ангиология

<sup>9</sup> Guidelines for the management of arterial hypertension 2013 или The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Russ. J. Cardiol. 2014. № 1. Vol. 105. P. 7–94.



ми районных поликлиник врачи специализированного центра чаще назначают бета-блокаторы пациентам с ИБС, тем, кто перенес инфаркт миокарда, и пациентам с хронической сердечной недостаточностью. Больным АГ бета-блокаторы рекомендовались с одинаковой частотой и в том, и в другом учреждении. По составу назначаемая терапия бета-адреноблокаторами практически не отличалась между регистрами. По данным регистров ПРОФИЛЬ и РЕКВАЗА, безусловным преимуществом среди назначаемых пациентам с ССЗ бета-адреноблокаторов обладает препарат бисопролол. В регистре ПРОФИЛЬ пациентам с хронической сердечной недостаточностью его назначали в 38,3% случаев, в регистре РЕКВАЗА – в 30,1% случаев. Доля метопролола – 15,8 и 9,3%, карведилола – 4,9 и 2,6% соответственно. Пациентам с сахарным диабетом и ИБС также в большинстве случаев рекомендован бисопролол (56,2 и 74,5% соответственно). На долю метопролола в лечении таких больных приходится лишь 22,5 и 16,8%, на долю карведилола – 9 и 5,3% соответственно. Таким образом, в специализированном медицинском учреждении бета-адреноблокаторы применяются чаще при состояниях, требующих их назначения. Однако выбор конкретного бета-адреноблокатора внутри группы даже в специализированном медицинском учреждении не всегда соответствует клиническим рекомендациям и принципам доказательной медицины<sup>10</sup>. Профессор С.Ю. Марцевич отметил, что приоритетный выбор бисопролола для пациентов с ССЗ, наблюдаемый в клинической

практике, ничем не обоснован. Другие препараты класса бета-адреноблокаторов, такие как метопролол, карведилол, имеют не меньше оснований быть назначенными пациентам с ИБС и хронической сердечной недостаточностью. Кроме того, никаких доказательных данных о применении бисопролола у пациентов с сахарным диабетом и метаболическими нарушениями нет. Наоборот, в исследовании КАБРИОЛЕТ (сравнение влияния длительной терапии, основанной на карведилоле и бисопрололе, на метаболические параметры и эректильную функцию у больных АГ и избыточной массой тела или ожирением) показано, что при равной антигипертензивной эффективности карведилол в отличие от бисопролола не только оказывает благоприятное метаболическое действие, но и улучшает состояние эректильной функции у пациентов с АГ и абдоминальным ожирением при длительном использовании<sup>11</sup>.

Следует отметить, что бета-адреноблокаторы не назначают пациентам с сопутствующими заболеваниями, такими как бронхиальная астма. При сравнении регистров ПРОФИЛЬ и РЕКВАЗА установлено, что в большинстве случаев (64,3 и 80,9% соответственно) бета-адреноблокаторы не рекомендуются больным бронхиальной астмой. Тем не менее определенная часть пациентов получает бета-адреноблокаторы, хотя бронхиальная астма является абсолютным противопоказанием к применению этой группы препаратов.

Далее докладчик привел данные двух госпитальных регистров, которые велись в Подмоско-

вье, – регистра острого инфаркта миокарда (ЛИС-1) и регистра острого коронарного синдрома (ЛИС-3). При выписке из стационара, по данным более раннего регистра ЛИС-1 (2005–2007 гг.), в большинстве случаев назначался метопролола тартрат – препарат с доказанной эффективностью в отношении снижения смертности у лиц, перенесших инфаркт миокарда. Однако при выписке в 2013–2015 гг. (ЛИС-3) врачи отдавали предпочтение бисопрололу. В последние годы бисопролол занял лидирующие позиции в лечении больных, перенесших инфаркт миокарда. При этом не известно ни одного исследования, результаты которого подтвердили бы положительное влияние бисопролола на жизненный прогноз пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Кроме того, в официальной инструкции к бисопрололу отсутствует показание «перенесенный инфаркт миокарда».

Подводя итог, профессор С.Ю. Марцевич подчеркнул, что практикующие врачи обычно назначают бета-адреноблокаторы в ситуациях, когда того требуют современные клинические рекомендации, но специалисты специализированного кардиологического центра делают это чаще, чем врачи районной поликлиники. Тем не менее выбор конкретного бета-адреноблокатора далеко не всегда соответствует доказательной базе и зачастую вступает в противоречие с официальной инструкцией по применению препарата. Кроме того, практикующие врачи иногда не учитывают противопоказания к применению бета-адреноблокаторов, особенно относительные.

<sup>10</sup> Марцевич С.Ю., Захарова Н.А., Кутишенко Н.П. и др. Изучение практики назначения бета-адреноблокаторов и ее соответствия современным клиническим рекомендациям в рамках двух амбулаторных регистров сердечно-сосудистых заболеваний // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016. Т. 12. № 3. С. 260–264.

<sup>11</sup> Марцевич С.Ю., Толтыгина С.Н. Сравнение влияния длительной терапии, основанной на карведилоле и бисопрололе, на метаболические параметры и эректильную функцию у больных артериальной гипертензией и избыточной массой тела или ожирением: результаты рандомизированного открытого параллельного ступенчатого исследования КАБРИОЛЕТ // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012. Т. 8. № 5.

**Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2016 г.: роль статинов**

С докладом о роли статинов в современной концепции терапии ССЗ выступил президент Национального общества по изучению атеросклероза, ведущий научный сотрудник отдела атеросклероза Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова РКНПК Минздрава России, д.м.н. Марат Владиславович ЕЖОВ. В начале выступления он привел слова выдающегося канадского ученого Салима Юсуфа: «Большинство причин заболеваний сердца нам известны. Ключевая проблема настоящего времени – применение того, что мы знаем, для предупреждения преждевременного поражения сердца». С. Юсуф внес колоссальный вклад в проведение крупнейших, в том числе регистровых, исследований, посвященных разработке новых стратегий первичной профилактики ССЗ.

Целью исследования HOPE-3, завершившегося в 2016 г., стала оценка возможности снижения риска сердечно-сосудистых событий у пациентов без ССЗ с умеренным риском их возникновения на фоне применения статинов (розувастатин 10 мг) и препаратов, снижающих АД. В исследовании участвовали 12 705 пациентов без ССЗ из 21 страны. Первая первичная комбинированная точка исследования – наступление сердечно-сосудистой смерти, нефатального острого инфаркта миокарда, нефатального инсульта. Вторая первичная комбинированная точка – наступление сердечно-сосудистой смерти, нефатального острого инфаркта миокарда, нефатального инсульта, реваскуляризации, сердеч-

ной недостаточности или успешной реанимации по поводу остановки сердца. При этом в исследование включались женщины старше 65 лет и мужчины старше 55 лет с одним и более фактором сердечно-сосудистого риска. Как известно, уровень ХС ЛПНП – ключевой фактор риска атеросклеротического поражения сосудов. Уровень ХС ЛПНП значительно снизился в группе активного лечения розувастатином. Результаты исследования показали, что в первичной профилактике розувастатин 10 мг/сут существенно снижает риск сердечно-сосудистых осложнений (на 20–25%) у лиц с умеренным риском<sup>12</sup>.

На сегодняшний день одним из документов, обобщающих подходы к профилактике ССЗ, являются Европейские клинические рекомендации, изданные в 2016 г. и отражающие согласованное мнение десяти профессиональных сообществ, и рекомендации Всемирной организации здравоохранения. Эти документы предназначены для использования в реальной клинической практике<sup>13</sup>.

Докладчик подчеркнул, что высокий уровень ХС является одним из ведущих факторов риска прогрессирования атеросклероза, развития инфаркта и инсульта и требует активной коррекции. Более чем у 50% взрослого населения европейских стран наблюдается повышенный уровень ХС. В России 60% лиц имеют гиперхолестеринемию.

В рамках российского исследования измеряли уровень общего ХС и ХС ЛПНП в случайной выборке из 18 000 человек в г. Моск-



Д.м.н.  
М.В. Ежов

ве. Уровень общего ХС в пределах 5–7,5 ммоль/л определялся у 59% пациентов, 7,5–8 ммоль/л – у 4%, более 8 ммоль/л – у 5%<sup>14</sup>.

В последние десятилетия наметились положительные тенденции, связанные с контролем и снижением риска ССЗ в мире. Уменьшение сердечно-сосудистой смертности более чем на 50% обусловлено изменением уровней факторов риска у населения, в первую очередь снижением уровня ХС, АД и отказом от курения. Эта благоприятная тенденция отчасти компенсируется развитием других факторов риска, в основном ожирения и сахарного диабета 2-го типа. Старение населения также увеличивает частоту случаев выявления ССЗ. Что касается отрицательных тенденций, это прежде всего отсутствие приверженности гиполипидемической и антигипертензивной терапии, приводящее к негативным клиническим и экономическим последствиям. Дальнейшее замедление темпов смертности от ССЗ может быть достигнуто только за счет раннего вмешательства, контроля и коррекции уровней общего ХС у пациентов с сердечно-сосудистым риском.

Согласно рекомендациям по контролю липидов 2016 г., применение

<sup>12</sup> Yusuf S., Bosch J., Dagenais G. et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 374. № 21. P. 2021–2031.

<sup>13</sup> Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // Eur. Heart J. 2016. Vol. 37. № 29. P. 2315–2381.

<sup>14</sup> Сафарова М.С., Сергиенко И.В., Ежов М.В. и др. Российская научно-исследовательская программа по своевременной диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией: обоснование и дизайн российского регистра семейной гиперхолестеринемии (РосГХС) // Атеросклероз и дислипидемии. 2014. № 3. С. 7–15.





статинов способствует снижению ССЗ и смертности<sup>13</sup>. Они являются препаратами первого выбора при гиперхолестеринемии или комбинированной гиперлипидемии. Статины, уменьшающие уровень ХС ЛПНП по крайней мере на 50%, способны полностью остановить прогрессирование коронарного атеросклероза. Исследование Европейского кардиологического общества по изучению образа жизни, факторов риска и назначения терапии пациентам с ИБС в 24 странах Европы (EUROASPIRE IV) проводилось в 2016 г. Его целью стало определение степени следования европейским рекомендациям по вторичной профилактике ИБС в ежедневной клинической практике<sup>15</sup>. Результаты регистрового исследования продемонстрировали, что 85,7% пациентов с ИБС принимают статины, но 80,5% не достигают целевого уровня ХС ЛПНП  $\leq 1,8$  ммоль/л. Полученные данные подтверждают необходимость широкого приме-

нения в целях профилактики и лечения ССЗ эффективных препаратов, таких как аторвастатин, розувастатин, в максимально возможных дозах. В отечественном исследовании АРГО (анализ терапии розувастатином пациентов с гиперхолестеринемией в реальной клинической практике) изучали уровень общего ХС у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в реальной клинической практике семи федеральных округов, а также оценивали соответствие их ведения действующим рекомендациям по лечению дислипидемии. В программе АРГО участвовали 38 400 пациентов и 768 врачей<sup>16</sup>. По данным исследования АРГО, во всех федеральных округах уровень общего ХС у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска существенно превышает целевой. В ходе исследования выявлены различия в плане выраженного липидснижающего эффекта статинов. Уровень общего ХС существен-

но ниже у пациентов, принимающих розувастатин (Розулип®). Таким образом, для быстрого и эффективного достижения целевых значений ХС ЛПНП оптимальным препаратом является розувастатин. Препарат Розулип® (компания-производитель «Эгис»), в состав которого входит розувастатин, предназначен для лечения пациентов с гиперхолестеринемией. Препарат замедляет прогрессирование атеросклероза и применяется в целях профилактики основных ССЗ у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития. Розулип® сопоставим с оригинальным розувастатином по биоэквивалентности и профилю лекарственной безопасности. Резюмируя сказанное, М.В. Ежов отметил, что для быстрого, эффективного и длительного достижения целевых значений ХС ЛПНП, а также для повышения приверженности лечению целесообразно применять розувастатин (Розулип®).

### Заключение

Современный подход к лечению АГ заключается в использовании фиксированных комбинаций антигипертензивных средств. Одним из таких комбинированных препаратов является Эгипрес® (компания-производитель «Эгис», Венгрия), в состав которого входят антагонист кальция амлодипин и ингибитор АПФ рамиприл. По данным клинических исследований, комбинация амлодипина и ингибитора АПФ у больных АГ демонстрирует высокую антигипертензивную эффективность, хорошую переносимость и положительное влияние на липидный и углеводный обмен. Применение препарата Эгипрес® позволяет улучшить контроль АД и таким образом снизить частоту сердечно-сосудистых и почечных ос-

ложений у пациентов с АГ. На фоне регулярной терапии комбинированным препаратом достигается кардиопротекция, замедляется развитие хронической сердечной недостаточности и ее прогрессирование. Препарат выпускается в четырех дозах, что удобно для назначения пациентам разных групп: 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 настоящее время всем пациентам с высоким риском ССЗ рекомендованы статины. Препарат Розулип® (компания-производитель «Эгис», Венгрия) – гиполипидемическое лекарственное средство (действующее вещество – розувастатин). Результаты клинических исследований

показали, что розувастатин является самым эффективным статином в отношении снижения уровня ХС ЛПНП и триглицеридов. Розувастатин значительно повышает содержание ХС липопротеинов высокой плотности и замедляет прогрессирование атеросклеротического процесса – основной причины ССЗ. На фоне применения лекарственного средства Розулип® отмечаются хорошая переносимость и безопасность. В сравнительных исследованиях доказана биоэквивалентность препарата Розулип® и оригинального розувастатина. Розулип® предназначен для профилактики ССЗ, в том числе при наличии одного или нескольких факторов риска (возраст старше 60 лет, курение и т.д.), пациентам с разными типами гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии, а также для замедления прогрессирования атеросклероза. ☺

<sup>15</sup> Kotseva K., Wood D., De Bacquer D. et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries // Eur. J. Prev. Cardiol. 2016. Vol. 23. № 6. P. 636–648.

<sup>16</sup> Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С. и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015. Т. 11. № 3. С. 253–260.

# Эгипрес®

амлодипин + рамиприл

♥ Двойная  
уверенность



Лазарь  
Lazarus  
Lazarus  
Lazarus

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 в сутки. **Противопоказания.** Артериальная гипотензия, острый инфаркт миокарда, декомпенсированная ХСН, стеноз клапанов сердца и обструктивные кардиомиопатии, стеноз почечных артерий, ангионевротический отек в анамнезе, тяжелая почечная недостаточность (СКФ < 20 мл/мин), беременность, лактация; детский возраст. **С осторожностью** применять при любом риске гипотензии, тяжелой ХСН, гиперкалиемии, гипонатриемии, единственной почке. **Побочные эффекты.** Отеки лодыжек и стоп, сердцебиение, гипотензия (в т.ч. ортостатическая), ощущение жара, утомляемость, сонливость, головокружение, головная боль, диспепсия, сухой кашель, кожная сыпь, миалгия, гиперкалиемия. Рег. номер. ЛП-002402 от 18.03.2014.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

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





## На приеме больной высокого и очень высокого риска: что должен предпринять врач в реальной клинической практике

Доказано, что между уровнем артериального давления (АД) и риском сердечно-сосудистых осложнений существует линейная зависимость: чем выше уровень АД, тем выше риск инфаркта миокарда, инсульта, сердечной и почечной недостаточности. Рассмотрению наиболее оптимальных фармакотерапевтических подходов к лечению больных артериальной гипертензией высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска был посвящен симпозиум компании «Гедеон Рихтер» (Екатеринбург, 21 сентября 2016 г.). Эксперты обсудили преимущества фиксированных лекарственных комбинаций в достижении контроля АД и приверженность пациентов длительному лечению, перспективы и высокую практическую значимость двойной фиксированной комбинации – препарата Экватор и первой тройной фиксированной комбинации – препарата Эквамер в целях первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений.



Профессор, д.м.н.  
О.Д. Остроумова

За последнее десятилетие в международных и национальных рекомендациях укрепилась позиция комбинированной антигипертензивной терапии как стратегии стартового лечения артериальной гипертензии (АГ). По словам профессора кафедры факультетской терапии и профболезней Московского государственного медико-стоматологического университета им.

### Возможности фиксированной комбинации Экватор в условиях реальной клинической практики: результаты исследования «География»

А.И. Евдокимова, д.м.н. Ольги Дмитриевны ОСТРОУМОВОЙ, схема лечения больных АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска предусматривает назначение в качестве стартовой гипотензивной терапии комбинации из двух препаратов. Во всех рекомендациях приоритет отдается фиксированной комбинации, отказаться от которой можно только при абсолютной невозможности ее использования. Среди преимуществ фиксированных комбинаций можно отметить более выраженный гипотензивный эффект, меньшую частоту развития побочных реакций, простоту назначения и процесса титрования дозы. Как показали метаанализы исследований, при-

менение фиксированных комбинаций повышает приверженность пациентов гипертензивной терапии на 24%<sup>1</sup>. Конечно, преимущества комбинированной терапии присущи исключительно рациональным комбинациям. Резко возросший в последнее время интерес к использованию в клинической практике комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и дигидропиридинового антагониста кальция (АК) обусловлен результатами двух крупных исследований – ASCOT и ACCOMPLISH. В исследовании ASCOT показана более высокая эффективность комбинации дигидропиридинового АК и ингибитора АПФ по сравнению с комбина-

<sup>1</sup> Bangalore S., Kamalakkannan G., Parkar S., Messerli F.H. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis // Am. J. Med. 2007. Vol. 120. № 8. P. 713–719.





## Сателлитный симпозиум компании «Гедеон Рихтер»

цией бета-блокатора и тиазидного диуретика в снижении артериального давления и риска сердечно-сосудистых событий (ССС)<sup>2</sup>. Данные исследования ACCOMPLISH продемонстрировали достоверное преимущество комбинации амлодипина и ингибитора АПФ перед комбинацией гидрохлортиазида и ингибитора АПФ в снижении риска инфаркта миокарда, коронарной реваскуляризации, развития почечной дисфункции и новых случаев сахарного диабета.

Примером рациональной комбинации «дигидропиридиновый АК + ингибитор АПФ» является препарат Экватор. Он содержит фиксированную комбинацию амлодипина и лизиноприла в дозах 5/10, 5/20 и 10/20 мг соответственно. Разнообразие выбора и простота процесса титрования доз позволяют индивидуализировать подход к лечению больных высокого и очень высокого риска в зависимости от степени АГ. Целесообразность использования препарата Экватор подтверждена результатами ряда клинических исследований. На результатах одного из них – сравнительного наблюдательного исследования «География» профессор О.Д. Остроумова акцентировала внимание участников симпозиума.

Свыше 3000 пациентов находились под наблюдением в медицинских центрах 56 российских городов. Для окончательного анализа было отобрано 2840 регистрационных карт. Целью проведения программы «География» стала оценка эффективности и безопасности фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла 5/20 мг (препарат Экватор) у пациентов с гипертонической болезнью в условиях реальной клинической практики. Основным критерием эффективности служила нормализация уровня артериаль-

ного давления (АД) до целевого < 140/90 мм рт. ст.

Основные критерии включения: установленный диагноз гипертонической болезни II–III стадии, возраст 18 лет и старше, отсутствие противопоказаний к назначению препарата Экватор.

Основные критерии исключения: симптоматическая АГ, наличие клинически значимых заболеваний сердца, сосудов, эндокринной системы, злокачественной опухоли в анамнезе за последние пять лет, хирургической операции за последние три месяца, злоупотребление лекарственными средствами и алкоголем в анамнезе и т.д.

Все прошедшие отбор пациенты подписали информированное согласие на участие в программе.

В программе «География» участвовали 1176 мужчин и 1664 женщины. Средний возраст – 63,7 ± 2,53 года, средняя продолжительность АГ – около девяти лет. Чуть менее половины участников (48,7%) имели избыточную массу тела, 39,5% – ожирение первой и второй степени. Сопутствующие заболевания в основном были представлены хронической сердечной недостаточностью (15%), ишемической болезнью сердца (ИБС) (14,2%), сахарным диабетом (12,5%).

Пациенты отличались уровнем сердечно-сосудистого риска и опытом применения гипотензивной терапии в анамнезе. В первую группу вошли 967 (34%) нелеченых больных высокого и очень высокого риска с уровнем систолического АД (САД) 165–185 мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД) 100–120 мм рт. ст. Вторую группу составили 1287 (45%) пациентов, которые находились на гипотензивной монотерапии и у которых показатели АД нормализовать не удалось: САД 160–175 мм рт. ст. и/или ДАД

100–110 мм рт. ст. Третью группу представляли 586 (21%) пациентов, получавших двухкомпонентную комбинированную терапию свободными или фиксированными комбинациями с уровнем САД 140–160 мм рт. ст. и/или ДАД 90–100 мм рт. ст.

У пациентов второй группы предшествующая монотерапия в большинстве случаев (68,8%) включала использование ингибиторов АПФ. Пациенты третьей группы в 78,3% случаев получали комбинированную гипотензивную терапию свободными комбинациями, чаще ингибитором АПФ и диуретиком (36,4%), ингибитором АПФ и дигидропиридиновым АК (25,5%), ингибитором АПФ и бета-блокатором (24,4%).

Около 22% пациентов третьей группы использовали фиксированные комбинации: ингибитор АПФ + диуретик – 61,4% случаев, блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) + диуретик – 33,9%. Обратите внимание: именно в первой группе имел место самый низкий процент пациентов с сопутствующими заболеваниями (в третьей группе в несколько раз выше).

Всем участникам исследования назначали препарат Экватор, содержащий фиксированную комбинацию амлодипина и лизиноприла 5/20 мг, один раз в сутки. Эффективность оценивали через две-три недели лечения, не позднее 21-го дня от первого визита. Во время второго визита были предусмотрены общий осмотр, рутинное измерение АД, мониторинг нежелательных явлений. Если целевых показателей АД < 140/90 мм рт. ст. достичь не удавалось, проводилась титрация дозы в сторону повышения с назначением фиксированной комбинации препарата Экватор 10/20 мг один раз в сутки либо титрация в сторону снижения

кардиология и ангиология

<sup>2</sup> Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // Lancet. 2005. Vol. 366. № 9489. P. 895–906.

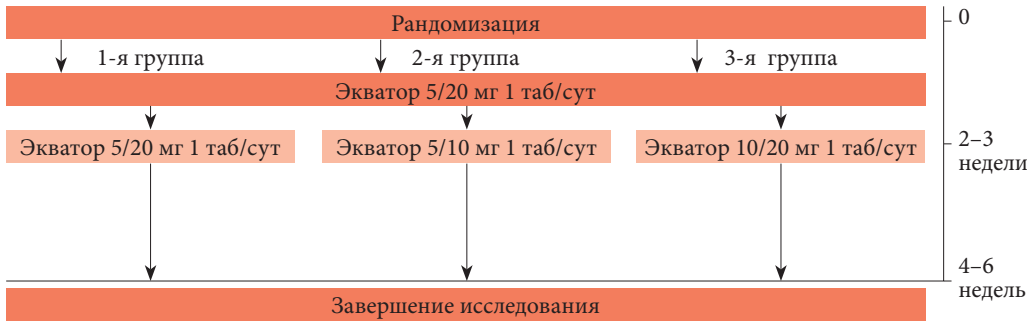
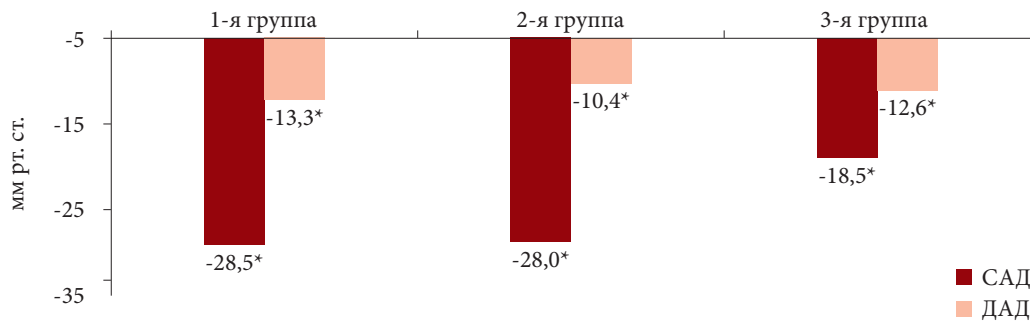


Рис. 1. Исследование «География»: режим дозирования препарата Экватор



\* p < 0,001.

Рис. 2. «География»: снижение уровня АД через две недели лечения Экватором 5/20 мг/сут

с назначением Экватора 5/10 мг один раз в сутки (рис. 1). Через две-три недели после второго визита оценивали эффективность лечения. Полученные данные продемонстрировали высокую эффективность препарата Экватор во всех трех группах. Уже через две недели терапии препаратом Экватор 5/20 мг/сут у нелеченых пациен-

тов первой группы удалось достичь достоверного снижения САД и ДАД (рис. 2). Последующее титрование дозы препарата в сторону снижения (5/10 мг) или повышения (10/20 мг) привело к уменьшению показателей САД и ДАД во всех трех группах. В конце периода наблюдения 97% пациентов достигли целевого уровня АД.

Препарат Экватор продемонстрировал хорошую переносимость: ни один из 2840 пациентов, принимавших Экватор, не выбыл из исследования из-за нежелательных явлений. На втором визите побочные эффекты отсутствовали, на третьем отмечались лишь у 19 пациентов, но не потребовали отмены препарата.

Результаты наблюдательной программы «География» позволили сделать следующие выводы:

- фиксированная комбинация Экватор 5/20 мг характеризуется высокой антигипертензивной эффективностью и очень хорошей переносимостью;
- оптимизация терапевтического режима с использованием фиксированной комбинации лизиноприла и амлодипина, вызывая выраженный гипотензивный эффект, позволяет достичь целевого уровня АД у более чем 90% больных высокого риска с неконтролируемой АГ;
- Экватор эффективен в качестве стартовой терапии у нелеченых больных высокого риска;
- перевод пациентов на Экватор служит высокоэффективной мерой в случае не контролируемой на фоне моно- и комбинированной двухкомпонентной терапии АГ в реальной клинической практике.



Профессор, д.м.н.  
Н.Б. Перепеч

**Экватор – первая и единственная фиксированная комбинация для пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска**

Коррекция факторов риска позволяет предотвратить сердечно-сосудистые события (ССС). Как отметил директор научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» Санкт-Петербургского медицинского университета, д.м.н., профессор Никита Борисович ПЕРЕПЕЧ, гипертензия, гипер-

холестеринемия и курение повышают риск сердечно-сосудистых осложнений в 16 раз. Результаты российской эпидемиологической программы ЭССЕ продемонстрировали, что почти 43% населения страдают АГ, свыше 60% – гиперхолестеринемией<sup>3</sup>.

По словам докладчика, АГ и атеросклероз имеют тесную пато-

<sup>3</sup> Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией // Кардиология. 2014. Т. 54. № 10. С. 4–12.



## Сателлитный симпозиум компании «Гедеон Рихтер»

генетическую взаимосвязь. АГ приводит к усилению турбулентного тока крови, окислительно-механическому стрессу. Как следствие, формируется дисфункция эндотелия, то есть нарушается биодоступность оксида азота, увеличивается секреция вазоконстрикторных соединений, нарушается баланс свертывающих и противосвертывающих компонентов системы гемостаза, повышается проницаемость сосудистой стенки для липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и свободных радикалов. В результате повышается сосудистый тонус, происходит ремоделирование сосудов, развивается атеросклероз. Атеросклероз, который начинается в сосудистой стенке, ведет к нарушению барорефлекторной регуляции АД, усилению транспорта ионов кальция через мембрану гладкомышечных клеток, повышению продукции нейрогормонов, снижению эластичности аорты и крупных артерий. Повышение на этом фоне сосудистого тонуса и ремоделирование сосудов вызывают дисфункцию эндотелия и увеличение уровня АД. Именно поэтому необходимо воздействовать на общее ключевое звено патогенеза – дисфункцию эндотелия. Еще в 2004 г. J. Emberson и соавт. показали, что одновременное снижение уровней АД на 10% и общего холестерина (ХС) на 10% способствует уменьшению риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на 45%<sup>4</sup>. Следовательно, умеренное снижение влияния нескольких факторов может оказаться более эффективным, чем значительное снижение воздействия одного фактора. Именно этим объясняется целесообразность применения при АГ средств, спо-

собных не только снижать уровень АД, но и предотвращать прогрессирование атеросклероза. Из всех антигипертензивных средств для решения этой задачи в большей степени подходят ингибиторы АПФ и дигидропиридиновые АК. Подтверждение тому – результаты классического исследования ASCOT. Комбинация ингибитора АПФ и дигидропиридинового АК по всем позициям (общая смертность, коронарные осложнения, нефатальный инфаркт миокарда, фатальные и нефатальные инсульты) эффективнее комбинации тиазидного диуретика и бета-адреноблокатора. В исследовании ASCOT-LLA оценивали клинические эффекты комбинированной гипотензивной и гиполипидемической терапии, для чего к двойным комбинациям добавляли розувастатин 10 мг/сут<sup>5</sup>. Оказалось, что применение розувастатина в комбинации с ингибитором АПФ и дигидропиридиновым АК дает существенно больший эффект по снижению риска ССС, чем использование розувастатина в комбинации с тиазидным диуретиком и бета-адреноблокатором. Согласно современным национальным рекомендациям (2012 г.), наличие у пациента риска смерти от ССС по шкале SCORE > 5% предусматривает назначение статинов с целью первичной профилактики риска атеросклероза даже в отсутствие его клинических проявлений. Однако данные российского регистра АГ (2011–2013 гг.) демонстрируют, что только в 40% случаев больным АГ высокого риска назначают статины: мужчинам – в 29,3% случаев, женщинам – в 11,7%. Между тем диагноз

ИБС имеют 52% мужчин и около 30% женщин.

Одновременное снижение уровня липидов и АД способно предотвращать ССС у пациентов с промежуточным уровнем риска ССС. Но гипотензивная терапия сама по себе неэффективна у больных с не очень высоким начальным уровнем АД. Такие выводы основаны на результатах исследования HOPE-3, в котором участвовало 11 000 пациентов, не имевших исходно ССС.

Пациенты, получавшие двойную комбинированную гипотензивную терапию кандесартаном с гидрохлортиазидом, не достигли достоверного снижения комбинированных конечных точек (смерть от ССС, нефатальный инфаркт миокарда и инсульт, сердечная недостаточность)<sup>6</sup>. В то же время отмечалась способность розувастатина предотвращать клинические события у больных АГ. Добавление розувастатина к двойной гипотензивной комбинации у пациентов без ССС способствовало наиболее эффективному снижению риска ССС.

В 2015 г. были опубликованы результаты постмаркетингового исследования ROZALIA по оценке эффективности и безопасности комбинированной терапии фиксированной комбинацией «лизиноприл/амлодипин и розувастатин» у больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. В исследовании участвовали 2452 пациента с АГ первой и второй степени и гиперхолестеринемией. Период наблюдения составил шесть месяцев.

Согласно полученным данным, на фоне применения фиксированной комбинации «лизиноприл/амлодипин и розувастатин» у больных

кардиология и ангиология

<sup>4</sup> Emberson J., Whincup P., Morris R. et al. Evaluating the impact of population and high-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease // Eur. Heart J. 2004. Vol. 25. № 6. P. 484–491.

<sup>5</sup> Sever P.S., Dahlöf B., Poulter N.R. et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial // Lancet. 2003. Vol. 361. № 9364. P. 1149–1158.

<sup>6</sup> Yusuf S., Lonn E., Pais P. et al. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease // N. Engl. J. Med. 2016. Vol. 374. № 21. P. 2032–2043.





Российский национальный конгресс кардиологов  
«Кардиология – 2016: вызовы и пути решения»

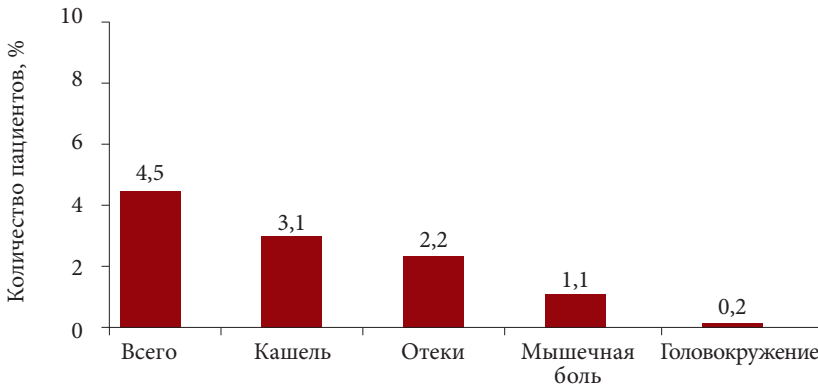


Рис. 3. Эффективность фиксированной комбинации «лизиноприл/амлодипин + розувастатин»

рил/амлодипин + розувастатин» 91% пациентов достигли целевого уровня АД < 140/90 мм рт. ст., 57% – целевого уровня АД < 130/80 мм рт. ст. У 67% пациентов указанная комбинация обеспечила статистически значимое снижение целевого уровня ХС ЛПНП менее 3,0 ммоль/л к четвертому визиту, у 49% – менее 2,5 ммоль/л, у 40% – менее 1,8 ммоль/л. Фиксированная комбинация «лизиноприл/амлодипин + розувастатин» продемонстрировала благоприятный профиль безопас-

ности и хорошую переносимость (рис. 3). Нежелательные явления в большинстве своем были легкими и не требовали госпитализации. Всего зарегистрировано не более 4,5% случаев нежелательных явлений, что соответствует реальной клинической практике. Нежелательные явления были связаны с кашлем (3,1%), периферическими отеками (2,2%), мышечной болью (1,1%) и головокружением (0,2%). В 2016 г. в арсенале врачей появился первый трехкомпонентный пре-

парат Эквамер для комплексной терапии пациентов с АГ и дислипидемией. Действующим веществом препарата Эквамер является фиксированная комбинация «амлодипин + лизиноприл + розувастатин», выпускаемая в виде капсул в четырех сочетанных дозах. Завершая выступление, профессор Н.Б. Перепеч представил схему назначения большим разным доз препарата Эквамер в зависимости от выраженности АГ и степени сердечно-сосудистого риска:

- при умеренной АГ и высоком сердечно-сосудистом риске (SCORE 5–10%) – 5 мг амлодипина + 10 мг лизиноприла + 10 мг розувастатина;
- умеренной АГ и очень высоком сердечно-сосудистом риске (SCORE >10%) – 5 мг + 10 мг + 20 мг соответственно;
- выраженной АГ и высоким сердечно-сосудистом риске (SCORE 5–10%) – 10 мг + 20 мг + 10 мг соответственно;
- выраженной АГ и очень высоким сердечно-сосудистом риске (SCORE > 10%) – 10 мг + 20 мг + 20 мг соответственно.



Профессор, д.м.н.  
С.В. Недогода

**В**ысокая распространенность ожирения и коморбидных состояний у пациентов с АГ требует применения многокомпонентных препаратов, в состав которых помимо гипотензивных средств входят статины. По словам проректора по лечебной работе Волгоградского государственного медицинского университета

Как помочь пациенту с артериальной гипертензией и высокой ЧСС

(ВолгГМУ), заведующего кафедрой терапии и эндокринологии факультета усовершенствования врачей, д.м.н., профессора Сергея Владимировича НЕДОГОДА, благодаря этому пациент вместо нескольких препаратов со сложной схемой приема будет принимать только одну таблетку. Важно, что эффективность всех трех компонентов препарата Эквамер в снижении сердечно-сосудистой смертности и достижения конечных точек подтверждена результатами многочисленных исследований. Амлодипин – один из наиболее эффективных и хорошо изученных дигидропиридиновых АК с позиции доказательной медицины, характеризующийся не только высокой гипотензивной эффективностью, но также анти-

атерогенным и антиишемическим действием. Не случайно в ряде исследований, начиная с ASCOT и ACCOMPLISH, в комбинации с ингибитором АПФ использовали амлодипин. Как показали данные исследования ASCOT-BRLA, на фоне применения комбинации «амлодипин + ингибитор АПФ» достоверно снижается частота фатального и нефатального инсульта, всех ССС и общей смертности, а также риск развития сахарного диабета. В настоящее время одним из мощных и безопасных статинов считается розувастатин, эффективность которого доказана при первичной и вторичной профилактике. В исследовании JUPITER, посвященном оценке эффективности розувастатина в целях первичной



## Сателлитный симпозиум компании «Гедеон Рихтер»

профилактики, препарат назначали больным без выраженной дислипидемии, но с высоким уровнем высокочувствительного С-реактивного белка. При использовании розувастатина риск коронарных осложнений, инсульта, общей смертности достоверно снижался на 20%<sup>7</sup>.

Эффективность входящих в состав препарата Эквамер компонентов изучал профессор Ю.А. Карпов в исследовании ТРИУМВИРАТ<sup>8</sup>. Эквамер продемонстрировал плавное и статистически значимое снижение АД в течение трехмесячного периода наблюдения: среднее снижение САД составило 35 мм рт. ст., ДАД – 17 мм рт. ст. Как уже отмечалось, эффективность и безопасность препарата Эквамер подтверждены результатами исследования ROZALIA<sup>9</sup>.

Органопротективный эффект компонентов препарата Эквамер был также продемонстрирован в ряде исследований. Не случайно показанием к применению амлодипина с его доказанной гипотензивной и антиишемической эффективностью является не только АГ, но и ИБС. Что касается розувастатина, препарат в дозе 5 мг уменьшает объем липидно-некротического ядра на 17,6%, а в дозе 40 мг – на 35,5%. Доказано, что розувастатин независимо от своего гиполипидемического и противовоспалительного эффекта улучшает аортальную жесткость.

Ингибитор АПФ лизиноприл также является уникальным среди препаратов своего класса, поскольку его активность не зависит от функции печени. Это делает его препаратом выбора, например,

у пациентов с жировым гепатозом. Уже накоплено достаточно доказательств протективного эффекта лизиноприла в отношении органов-мишеней. Кроме того, по мнению профессора С.В. Недогоды, одним из значимых прогностических показателей снижения сердечно-сосудистой смертности является уменьшение сывороточной концентрации мочевой кислоты. Установлено, что лизиноприл, как и розувастатин, способен предотвращать повышение уровня мочевой кислоты<sup>10</sup>.

Как правило, врачи в повседневной практике имеют дело с больными, у которых на фоне АГ отмечаются ожирение, дислипидемия, коморбидность, полипрагмазия и низкая приверженность лечению. Ожирение, ответственное за развитие жирового перерождения гепатоцитов, приводит к инсулинорезистентности, прогрессированию ССС.

В исследовании TROPHY с участием 232 больных ожирением и АГ было показано достоверное ( $p < 0,005$ ) преимущество лизиноприла (20 мг/сут) перед гидрохлортиазидом по влиянию на вариабельность АД<sup>11</sup>. В другом исследовании терапия статинами и ингибиторами АПФ в максимальной степени способствовала повышению уровня адипонектина, запуская тем самым естественный регуляторный механизм против ожирения.

В рекомендациях ESH (European Society of Hypertension) 2013 г. сказано, что ингибиторы АПФ и антагонисты кальция являются препаратами выбора у больных АГ с метаболическим синдромом.

Лизиноприл предпочтительно назначать больным АГ с инсулинорезистентностью, поскольку он помогает снижать уровень инсулина. Терапия лизиноприлом способствует снижению уровня гликированного гемоглобина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

В исследовании ROZALIA после добавления розувастатина к комбинации лизиноприла и амлодипина уже через месяц наблюдалась выраженная динамика снижения общего ХС и ХС ЛПНП. В исследование включались пациенты с АГ и сопутствующей патологией (ИБС, сахарный диабет, метаболический синдром). Через шесть месяцев терапии Эквамер продемонстрировал статистически значимое снижение общего ХС и ХС ЛПНП на фоне увеличения содержания ХС липопротеинов высокой плотности при хорошей переносимости.

По словам профессора С.В. Недогоды, статины имеют множество так называемых незарегистрированных показаний – фибрилляция предсердий, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), метаболический синдром, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), реактивный артрит. В одном из исследований, в котором участвовало свыше 11 000 пациентов с обострением ХОБЛ, включение в схему лечения статинов позволило уменьшить смертность больных с обострением заболевания на 20%.

Таким образом, фиксированная комбинация лизиноприла, амлодипина и розувастатина (препарат

<sup>7</sup> Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. № 21. P. 2195–2207.

<sup>8</sup> Карпов Ю.А. Исследование ТРИУМВИРАТ: снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией с помощью трехкомпонентной комбинации антигипертензивных и липидснижающих препаратов // Кардиология. 2015. Т. 55. № 9. С. 10–15.

<sup>9</sup> Effectiveness and safety of combined antihypertensive and cholesterol-reducing therapy (lisinopril-amlodipine and rosuvastatin) in high and very high risk patient populations // Cardiologia Hungarica. 2015. Vol. 45. P. 71–83.

<sup>10</sup> Drazner M.H. The progression of hypertensive heart disease // Circulation. 2011. Vol. 123. № 3. P. 327–334.

<sup>11</sup> Reislin E., Weir M.R., Falkner B. et al. Lisinopril versus hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in Obese Patients With Hypertension (TROPHY) Study Group // Hypertension. 1997. Vol. 30. № 1. Pt. 1. P. 140–145.



Эквимер) благодаря гипотензивным, органопротективным и гиполипидемическим свойствам может применяться у широкого круга больных АГ, в том числе с сопутствующим метаболическим синдромом, сахарным диабетом, ИБС, сердечной недостаточностью (СН). Данный комплексный подход не только помогает учесть наличие коморбидных состояний, но и направлен на улучшение приверженности пациентов лечению. Известно, что из-за длительного отсутствия клинических проявлений дислипидемии приверженность пациентов терапии статинами невысока. Добавление статина к гипотензивной комбинации позволяет воздействовать на разные механизмы развития ССС и повышать приверженность лечению. Следовательно, вместо трех таблеток коморбидный пациент с АГ должен принимать одну таблетку Эквимера один раз в сутки. В исследовании профессора Ю.А. Карпова показано, что переход больных высокого сердечно-сосудистого риска на терапию препаратом Эквимер в три раза, или до 64%, повышал их приверженность лечению благодаря удобству приема – одна капсула один раз в сутки.

Артериальная гипертензия и сахарный диабет увеличивают скорость старения сосудов, о чем свидетельствует укорочение теломер. Поперечные исследования продемонстрировали наличие сложных ассоциаций между длиной теломер и кластерами сердечно-сосудистых рисков. Установлено, что увеличение скорости укорочения теломер служит предиктором сердечно-сосудистой смертности. Согласно метаанализам, укорочение теломер повышает риск ИБС на 40%, инсульта на 12%. В то же время терапия статинами способна снизить риск ИБС у пациентов с короткими теломерами. Среди факторов риска, в наибольшей степени способствующих преждевременному старению и укорочению длины теломер, окислительный стресс, который максимально купируют ингибиторы АПФ и амлодипин. «Сегодня для предотвращения преждевременного сосудистого старения у нас есть хорошие гипотензивные и гиполипидемические препараты, в частности препарат Эквимер», – пояснил профессор С.В. Недогода. Высокая частота сердечных сокращений (ЧСС), даже при контролируемом АД, на 50% повышает риск ССС. Проанализировав

эффективность ряда препаратов в снижении ЧСС, докладчик отметил актуальные возможности компонентов фиксированной комбинации Эквимер. Почти у 12% пациентов с высокой и очень высокой степенью риска сердечно-сосудистых катастроф после трехмесячной терапии Эквимером степень риска снижалась до средней и даже низкой.

В заключение профессор С.В. Недогода констатировал, что Эквимер является препаратом выбора у пациентов:

- с высоким риском ССС, ранним сосудистым старением, высоким уровнем С-реактивного белка;
- ожирением, метаболическим синдромом, гиперурикемией;
- АГ, когда монотерапия неэффективна;
- АГ и исходно высокими значениями АД (> 160/100 мм рт. ст.);
- множественным поражением органов-мишеней;
- АГ и ИБС независимо от наличия систолической или диастолической дисфункции левого желудочка;
- АГ и сахарным диабетом 2-го типа;
- ХОБЛ и реактивным артритом.



Профессор, д.м.н.  
Ю.М. Лопатин

**А**ртериальная гипертензия остается одной из важнейших причин развития ХСН. По словам заведующего кафедрой кардиологии факультета усовершенствования врачей ВолгГМУ, д.м.н., профессора Юрия Михай-

#### Профилактика сердечной недостаточности у больного артериальной гипертензией: что говорят новые европейские рекомендации

ловича ЛОПАТИНА, определены семь основных путей прогрессирования СН у человека с АГ, включающих как наличие, так и отсутствие инфаркта миокарда и способных в конечном итоге привести к СН либо с нормальной фракцией выброса левого желудочка, либо с низкой<sup>10</sup>.

В 2016 г. вышли в свет рекомендации ЕАСРР (European Association of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation) по профилактике сердечно-сосудистых рисков в клинической практике. Согласно документу, Россия входит в категорию стран высокого риска. В рекомендациях ЕАСРР-2016 по-

вышенное АД рассматривается как фактор риска СН.

В обновленные рекомендации ESC (European Society of Cardiology) 2016 г. включено определение СН с сохранной, средней и сниженной фракцией выброса. В обновленных рекомендациях четко прописано, что СН становится предотвратимым и излечимым заболеванием при эффективном лечении АГ. Поэтому лечение АГ также рекомендовано с целью предупреждения или замедления развития СН и увеличения продолжительности жизни пациентов. Безусловно, то, что эффективное лечение АГ обеспечивает снижение





## Сателлитный симпозиум компании «Гедеон Рихтер»

риска СН, в том числе у больных очень высокого риска, было показано еще в исследованиях 1990-х гг.<sup>12</sup> Согласно полученным данным, агрессивный контроль АД у пациентов с гипертонической болезнью снижает риск новых случаев СН на 46%, у пациентов с АГ и СД 2-го типа – на 56%, у пациентов с АГ и инфарктом миокарда в анамнезе – на 80%. Важно только правильно выбрать терапевтическую опцию.

Метаанализ BPLTTC (2003 г.) позволил предположить, что величина снижения АД – наиболее важный фактор, определяющий исходы терапии: уменьшение САД на каждые 10 мм рт. ст. снижает риск развития ХСН на 26%.

Впоследствии изучали возможности комбинаций препаратов в профилактике риска ССС. Результаты исследования ASCOT-BPLA продемонстрировали преимущество комбинации ингибитора АПФ и АК перед комбинацией ингибитора АПФ и тиазидного диуретика в снижении риска фатальной и нефатальной ХСН<sup>13</sup>.

В исследовании ONTARGET сравнивали эффективность монотерапии ингибитором АПФ с эффективностью сартана и их комбинацией. Достоверной разницы между схемами лечения в отношении снижения частоты госпитализаций при ХСН не зафиксировано. В исследовании HUYET добавление ингибитора АПФ к диуретику у больных АГ пожилого возраста способствовало снижению риска СН на 64%.

Эффективный контроль АД позволяет предупредить развитие ряда ССС. В итальянское длительное наблюдательное исследование G. Corrao и соавт. в условиях

реальной клинической практики были включены 76 017 пациентов с АГ в возрасте 40–80 лет. У пациентов с высокой приверженностью лечению удалось снизить риск развития СН<sup>14</sup>.

В этой связи весьма перспективной представляется фиксированная тройная комбинация препарата Эквамер. Вместо нескольких препаратов, к тому же со сложной схемой приема, можно принимать только одну таблетку Эквамера один раз в сутки. Это позволит достичь высокой приверженности лечению и в конечном итоге приведет к снижению сердечно-сосудистых рисков, в том числе СН.

В настоящее время медицинским сообществом ведется дискуссия о целевых значениях АД. В рандомизированное контролируемое от-

крытое исследование SPRINT были включены пациенты из 102 центров США в возрасте 50 лет и старше как минимум с одним фактором сердечно-сосудистого риска<sup>15</sup>. Результаты показали, что интенсивное лечение, позволяющее достигать более жесткого контроля АД, достоверно снижает на 25% риск первичной конечной точки (инфаркт миокарда, острый коронарный синдром) и на 38% риск развития СН у пациентов старшего возраста. Максимальное снижение риска ССС наблюдалось при достижении САД ≤ 132 мм рт. ст. Резюмируя сказанное, профессор Ю.М. Лопатин отметил, что имеющиеся на сегодняшний день эффективные терапевтические опции позволяют предотвратить риск сердечной недостаточности у больных АГ.

### Заключение

**С**овременные подходы к лечению больных АГ высокого и очень высокого риска значительно расширяют показания к комбинированной гипотензивной терапии, предусматривающие назначение в качестве стартовой терапии комбинации из двух антигипертензивных средств. Наиболее рациональная фиксированная комбинация (лизиноприл + амлодипин) представлена препаратом Экватор, изучение которого в рамках большой постмаркетинговой программы способствовало его широкому внедрению в клиническую практику.

Новая тройная фиксированная комбинация с современными компонентами (лизиноприл + амлодипин + розувастатин) (препарат Эквамер) представляется одной

из наиболее интересных с точки зрения высокой практической значимости в лечении АГ высокого риска и профилактики ССС. Эквамер сочетает в одной капсуле сразу три средства для контроля основных факторов риска осложнений при АГ: развития инсульта, инфаркта и повышенного содержания холестерина. Такая комбинация обладает высокой эффективностью, благоприятным профилем безопасности и благодаря однократному приему способствует значительному увеличению приверженности пациентов длительному лечению. Эквамер выпускается в четырех дозах, что обеспечивает большую гибкость в лечении пациентов с различной степенью заболевания. ☺

<sup>12</sup> Kostis J.B., Davis B.R., Cutler J. et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group // JAMA. 1997. Vol. 278. № 3. P. 212–216.

<sup>13</sup> Dahlöf B., Sever P.S., Poulter N.R. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // Lancet. 2005. Vol. 366. № 9489. P. 895–906.

<sup>14</sup> Corrao G., Rea F., Ghirardi A. et al. Adherence with antihypertensive drug therapy and the risk of heart failure in clinical practice // Hypertension. 2015. Vol. 66. № 4. P. 742–419.

<sup>15</sup> 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.

кардиология и ангиология

# Кардиоэндокринология ЦФО

9

ноября 2016 г.  
г. Москва

## «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КАРДИОЭНДОКРИНОЛОГИИ»

г. Москва, Центральный дом ученых РАН,  
ул. Пречистенка, д. 16

В Центральном доме ученых РАН 9 ноября 2016 г. состоялась конференция, посвященная актуальным вопросам кардиоэндокринологии. Актуальность обозначенной тематики обусловлена ростом заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа, ожирением, а также увеличением кардиологических рисков на фоне данных заболеваний. На конференции присутствовали не только эндокринологи и кардиологи, но и терапевты.

Доклад профессора А.М. Мкртумяна был посвящен новому сахароснижающему препарату Форсига (компания «Астра-Зенека») с выраженным гипогликемическим действием и хорошим профилем кардиологической безопасности.

Доцент А.В. Зилов рассказал о новых возможностях известного препарата метформин (компания «Берлин-Хеми/А. Менарини» – золотой партнер конгресса) в лечении больных диабетом и метаболическим синдромом.

Профессор А.Г. Евдокимова представила новые комбинированные многокомпонентные гипотензивные препараты, отличающиеся удобством в применении, а следовательно, повышающие приверженность пациентов лечению.

Профессор Р.И. Стрюк поделилась опытом коррекции гипертензии у беременных с метаболическим синдромом.

Профессор О.М. Смирнова акцентировала внимание аудитории на целевых уровнях гликемии, к достижению которых должны стремиться больные сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца, а также на оптимальной терапии, способствующей этому.

Академик А.И. Мартынов подчеркнул целесообразность назначения статинов пациентам с сахарным диабетом, а также представил данные о клинической эффективности и безопасности оригинального розувастатина.

Особенностям профилактики и лечения синдрома диабетической стопы и возможностям ударно-волновой терапии были посвящены два доклада – профессор И.В. Гурьевой и Ю.А. Васюка.

О подходах к лечению диабетической полинейропатии рассказал профессор А.М. Мкртумян.

Академик А.И. Мартынов обратил внимание на важность своевременной диагностики и лечения субклинического гипотиреоза участковым терапевтом.

Поликлинический эндокринолог М.И. Свиридова поделилась с участниками мероприятия собственным опытом коррекции эндотелиальной дисфункции при сахарном диабете 2-го типа.

Темой двух заключительных докладов стали лечение и профилактика остеопороза. Заведующая отделом активного долголетия Л.А. Марченкова рассказала о возможностях новых комплексных препаратов кальция и витамина D, бисфосфонатов и методах реабилитации пациентов. Профессор А.М. Мкртумян проанализировал методы профилактики и лечения остеопороза с использованием бисфосфонатов пролонгированного действия.

В ходе конференции докладчики ответили на вопросы участников.

Запланированная программа конференции была успешно выполнена.

Платиновый партнер конгресса – компания «АстраЗенека».

AstraZeneca 





ДЛЯ ВАШИХ ПАЦИЕНТОВ С СД 2 ТИПА

# ФОРСИГА®

ПЕРВЫЙ И ЕДИНСТВЕННЫЙ ингибитор  
SGLT2 с 4-летней доказанной  
эффективностью и безопасностью <sup>1</sup>

- Значимое снижение  $HbA_{1c}$  <sup>1-4</sup>
- + Стабильное снижение массы тела <sup>1-4</sup>
- + Снижение артериального давления <sup>1-4</sup>
- + Низкий риск гипогликемии <sup>1-4</sup>



1 таблетка в сутки, в любое время,  
независимо от приема пищи<sup>2</sup>

  
**форсига**  
(дапаглифлозин) таблетки 10 мг  
простое достижение успеха



# Интернет-магазин медицинской книги

www.mbookshop.ru



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

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

Реклама

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

17-18 ФЕВРАЛЯ 2017

II ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ  
«ОШИБКИ, ОПАСНОСТИ И ОСЛОЖНЕНИЯ  
В АНЕСТЕЗИОЛОГИИ И РЕАНИМАТОЛОГИИ»

## КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- Прогностические факторы осложнений
- Анестезия у больных высокого риска
- Мониторинг пациента и системы жизнеобеспечения
- Экстракорпоральные методы в коррекции критических состояний
- Экстренная анестезиология – высокий риск: как его уменьшить
- Трудные дыхательные пути: как избежать ошибок и опасностей
- Методы механической поддержки кровообращения: опасности, осложнения, ошибки
- Регионарные методы анестезии: осложнения и ошибки
- Периоперационные неврологические и когнитивные осложнения
- Реализация профессиональных стандартов: путь уменьшения ошибок и осложнений
- Энтеропатические осложнения критических состояний
- Осложнения антикоагулянтной терапии, алгоритмы коррекции
- Периоперационное ведение больных с расстройствами системы гемостаза
- Тяжелая механическая травма: как уменьшить осложнения

По вопросам участия обращаться:

**Радмила Тихомирова**  
8 (495) 6460155, ДОБ. 118  
anesteducation@ctogroup.ru

Организаторы:



Подробности и регистрация [anesteducation.ru](http://anesteducation.ru)

Реклама

# 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

# ЭКВАМЕР®





АМЛОДИПИН | ЛИЗИНОПРИЛ | РОЗУВАСТАТИН

ТРОЙНАЯ КОМБИНАЦИЯ  
ДЛЯ КОНТРОЛЯ  
УРОВНЯ АД И ХОЛЕСТЕРИНА



Реклама ЛП-003094



- 5 мг + 10 мг + 10 мг 
- 5 мг + 10 мг + 20 мг 
- 10 мг + 20 мг + 10 мг 
- 10 мг + 20 мг + 20 мг 

## ВЕСОМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

- Для лечения АГ и сопутствующих нарушений липидного обмена
- 1 раз в сутки независимо от приема пищи

 ГЕДЕОН РИХТЕР

