

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

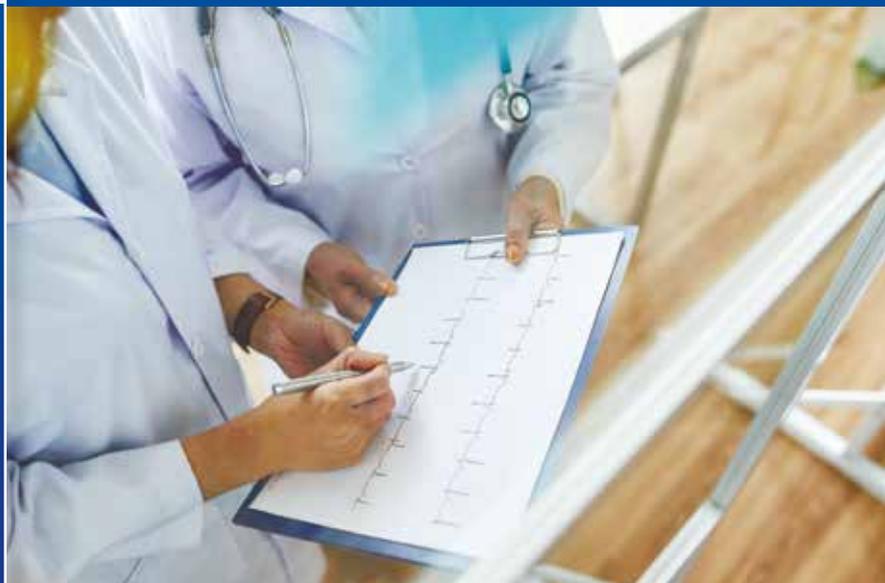
**Инновации, технологии
и рекордная посещаемость:
в Казахстане прошел XIII
Международный конгресс
«Человек и Лекарство –
Казахстан»**

**Резолюция по итогам
Совета Экспертов
с международным участием
«Вопросы антикоагулянтной
терапии в реальной
клинической практике»**

**Клинические рекомендации
по артериальной гипертензии
у взрослых**

**Женский вопрос
в кардиологии**

**COVID–19 и ревматология:
так далеко, так близко**



№10 (137), 2020

**Кардиология
Ревматология**



ИНДАП®

ИНДАПАМИД В БЕЛО-ГОЛУБОЙ КАПСУЛЕ



Торговое название Индап®

Международное название Индапамид

Лекарственная форма Капсулы 2,5 мг

Показания к применению

- эссенциальная артериальная гипертензия у взрослых

Способ применения и дозы

Индап® принимают внутрь независимо от приема пищи, предпочтительно в утренние часы до завтрака, не разжевывая и заливая достаточным количеством воды. Индап® применяется как в моно- и в комбинированной терапии.

Максимальная суточная доза - 2,5 мг. Не рекомендуется превышать суточную дозу выше 2,5 мг. Более высокие дозы не увеличивают антигипертензивный эффект индапамида, однако увеличивают его мочегонный эффект.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек:

Если у пациента имеется тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), то лечение противопоказано.

Терапевтическое воздействие тиазидных и тиазидоподобных диуретиков наиболее эффективно, только если почечная функция находится в норме или лишь незначительно нарушена.

Нарушение функции печени:

При тяжелой печеночной недостаточности лечение противопоказано.

Пациенты пожилого возраста:

У пожилых пациентов показатели содержания креатинина в плазме должны быть скорректированы с учетом возраста, веса и пола. Лечение пожилых пациентов препаратом Индап® возможно только в том случае, если почечная функция находится в норме или лишь незначительно нарушена.

Побочные действия

Наиболее частыми нежелательными реакциями являются реакции повышенной чувствительности, в основном дерматологического характера, у пациентов с предрасположенностью к аллергическим и астматическим реакциям и макулопапулезная сыпь.

Перед назначением и применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению

Большинство нежелательных реакций, затрагивающих клинические или лабораторные параметры, зависит от дозы лекарственного препарата.

Часто: макулопапулезная сыпь, аллергические реакции

Противопоказания

- гиперчувствительность к сульфонидам или к какому-либо вспомогательному веществу препарата
- печеночная энцефалопатия и тяжелые нарушения функции печени
- тяжелая форма недостаточности функции почек
- гипокалиемия
- беременность и период лактации
- детский возраст до 18 лет
- наследственная непереносимость фруктозы, дефицит Lapp-лактозы, мальабсорбция глюкозы-галактозы.

Лекарственные взаимодействия

Нерекомендуемые комбинации

Препараты лития.

Комбинации, требующие осторожности при использовании: Лекарственные препараты, способные вызвать желудочковую тахикардию типа «пируэт»:

- Антиаритмические препараты класса Ia
 - Антипсихотические препараты
 - Нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты (системное применение), включая селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и салициловую кислоту в высоких дозах (3 г/день)
 - Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)
- Другие препараты, вызывающие гипокалиемию: амфотерицин В (в/в), глюко- и минералокортикоиды (системное применение), тетраказатид, слабительные средства, стимулирующие моторику кишечника.

Комбинации, которые следует принимать во внимание

Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен), метформин, йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества, имипраминоподобные антидепрессанты, нейролептики, кальций (соли), кортикостероиды, тетраказатид (системное применение).

Беременность и период лактации

В период беременности обычно диуретические средства не

назначаются. Препарат ни в коем случае нельзя применять для лечения физиологических отеков при беременности. Диуретические средства могут стать причиной фетоплацентарной ишемии, которая создает угрозу для роста плода. Индапамид проникает в материнское молоко, поэтому в период приема препарата следует прекратить кормление грудью.

Особенности влияния препарата на способность управления транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Препарат Индап® не приводит к нарушению психомоторных реакций. Однако в отдельных случаях, особенно в начале лечения или при комбинировании с иными антигипертензивными средствами, из-за снижения давления крови может снизиться уровень внимания, что может негативно отразиться на способности к вождению транспортных средств и управлению механизмами.

Условия отпуска из аптек По рецепту

Производитель

ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.

Телчска377/1, Михле

140 00 Прага 4

Чешская Республика

Владелец регистрационного удостоверения:

ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.

Телчска377/1, Михле

140 00 Прага 4

Чешская Республика

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара), ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства ТОО «PROM.MEDIC.KAZ.»
г. Алматы, пр. Достык 132, оф. 9,
тел.: 8 (727) 260-89-36,
e-mail: sekretar@prommed.kz

Регистрационное удостоверение

PK-LC-5N\010136 от 25.01.2017 г.

Без ограничения срока действия.



Учредитель:
ТОО «Masters Trade»
Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи
и информации РК
№14418-Ж, свид. о перерегистрации
от 24.06.2014 г.
Зарегистрированный тираж:
4000 экз.
Территория распространения:
Республика Казахстан

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:
Анохина Г.А. (Киев)
Абсеитова С.Р. (Астана)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусипов А.К. (Алматы)
Душанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изатуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Астана)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузаков М.А. (Алматы)
Каменова С.У. (Алматы)
Кайшибаева Г.С. (Алматы)
Кузденбаева Р.С. (Алматы)
Кулмагамбетов И.Р. (Алматы)
Лепесова М.М. (Алматы)
Локшин В.Н. (Алматы)
Мамедов М.Н. (Москва)
Мукатова И.Ю. (Астана)
Нургужаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Тогизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
к.м.н. Тебеннова Гульмира

Журналисты:
Тленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,
Владимирская Валентина
Технический редактор:
Абаева Лаура
Выпускающий дизайнер:
Тарадай Татьяна
Фотографы:
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,
Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка
текстов возможна только с согласия
авторов.
При использовании материалов ссылка
на источник обязательна.
Ответственность за достоверность
информации несут авторы и
рекламодатели.
Полученные от авторов научные статьи
не рецензируются и не возвращаются.
Редакция может не разделять мнения
авторов и консультантов.
Редакция не несет ответственности
за этику соблюдения авторских прав
в статьях.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Рекламодатели предупреждены
редакцией об ответственности за
рекламу незарегистрированных,
не разрешенных к применению
Министерством здравоохранения
и социального развития РК
лекарственных средств и различных
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:
050016 Республика Казахстан
г. Алматы, ул. Кунаева, 21Б
БЦ «Сэт», офис 31А
Тел: +7 (727) 327-72-45
E-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии
«Print House Gerona»
г. Алматы, ул. Сатпаева, 30а/3

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 10 (137), 2020

Кардиология. Ревматология

Уважаемые читатели!

Очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан» посвящен актуальным разделам медицины – Кардиологии и Ревматологии. Понимая всю актуальность и важность данной проблемы, мы с первых страниц знакомим вас с материалами Международного конгресса «Человек и Лекарство – Казахстан», который прошел в онлайн-режиме 9–10 сентября 2020 года. Просим обратить внимание на резолюции по итогам Совета Экспертов с международным участием «Вопросы антикоагулянтной терапии в реальной клинической практике», состоявшегося 26 июня 2020 г.



В современной медицине подходы в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний регулярно пересматриваются в связи с появлением новых данных. Российское кардиологическое общество в 2020 году опубликовало клинические рекомендации по ведению артериальной гипертензии у взрослых. Мы размещаем общие принципы медикаментозной терапии. Полную версию можно найти на официальном сайте.

В Клубе кардиологов рассматриваются новые возможности в диагностике и лечении больных с артериальной гипертензией, профилактике когнитивных нарушений при артериальной гипертензии.

Для практических врачей будут полезны и интересны материалы, посвященные женскому вопросу в кардиологии и ревматологическим заболеваниям при COVID-19.

Желаем вам приятного и познавательного чтения!

Редакция журнала продолжает бесплатную подписку на журнал и просит всех, кто хочет стать нашими постоянными читателями, зарегистрироваться на сайте www.chil.kz

С уважением, Дуйсеева Гульмира

СОДЕРЖАНИЕ

СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

Инновации, технологии и рекордная посещаемость: в Казахстане прошел XIII Международный конгресс «Человек и Лекарство – Казахстан».....	6
Резолюция по итогам Совета Экспертов с международным участием «Вопросы антикоагулянтной терапии в реальной клинической практике», состоявшегося 26 июня 2020 г.	11

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинические рекомендации по артериальной гипертензии у взрослых	18
---	----

АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Ишемия миокарда: от заболевания к синдрому. <i>Mario Marzilli, Filippo Crea, Doralisa Morrone, Robert O. Bonow, David L. Brown</i>	22
Женский вопрос в кардиологии. <i>В.Б. Мычка</i>	28
Эффективность лечения пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и сопутствующей артериальной гипертензией: результаты многоцентрового исследования Престол. <i>М.И. Лутай, И.П. Голикова</i>	33
Терапевтические подходы к рациональному использованию тройной комбинированной терапии фиксированной комбинацией амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина (тройная комбинация) у больных АГ, не контролируемых АД на обычном лечении. (Характеристика и основные результаты программы ТРИО). <i>В.Ю. Мареев, Ю.В. Минина, Ю.Л. Беграмбекова, А.М. Левин</i>	42
COVID-19 и ревматология: так далеко, так близко. <i>Б.С. Белов, Н.В. Муравьева, Г.М. Тарасова</i>	54

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Антитромботическая схема лечения на основе эдоксабана в сравнении с антитромботической схемой лечения на основе антагониста витамина К после успешного проведения коронарного стентирования у пациентов с фибрилляцией предсердий (ENTRUST-AF PCI): рандомизированное открытое исследование фазы 3b. <i>П. Вранкс, М. Валгимигли, Л. Эккардт, Я. Тийссен, Т. Левальтер</i>	61
Отдаленная летальность после антигипертензивной и липидснижающей терапии у пациентов с гипертензией при изучении последствий в англо-скандинавском исследовании по изучению сердечно-сосудистых исходов (ASCOT): результаты 16-летнего наблюдения в рамках рандомизированного факториального исследования (ASCOT Legacy). <i>А. Гупта, Ю. Макей, Э. Вайтхаус, Т. Годек, Т. Кольер, С. Покок, Н. Поултер, П. Север</i>	73

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Питавастатин (Ливазо) в лечении дислипидемии в рутинной клинической практике. Российская программа Лидер. <i>М.В. Ежов, И.В. Сергиенко, И.А. Алексеева</i>	88
Дефицит магния – недооцененный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также других хронических патологий. <i>О.О. Мартышин</i>	98
Клинический случай: опыт применения Эспиро у пациента с кардиологическими жалобами после перенесенной коронавирусной инфекции. <i>А.С. Клименко, Н.О. Данилина</i>	100

ОБЗОРЫ

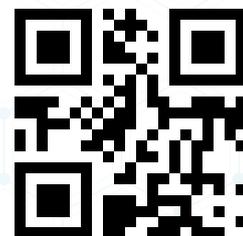
Оценка фармакоэкономической эффективности препарата престанс при лечении больных артериальной гипертензией на основе результатов программы Потенциал. <i>И.Н. Дьяков, М.Г. Глезер</i>	104
Ревматоидный артрит: влияние воспаления и противовоспалительной терапии на кардиоваскулярные факторы риска. <i>Д.И. Трухан, Д.С. Иванова, К.Д. Белус</i>	113
Влияние фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипин на уровень и вариабельность артериального давления по данным измерения на приеме у врача и самоконтроля: субанализ программы ПРЕВОСХОДСТВО. <i>О.Д. Остроумова</i>	119

КЛУБ КАРДИОЛОГОВ: АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Влияние фиксированной комбинации индапамид/периндоприл на уровень артериального давления в течение суток и когнитивные функции у нелеченых пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией. <i>Т.М. Остроумова, В.А. Парфенов, О.Д. Остроумова, Е.В. Борисова</i>	128
Приверженность больных артериальной гипертензией при использовании тройной фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла (результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО). <i>Ж.Д. Кобалава</i>	139
Вариабельность артериального давления как новая мишень антигипертензивной терапии: фокус на фиксированную комбинацию амлодипина и периндоприла аргинин. <i>В.М. Горбунов</i>	146
Клинические рекомендации по артериальной гипертензии (ISH, 2020): выделены основные и оптимальные стандарты оказания медицинской помощи. <i>С.Е. Грацианская</i>	153

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей



ТЕМАТИЧЕСКИЕ ИЗДАНИЯ
ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ В МЕДИЦИНЕ



- КАРДИОЛОГИЯ. РЕВМАТОЛОГИЯ
- ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ
- НЕВРОЛОГИЯ. ПСИХИАТРИЯ
- ЭНДОКРИНОЛОГИЯ. ТИРЕОДОЛОГИЯ
- ПУЛЬМОНОЛОГИЯ. АЛЛЕРГОЛОГИЯ
- УРОЛОГИЯ
- ПЕДИАТРИЯ
- ГИНЕКОЛОГИЯ

Журнал зарегистрирован
в Министерстве связи и информации РК.
Свидетельство № 14418-Ж от 24.06.2014 г.
Зарегистрированный тираж: 4000 экз.
Территория распространения: Республика Казахстан

Тел: +7 727 327 72 45 Моб: +7 701 724 08 18
E-mail: masters.trade@mail.ru

Подписка бесплатно на сайте:
www.chil.kz

Инновации, технологии и рекордная посещаемость: в Казахстане прошел XIII Международный конгресс «Человек и Лекарство – Казахстан»

В Алматы 9–10 сентября 2020 года в онлайн-режиме прошел XIII Международный конгресс «Человек и Лекарство – Казахстан».

В выступлениях известных специалистов сообщество практикующих врачей широко информировалось о новейших разработках в поиске, создании и применении новых лекарств и лечебных методик, внедрении современных методов диагностики и лечения в работу больниц и поликлиник, а в обсуждениях и дискуссиях врачи терапевтического профиля обменивались знаниями в диагностике и лечении в кардиологии, пульмонологии, гастроэнтерологии, неврологии, педиатрии и эндокринологии.

Торжественно открыла конгресс 9 сентября 2020 года академик НАН РК, почетный президент конгресса «Человек и Лекарство – Казахстан», президент Профессиональной ассоциации клинических фармакологов и фармацевтов РК и член Европейской ассоциации клинических фармакологов и терапевтов Раиса Кузденбаева, которая профессионально отметила, что «наверное все присутствующие здесь уже переболели COVID-19».

Академик НАН РК, президент Ассоциации международных фармацевтических производителей в Казахстане Вячеслав Локшин верно предположил: «Думаю, что участников конгресса с помощью новых технологий значительно больше, чем зарегистрировавшихся 6 тысяч человек», а ректор Казахского медицинского университета непрерывного образования (КазМУНО) Шолпан Садыкова отметила междисциплинарность конгрессов «Человек и Лекарство – Казахстан» как их отличительную особенность.

Пленарное заседание конгресса открылось докладом члена правления Альянса химиотерапевтов, микробиологов и клинических фармакологов Российской Федерации **Игоря Гучева** «Мифы и реальность в ведении больных с COVID-19».

Излагая суть темы, Гучев, в частности, остановился на исследованиях эффективности препаратов для борьбы с COVID-19. Дан-



ные, полученные в исследовании «Solidarity», включая исследование «Discovery» во Франции и недавно объявленные результаты исследования «Recovery» в Соединенном Королевстве, указывают, по его словам, на то, что применение гидроксихлорохина не приводит к сокращению смертности среди пациентов с COVID-19 по сравнению со стандартом оказания помощи. «Наконец, гидроксихлорохин может подавлять иммунную реакцию на вирус», – заключает Гучев.

Доктор также сравнивает клинические рекомендации по лечению COVID-19 в Республике Казахстан и в Российской Федерации по применению иммунной плазмы для лечения коронавируса.

«Дексаметазон должен обязательно назначаться по показаниям. Гепарины также должны назначаться

госпитализированным пациентам. Препараты, находящиеся на стадии клинических испытаний, назначаться не должны», – считает Гучев.

Продолжила пленарное заседание конгресса д.м.н., зав. кафедрой кардиологии КазМУНО **Гульнора Джунусбекова** с выступлением на тему «45 лет на страже сердца: старый надужный друг в лечении артериальной гипертонии (АГ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН)». Классикой лечения АГ она считает Каптоприл – АПФ-ингибитор, который тормозит действие ферментов, регулирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему плазмы. Точнее, Каптоприл – самый используемый в Казахстане препарат для лечения артериальной гипертонии, добавляет доктор. «Лечение артериальной гипертонии очень важно для Казах-

стана. Треть всех вызовов скорой помощи приходится на больных с АГ. Российские рекомендации по лечению также начинаются с указания Каптоприла», – обосновывает свое мнение кардиолог.

Пациенты с артериальной гипертензией, с сахарным диабетом для лечения COVID-19 – это группа риска. Чаще у них бывают тяжелое течение COVID-19. Но сердечно-сосудистую терапию нужно продолжать, она снижает смертность от COVID-19, считает Джунусбекова.

Следующий доклад «Нарушение микробиоты кишечника и их коррекция» представила д.м.н., декан факультета интернатуры и резидентуры Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова **Зульфия Жанкалова**.

- Для коррекции микробиоты кишечника доктор рекомендует Бактистатин – препарат, регулирующий равновесие кишечной микрофлоры, пробиотик. Это – природный сорбент, избирательно сорбирует и выводит токсины и аллергены, действует сразу, не вступая при этом во взаимодействие с витаминами, аминокислотами, белками и другими полезными веществами, уменьшает различные виды интоксикации и нормализует перистальтику кишечника, уменьшает вздутие и спазмы.

- «Бактистатин применяется в комплексной терапии, восстанавливает собственную микрофлору кишечника, нормализует перистальтику – уменьшает вздутие и спазмы, улучшает функциональное состояние желудочно-кишечного тракта и экономит бюджет пациента», – говорит Жанкалова.

Доклад на тему «Недооцененные риски и упущенные возможности у пациентов с артериальной гипертензией: оптимальные подходы к решению проблемы в 2020 году» представил д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и терапии РМАНПО (Москва) **Сергей Гиляревский**. После приведения данных нескольких международных



исследований он приходит к выводу, что компоненты препарата Гидрохлоротиазид + Лозартан снижают уровень артериального давления (АД) в большей степени, чем каждый из компонентов в отдельности, дополняя друг друга. По его словам, вследствие диуретического эффекта гидрохлоротиазид повышает активность ренина плазмы крови (АРП), стимулирует секрецию альдостерона, увеличивает концентрацию ангиотензина II и снижает содержание калия в сыворотке крови. Прием лозартана блокирует все физиологические эффекты ангиотензина II, может способствовать снижению потери калия, связанной с приемом диуретика. Комбинация лозартана и гидрохлоротиазида способствует уменьшению выраженности гиперурикемии, вызванной диуретиком.

«Нет такого диуретика, который не приводил бы к небольшому повышению уровня мочевой кислоты. Использование низкой дозы – 12,5 мг Гидрохлоротиазида приводило к более низкому повышению уровня мочевой кислоты. На мой взгляд, это важные данные, которые объясняют, почему гидрохлортиазид на сегодня используется гораздо чаще, чем хлорталидон и индапамид», – говорит Гиляревский.

В зале № 3 конгресса в это время представил свое выступление «Инфекции верхних дыхательных путей: алгоритмы диагностики и лечения» д.м.н., профессор Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова **Нина Мирош-**

ниченко.

Изложив основную часть своего выступления, Мирошниченко переходит к методам лечения. «Вирус лечим противовирусными препаратами, – говорит она. – Бактериальные осложнения лечим адекватными системными антибиотиками». Как лучше вводить антибиотики? – задается она вопросом. «Понятно, что в стационаре мы будем вводить парентерально: внутримышечно, внутривенно, капельно. В амбулаторных условиях нет большого смысла вводить антибиотики парентерально, хотя пациентам нравится, когда им делают уколы, они считают, что их лечат», – говорит Мирошниченко. Она представила слайд, на котором отражены предпочтения врачей к лекарственным формам антибиотиков в Казахстане: 61 % врачей отдает предпочтение традиционным формам антибактериальных препаратов (АБП). В натуральном выражении инъекционные формы АБП продаются в два раза больше, чем пероральные формы. При учете на курс терапии пероральные и инъекционные АБП почти в равной степени отпускаются из аптек.

Рассказывая о ведении пациентов с инфекцией верхних дыхательных путей (ВДП), она поясняет, что парентеральное введение антибиотиков не имеет преимуществ перед пероральным. Парентерально антибиотики необходимо вводить при предполагаемой низкой комплаентности пациента, при пероральном приеме – при отказе от госпитализации или невозможности провести

госпитализацию. Первичная оценка эффективности терапии проводится через 48-72 часа от начала лечения. При отсутствии улучшения – коррекция терапии или решение вопроса о госпитализации, при положительной динамике – продолжение приема пероральных препаратов или перевод на них с парантеральной формы.

Системные антибиотики назначаются только при бактериальных процессах, парантеральное введение антибиотиков не имеет преимуществ перед пероральным, парантерально антибиотики необходимо вводить при низкой комплаентности пациента, при пероральном приеме, при отказе от госпитализации или невозможности провести госпитализацию с последующим ранним переводом на пероральные препараты, подводит итоги по теме Мирошниченко.

Она приводит показания к назначению парантеральных цефалоспоринов III поколения: тяжелые внебольничные и нозокомальные инфекции дыхательных путей, мочевыводящих путей, кожи и мягких тканей, костей, суставов, интраабдоминальные инфекции, инфекции органов малого таза, генерализованный сальмонеллез, менингит, сепсис.

Широкий антибактериальный спектр цефалоспоринов II поколения позволяет, по данным Мирошниченко, покрывать потребности цефалоспоринов I и III поколения.

В зале № 2 конгресса выступила д.м.н., профессор центра гастроэнтерологии и гепатологии Санкт-Петербургского гос. университета **Людмила Пальгова** с докладом «Оригинальное лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ)».

Врачи сейчас, по ее словам, ищут какие-то другие возможности альгинатов, и последние открытые исследования могут поддержать ряд пациентов, которые нуждаются в помощи.

«Альгинат уникален. Нефармакологический механизм действия позволяет ему формировать рафт внутри желудка, который препятствует

выбросу желудочного содержимого в пищевод. Препарат обладает быстрым эффектом, который можно рассматривать в качестве дополнительного критерия диагностики ГЭРБ, это – альгинатный тест».

Монотерапия альгинатами является, по ее мнению, предпочтительным вариантом терапии легких симптомов ГЭРБ. У пациентов с тяжелыми или рецидивирующими симптомами ГЭРБ при неэффективности ИПП альгинаты можно использовать в комбинации с ИПП для облегчения симптомов и снижения частоты эпизодов рефлюкса. На фоне применения альгинатов повышается эффективность лечения ГЭРБ с преобладанием регургитации.

«Альгинаты успешно используются в лечении внепищеводных проявлений ГЭРБ. Их можно применять в качестве длительной терапии и терапии по требованию после отмены ИПП. При симптомах изжоги у беременных и кормящих женщин альгинаты можно использовать в качестве терапии первой линии без риска для плода», – заключает Пальгова.

В зале № 1 доклад на тему «Современные подходы в профилактике сердечно-сосудистых осложнений с использованием антиагрегантов» представила д.м.н., профессор кафедры общей терапии ФФГБУ ВО Российского национального исследовательского мед. университета им. Н.И. Пирогова **Алла Хадзегова**.

Изложив основную часть доклада, Хадзегова рассматривает рекомендации Американской ассоциации кардиологов и сердца 2019 года по применению ацетилсалициловой кислоты.

«Для первичной профилактики при сердечно-сосудистых заболеваниях для пациентов от 40 до 70 лет рекомендации отсутствуют в связи с недостатком доказательств. Соотношения риска и пользы не могут быть определены», – говорит Хадзегова.

Для пациентов 40-70 лет с десятилетним риском ССЗ и высоким риском SCORE > 5 % рекомендуется, по ее данным, ацетилсалициловая

кислота 75-100 мг в сутки класс II B, уровень A, при условии низкого риска желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) с наличием отягощающих факторов.

«Для пациентов старше 70 лет не показано назначение ацетилсалициловой кислоты, для пациентов любого возраста не показано назначение ацетилсалициловой кислоты при условии высокого риска ЖКК», – добавляет Хадзегова.

Между тем, в зале № 3 началось выступление на тему «ОРВИ и COVID-19: простые решения сложных проблем» д.м.н., главного пульмонолога МО РФ **Андрея Зайцева**.

Сначала доктор исследует и сравнивает симптоматику этих заболеваний. Затем он переходит к ключевым моментам COVID-19 и рекомендует коллегам анализировать клинические сценарии на основании появляющихся клинических, морфологических, лабораторных данных, формулировать правильный диагноз в соответствии с современными представлениями о патогенезе заболевания.

«Термин «пневмония» заставляет врачей ошибочно назначать антимикробную терапию при отсутствии объективных признаков присоединения бактериальной инфекции. Напротив, такие термины, как «вирусное поражение легких», «пневмонит» или «интерстициопатия» сподвигнут практического врача к правильной оценке ситуации, в том числе к назначению при наличии показаний противовоспалительной терапии», – отмечает Зайцев.

Анализируя эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19, он приходит к выводу, что «если мы будем говорить в данном ключе: пневмонит, интерстициопатия, то конечно, возникает возможность более широкого привлечения в практику ведения пациентов с COVID-19 системных глюкокортикостероидов (ГКС). Наш опыт показывает, что их своевременное использование позволяет остановить процесс, удержать пациента на самом главном этапе – когда достаточным уровнем респираторной



Базарбекова Римма Базарбековна
д.м.н., проф., зав. кафедрой
эндокринологии КазМУНО (Алматы, Казахстан)



Мукатова Ирина Юрьевна
д.м.н., проф., НАО «ММА», председатель ОО
«Ассоциация специалистов респираторной
медицины» (Нур-Султан, Казахстан)



Анатомия и клиника люмбоишалгии

- ♦ В дебюте дискогенного ишиаса усиления боли связано с накоплением жидкости пролаборованным фрагментом диска (феномен «2-го дня»)
- ♦ Ткань пульпозного ядра может всасывать больше жидкости, чем фиброзное кольцо (там больше протеогликанов)
- ♦ Через 4-6 недель, после пролабирование фрагменты диска, начинают терять воду



Орос Михаил Михайлович
д.м.н., проф., зав. каф. неврологии,
неврохирургии и психиатрии «УжГУ»
(Ужгород, Украина)



Голик Владимир Анатольевич
д.м.н., зав. кафедрой неврологии,
неврохирургии и психиатрии ГБОУ ВПО
Самарского государственного
университета (Самара, Россия)



Захаров Денис Валерьевич
д.м.н., зав. отд. реабилитации
позвоночника, травматологии, ортопедии ГИИ
им. В.М. Бехтерева
(Санкт-Петербург, Россия)



Искаков Бауржан Самкивич

Райсова Айгуль муратовна



мическая
о жизни,
я причиной

евания.
рической
деня

кое
6 людей в

не опубликован 101. 2020

поддержки является оксигенотерапия с потоком 5-10 л/мин на фоне применения ГКС, нормализуется температура тела, снижается уровень СРБ (С-реактивного белка), улучшаются показатели газообмена», – говорит Зайцев.

Также он рекомендует коллегам практические алгоритмы:

- всем пациентам с поражением легких рекомендовано назначение низкомолекулярных гепаринов;
- противовоспалительная иммуносупрессивная терапия при наличии показаний: прогрессирующая дыхательная недостаточность, длительная лихорадка, рост уровня СРБ, ферритина, D-димера, массивное поражение легких по данным КТ – системные ГКС: Метилпреднизолон, Дексаметазон, при неэффективности – тоцилизумаб, сарилумаб;
- респираторная поддержка, prone позиция;
- антимикробная терапия при развитии нозокомиальной пневмонии;
- симптоматическая терапия.

Во второй день конгресса, 10 сентября, в зале № 3 выступила д.м.н., зав. кафедрой педиатрии Гомельского медуниверситета **Алла Зарянкина** с докладом «Ведение пациентов с аллергопатологией и дисбиозом в реалиях пандемии COVID-19».

Атопический дерматит (АтД) – одно из самых распространенных, по словам Зарянкиной, аллергических заболеваний у детей и вызывает интерес у специалистов разного профиля: педиатров, аллергологов, дерматологов. «АтД встречается во всех странах, у лиц обоего пола и в разных группах. К настоящему времени распространенность АтД в Европе составила 16 %, в США – 17 %, в Японии – 24 %, в России 30-35 %, что отражает неуклонный рост частоты выявления АтД в течение последних трех десятилетий», – утверждает Зарянкина.

В последние годы, по ее данным, выявлено участие витамина D (холекальциферол) в формировании кожного барьера посредством усиления продукции филагтрина

и увеличения пролиферации кератиноцитов при АтД. Установлено важнейшее значение витамина D в активации функционального состояния Т-лимфоцитов и ускорения их пролиферации и дифференцировки. Выявлена прямая зависимость между величиной дефицита витамина D и тяжестью лечения АтД. Полагают также, что высокая распространенность АтД в последние годы может быть следствием недостаточности витамина D и низкого солнечного облучения, обусловленных изменением образа жизни и рациона питания.

«Существенный риск развития атопического дерматита создают нарушение экологии, среды обитания и микроокружение ребенка, которые усиливаются современными стандартами жизни», – говорит Зарянкина.

Диагностика:

- диагноз основывается преимущественно на клинических данных, так как объективных диагностических тестов, позволяющих подтвердить диагноз АтД, пока не существует;
- обследование включает тщательный сбор анамнеза, оценку распространенности и тяжести кожного процесса (в Беларуси широкое распространение получила шкала SCORED), а также аллергологические исследования.

В заключение доктор рекомендует коллегам свою книгу «Обоснование необходимости корректировки фармакотерапии рецидивирующих обструктивных бронхитов, протекающих на фоне пищевой аллергии у детей раннего возраста».

В зале № 1 конгресса начинается выступление на тему «Болевые формы полинейропатий» д.м.н., профессора кафедры нервных болезней 1-го Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова **Андрея Данилова**, после обсуждения которого состоялась выдача врачам сертификатов.

Отметим также, что в рамках конгресса прошла научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной неврологии, ней-

рохирургии и нейрофизиологии», посвященная 90-летию Казахского Национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова.

Безусловно, в рамках XIII Международного конгресса «Человек и Лекарство – Казахстан» прошло много интересных выступлений, среди них: «Современные аспекты ведения беременности у пациентов с ВЗК» д.м.н., члена экспертного совета Российской ассоциации по изучению воспалительных заболеваний кишечника и Европейской организации по изучению язвенного колита и болезни Крона, сотрудника клиники акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева Юлии Успенской; «Золотые правила рациональной терапии дорсопатий» д.м.н., профессора кафедры и клиники нервных болезней им. Аствацатурова, вице-президента Евразийской ассоциации неврологов Сергея Живолупова; «Скелетно-мышечные боли в шее. Диагностический алгоритм и терапевтические стратегии» зав. отделением реабилитации психоневрологических больных национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии (Санкт-Петербург) Дениса Захарова; «Оптимизация профилактики кардиоэмболического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий» д.м.н., профессора кафедры неврологии медуниверситета Семей Талгата Хайбуллина; «Церебральный венозный коллагеноз как фактор риска развития когнитивных нарушений» профессора кафедры неврологии и нейрохирургии ИПО ФБГОУ ВО ИвГМА Елены Дьяконовой; «История мадемуазель М. как пример течения и лечения люмбоишиалгии» д.м.н., зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и психиатрии Ужгородского Национального университета Михаила Ороса и другие. Однако рассказать о всех в рамках обзорной статьи невозможно.

Министерство здравоохранения РК оказало официальную и информационную поддержку конгрессу, включив его в план научно-практических конференций министерства на 2020 год. ■

Валентина Владимировская

Резолюция по итогам Совета Экспертов с международным участием «Вопросы антикоагулянтной терапии в реальной клинической практике», состоявшегося 26 июня 2020 г.

Г.А. Джунусбекова¹, Г.К. Жусупова², М.К. Тундыбаева¹, С.А. Абзалиева³, Р.К. Кабыкенова⁴, А.С. Кудайбергенова⁵, З.Б. Ахметжанова⁶, Г.Д. Абильмажинова⁷, Т.М. Ойларова⁸, Г.Ш. Алипова⁹, И.В. Гусева¹⁰, А.Т. Абенова¹¹, Н.А. Полторанина¹², Н.К. Базарова¹³, Г.И. Оразбай¹⁴, Э.Г. Суеуйгазиева¹⁵, И.В. Жиров¹⁶

¹Казахский Государственный университет непрерывного образования, г. Алматы

²АО «Медицинский университет Астана», г. Нур-Султан

³Высшая школа медицины факультета медицины и здравоохранения КазНУ им. Аль-Фараби, г. Алматы

⁴Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы

⁵МЦ «Health City», Лига неврологов, г. Алматы

⁶Республиканский координационный центр по проблемам инсульта, г. Нур-Султан

⁷Павлодарский филиал Государственного медицинского университета города Семей, г. Павлодар

⁸«Городская поликлиника № 10», г. Нур-Султан

⁹Городской кардиологический центр, г. Шымкент

¹⁰ЭКГМУ им. М. Оспанова, г. Актобе

¹¹Городской кардиологический центр, г. Алматы

¹²«Восточно-Казахстанская Областная больница», г. Усть-Каменогорск

¹³«Областной кардиохирургический центр», г. Караганда

¹⁴Областная клиническая больница, г. Кызылорда

¹⁵Областной Кардиологический центр, г. Уральск

¹⁶ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, г. Москва

26 июня 2020 г. состоялось виртуальное заседание ведущих экспертов в кардиологии и неврологии Республики Казахстан с международным участием в применении антикоагулянтной терапии при сердечно-сосудистых заболеваниях в реальной клинической практике.

Заседание открыла председатель совета экспертов, профессор, д.м.н. М.К. Тундыбаева о ситуации по сердечно-сосудистым заболеваниям. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности среди населения. Ежегодно от ССЗ умирают 17,9 млн человек, что составляет 31 % от общей смертности в мире. По прогнозам, к 2030 г. это число увеличится до 23,6 млн. Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной формой сердечной аритмии. ФП увеличивает риск и ухудшает исход эмболических инсультов, вплоть до смерти. 10 лет назад рандомизированное исследование RE-LY

продемонстрировало, что прямой оральным антикоагулянт как минимум не уступает варфарину в отношении показателя эффективности и характеризуется более высокой степенью безопасности при применении с целью профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. Результаты исследования RE-LY положили начало формированию новых практических подходов к профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. Началась новая эра антикоагулянтной терапии. Венозные тромбоемболические события также имеют важное место в применении антикоагулянтной терапии, так как количество больных ВТЭО растет с каждым годом. В связи с этим антикоагулянтная

терапия в реальной клинической практике имеет важное значение, так как в настоящее время уделяется большое внимание персонифицированному подходу к каждому конкретному больному.

С докладом «Персонифицированный подход к диагностике и лечению фибрилляции предсердий в практике врача-кардиолога» выступил профессор, д.м.н. И.В. Жиров. Фибрилляция предсердий является наиболее актуальной проблемой современной кардиологии, так как большинство пациентов с ФП, нуждающихся в лечении, – лица пожилого возраста. От 8 до 10 % людей старше 80 лет страдают ФП. Средний возраст больного ФП составляет 75 лет, а 70 % пациентов с ФП – от 65 до 85 лет, но надо от-

SC-KZ-00223

метить, что ФП в настоящее время характерна для лиц более молодого возраста, в связи с этим очевидно, что выбор антикоагулянта, в т.ч. персонифицированный выбор – актуальная проблема, которую практикующие врачи решают ежедневно. Стратегия ведения пациентов с ФП основывается на трех основополагающих принципах контроля ритма, контроля частоты сердечно-сосудистых сокращений и профилактики тромбоэмболий. Фибрилляция предсердий (ФП) примерно в 5 раз увеличивает риск инсульта, который у пациентов с ФП характеризуется более тяжелым течением, чаще рецидивирует и приводит к смерти. Для профилактики инсульта и системных тромбоэмболий большинство пациентов с ФП нуждаются в пожизненной тромбопрофилактике, в связи с этим подходы к антикоагулянтной терапии в настоящее время являются наиболее важными и основными, так как только антикоагулянтная терапия приводит к улучшению клинических исходов. Преимущества ПОАК в сравнении с антагонистами витамина К очевидны и предпочтительны: простота в применении, отсутствие необходимости лабораторного контроля антикоагулянтной активности (в большинстве случаев), более высокая или сопоставимая эффективность по предупреждению инсультов и системных эмболий и большая безопасность вследствие меньшей частоты внутричерепных кровоизлияний. Наряду с общностью, ПОАК имеют и различия, касающиеся химического состава, кратности применения, фармакокинетики препаратов, путей их метаболизма, точек приложения, эффективности и безопасности. Следует подчеркнуть, что эффективность и безопасность НОАК у больных с ФП с высоким фактором риска инсульта и системных эмболий (2 и более баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc у мужчин и 3 и более баллов у женщин) терапия антикоагулянтами (НОАК или АВК), несомненно, показана больным с неклапанной ФП (класс IA), также назначение антикоагулянтов

должно рассматриваться у мужчин с риском 1 балл и у женщин с риском 2 балла с учетом предполагаемого снижения риска инсульта, риска кровотечений и предпочтений пациента (класс IIa, уровень доказанности B) и исследована в РКИ только для дабигатрана этексилата и апиксабана. Дабигатрана этексилат – прямой антагонист тромбина – первый ПОАК, созданный и одобренный для предупреждения инсульта и системных эмболий при неклапанной ФП. Согласно рекомендациям АССР «Антитромботической терапии при фибрилляции предсердий» 2018 года, единственным препаратом, который по показателям эффективности превзошел варфарин, является дабигатран и рекомендуется пациентам с высоким риском ишемического инсульта по 150 мг 2 раза в сутки.

Дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. снизил риск ишемического инсульта на 24 %, а сердечно-сосудистой смертности – на 15 %, что было показано в РКИ RE-LY. Данный эффект дабигатрана продемонстрирован в исследовании RE-LY как в общей популяции больных с ФП и факторами риска инсульта, так и в подгруппе пациентов с ФП и инсультом/транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе. При этом, дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. в сравнении с варфарином характеризовался меньшим риском всех кровотечений, внутричерепных кровотечений, геморрагических инсультов и кровотечений, угрожающих жизни. На фоне применения этой дозы дабигатрана риск больших кровотечений был сопоставим с частотой этих осложнений на фоне лечения варфарином.

Дабигатрана этексилат в дозе 110 мг 2 раза/сут. сравним по эффективности с варфарином – частота развития первичной конечной точки эффективности достоверно не различалась (ОР 0,91; $p = 0,34$). Однако терапия дабигатрана этексилатом в этой дозе была более безопасна, чем лечение варфарином, так как частота больших кровотечений была существенно ниже у

больных, получавших дабигатран в дозе 110 мг 2 раза/сут. – 2,71 % и 3,6 % в год, соответственно (ОР 0,8; $p = 0,003$).

Сравнение рисков больших кровотечений у пациентов с ФП, получающих стандартные дозы ПОАК, было отражено в исследовании Lip et al; 2016 в реальной клинической практике (Truven MarketScan[®] Commercial & Medicare supplemental US claims database), где был продемонстрирован значительно низкий риск развития больших кровотечений при применении апиксабана (5 мг 2 раза в сутки) и дабигатрана (150 мг 2 раза в сутки) по сравнению с ривароксабаном.

На сегодняшний день катетерная абляция (КА) фибрилляции предсердий (ФП) является наиболее распространенной процедурой катетерного лечения аритмий и широко применяется в большинстве крупных стационаров. Эффективность и безопасность КА ФП в сравнении с медикаментозной антиаритмической терапией была изучена в ряде крупных рандомизированных клинических исследований (РКИ) (STOP-AF, MANTRA-PAF, RAAFT-2, SABANA, CASTLE-AF).

Благоприятный профиль безопасности дабигатрана был продемонстрирован в одном из первых крупных рандомизированных исследований RE-CIRCUIT, где изучалось выполнение катетерной абляции фибрилляции предсердий у пациентов, получающих непрерывную антикоагулянтную терапию дабигатраном 150 мг 2 раза в сутки в сравнении с варфарином. Более 600 пациентов, которые были включены в это исследование, начинали получать дабигатран или варфарин за 4-8 недель до операции и продолжали лечение в течение 8 недель после нее. Было продемонстрировано, что в группе дабигатрана была достоверно ниже частота больших кровотечений, которые возникли только у 1,6 % пациентов в сравнении с варфарином – 6,9 % в группе варфарина ($P < 0,001$), частота кровотечений ниже в 5 раз.

Применение дабигатрана в составе двойной антитромботической терапии позволило снизить частоту больших кровотечений в сравнении с тройной антитромботической терапией с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших стентирование коронарных артерий в исследовании RE-DUAL PCI на 48 % реже при использовании дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза/сут. и на 28 % реже при применении дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза/сут. Комбинированная конечная точка, включающая случаи смерти, инфаркта миокарда, инсульта, системной эмболии и внеплановой реваскуляризации была сопоставима с группой варфарина.

Также хотелось бы отметить, что на фоне длительной терапии НОАК возможны ситуации, требующие немедленного прекращения антикоагулянтного эффекта препаратов: необходимость экстренных хирургических вмешательств, инвазивных процедур, тромболизиса, неконтролируемые или угрожающие жизни кровотечения (травмы). Совокупная частота таких событий по некоторым данным может достигать 3,5 % в год.

Все эти клинические ситуации создают предпосылки для экстренного прекращения действия антикоагулянта, так как в экстренной ситуации промедление, длящееся даже несколько часов, может закончиться фатально для больного. В связи с этим наличие специфического антагониста дабигатрана – идаруцизумаб, введение которого позволяет нейтрализовать антикоагулянтный эффект, имеет важное значение в выборе терапии.

Таким образом, наличие дабигатрана этексилат в арсенале практического врача кардиолога обеспечивает его уверенность в выборе препарата своим профилем безопасности, эффективности, приемлемости лечения пациентов с ФП, а также наличием агента обратного действия идаруцизумаба.

В ходе обсуждения были рассмотрены следующие вопросы:

Возможность проведения кардиоверсии у пациента, получающего дабигатран: кардиоверсия проводится у пациентов, принимающих дабигатран. В нашем центре пациенты принимают дабигатран как минимум за три недели до проведения кардиоверсии, в день проведения кардиоверсии и после принимают как минимум четыре недели. В случае если у пациента по шкале CHA₂DS₂-VASc отмечается высокий риск инсульта, то прием ПОАК должен рассматриваться длительное время.

Как часто нужно контролировать клиренс креатинина на фоне применения дабигатрана, что необходимо предпринять в случае снижения Кл/Кр? Вопрос неоднозначный, если пациент находится на «Д» учете с какой-либо сердечно-сосудистой патологией, биохимические анализы крови проводятся 2 раза в год, в том числе перед началом приема дабигатрана, через 2 недели, через месяц, через 3 недели и затем каждые полгода на фоне приема дабигатрана. Это оптимальная, стандартная схема определения клиренса креатина. Что нужно делать в случае снижения клиренса креатинина: у пациента с сердечно-сосудистой патологией снижение клиренса креатинина на фоне прогрессирования сердечно-сосудистой патологии является естественным процессом, что касается дабигатрана, то он рекомендуется пациентам с СКФ более 30 мл/мин, если СКФ ниже 30 мл/мин дабигатран рекомендуется отменить, если пациент старше 80 лет и у него отмечается риск развития геморрагических осложнений, то необходимо снизить дозировку дабигатрана до 110 мг 2 раза в сутки.

Должен ли пациент после проведения РЧА, продолжать прием ПОАК? В регистре «GARFIELD» с более чем 120 000 пациентов с ФП было показано, что от формы ФП частота эмболических осложнений не зависит. Вне зависимости от формы пациенту определяют по шкале CHA₂DS₂-VASc риск развития инсульта, даже в случае проведения РЧА, если риск развития

высокий, пациент в любом случае должен получать ПОАК.

Не менее важный и актуальный вопрос в настоящее время, применение антикоагулянтной терапии при COVID-19. Применение дабигатрана у пациентов с ФП на фоне развившейся инфекции COVID-19. Согласно протоколу ведения пациентов с COVID-19, в случае установления данного диагноза, начиная со среднетяжелого течения, практически всем пациентам с симптомами COVID-19 должна проводиться профилактика тромбоэмболических осложнений в обязательном порядке по имеющимся временным рекомендациям МЗ РФ с применением как минимум профилактических доз. Американские коллеги строго рекомендуют назначать НМГ или НФГ, даже в случае развития COVID-19 без сопутствующей патологии, если у пациента отмечается высокая температура 38,5, КТ 2 и выше, назначается профилактическая доза гепарина. Промежуточная и лечебная доза назначается после проведения консилиума, строго по показаниям. Европейские коллеги рекомендуют профилактические и промежуточные дозы гепарина. Следовательно, в острый период COVID-19 пациенты принимают парентеральные антикоагулянты. На ПОАК можно перейти после стабилизации состояния.

Председатель экспертного совета М.К. Тундыбаева вынесла на повестку дня не менее важный вопрос лечения тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), венозных тромбоэмболических осложнений в практике врача. С докладом выступила Г.А. Джунусбекова, д.м.н., профессор, Президент Общества специалистов по артериальной гипертензии и кардиоваскулярной профилактике, заведующая кафедрой кардиологии КАЗМУНО.

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), объединяющие тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоз эмболию легочной артерии (ТЭЛА), являются распространенной патологией с ежегодной частотой возникновения в общей

популяции 1-2 случая на 1 тыс. человек. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в лечении и профилактике данной патологии, заболеваемость ВТЭО не только не снижается, но и неуклонно возрастает – более 50 % клинически выраженных случаев ТГВ нижних конечностей и ТЭЛА и до 80 % смертей от ТЭЛА у нехирургических больных. Ежегодно ЛЭ развивается от 39 до 115 на 100 тыс. населения, а ТГВ – 53-162 на 100 тыс. населения. Заболеваемость ВТЭ почти в 8 раз выше у лиц в возрасте ≥ 80 лет, чем в 50 лет. Для оценки риска развития ТГВ используется шкала WELLS. Шкала PADUA служит прогностическим инструментом, для выявления у нехирургических больных в условиях стационара риска тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоза легочной артерии (ТЭЛА), а также более простая шкала “IMPROVE” для лиц более пожилого возраста. В обновленных рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC) совместно с Европейским Респираторным Обществом (ERS) по ведению пациентов с ТЭЛА 2019 г. было дано определение гемодинамической нестабильности при острой легочной эмболии высокого риска: остановка сердца, обструктивный шок, постоянная гипотензия. В них также было отмечено, что при благополучном исходе через 5 лет погибает 10-15 больных, перенесших ТЭЛА. Диагностический алгоритм при подозрении на ТЭЛА с нестабильной гемодинамикой, согласно новым рекомендациям, включает в себя проведение срочной ТЭХОКГ у постели больного, в случае дисфункции правого желудочка проведение КТ ангиографии. При подозрении на ТЭЛА со стабильной гемодинамикой необходимо провести клиническую оценку вероятности ТЭЛА: в зависимости от низкой или высокой вероятности развития ТЭЛА, определение D-димера и проведение КТ ангиографии с подтверждением ТЭЛА и назначение антикоагулянтной терапии. Определение тяжести течения ТЭЛА для определения риска ранней смерти:

высокого, промежуточного и низкого, а также дисфункции правого желудочка, определения сердечно-тропонина.

Антикоагулянты считаются основными препаратами для лечения ВТЭО. Согласно последним рекомендациям скорректированная по риску стратегия лечения острой ТЭЛА: рекомендации по ведению пациентов с ТЭЛА высокого риска в острую фазу – рекомендуется начинать без промедления антикоагулянтную терапию с болюсным введением НФГ, дозированного по весу пациента, у пациентов с ТЭЛА высокого риска. Реперфузия, поддержка гемодинамики, антикоагулянты парентерально, затем НОАК в усиленной дозе и в последующем в поддерживающей дозе. Рекомендации по ведению пациентов с тромбозом промежуточного и низкого риска в острую фазу: инициация антикоагулянтной терапии. У пациентов с ТЭЛА высокого и промежуточного риска антикоагулянтную терапию рекомендуется начинать без промедления в процессе обследования. При начале парентеральной антикоагулянтной терапии рекомендуется предпочтительно НМГ или фондапаринукс над НФГ у большинства пациентов, затем НОАК в усиленной дозе с последующим переходом на поддерживающую дозу. Таким образом, по современным представлениям, стандартная терапия ВТЭО предусматривает короткий (5 дней) курс парентеральных антикоагулянтов с последующим пероральным приемом антикоагулянтов. Как известно длительная терапия варфарином сопряжена с рядом сложностей, в связи с этим назначение ПОАК представляется актуальным.

Дабигатран является хорошо изученным препаратом и на сегодняшний день обладает наибольшей доказательной базой среди новых пероральных антикоагулянтов. Ранее выполненные исследования продемонстрировали его эффективность и безопасность для профилактики ВТЭО после ортопедических операций и инсульта у

больных с фибрилляцией предсердий (ФП).

Эффективность и безопасность дабигатрана при лечении острой ТЭЛА была изучена в двух параллельных исследованиях RE-COVER и RE-COVER II. Дабигатран (150 мг x 2 раза в сутки) и препарат сравнения варфарин (МНО 2,0-3,0) назначались после инициальной кратковременной парентеральной антикоагулянтной терапии. Первичной комбинированной конечной точкой был рецидив ВТЭО через 6 месяцев терапии или смерть пациента.

В обоих исследованиях Дабигатран продемонстрировал схожий с хорошо контролируемым приемом варфарина эффект по профилактике рецидивирующих ВТЭО и летальной ТЭЛА. Выраженность геморрагического синдрома на фоне приема дабигатрана оказалась ниже, зарегистрировано достоверное снижение риска тяжелых и клинически значимых кровотечений, а также любых кровотечений на фоне дабигатрана. В объединенном анализе исследований RE-COVER/RECOVER II дабигатран показал достоверно низкий риск кровотечений при сравнимой с варфарином эффективности. Исследования RE-MEDY и RE-SONATE были посвящены вторичной профилактике ВТЭО. По результатам исследований RE-MEDY и RE-SONATE был сделан обоснованный вывод о том, что дабигатран этексилат эффективен и безопасен при длительной вторичной профилактике ВТЭО, демонстрируя значимо меньший риск геморрагических осложнений в сравнении с варфарином и несколько более высокий – в сравнении с плацебо.

Антикоагулянтная терапия в течении трёх месяцев рекомендуется у всех пациентов с ТЭЛА (IA), отмена антикоагулянтной терапии рекомендуется вследствие возникновения транзиторных/обратимых факторов риска (IB). Пациенты, которым рекомендуется продолжение антикоагулянтной терапии спустя 3 месяца. Пероральная антикоагулянтная терапия рекомендуется на

неопределенный срок пациентам с рецидивом ВТЭ (хотя бы с одним предшествующим эпизодом ТЭЛА и отсутствием идентифицированных ФР (ИБ).

В настоящих условиях пандемии COVID-19 у пациентов с тяжелым повреждением легких, вызванным COVID-19, часто наблюдается коагулопатия, что, вероятно, связано с тяжелым воспалением. В настоящее время накопленный опыт показывает, что врачи, лечащие пациентов с COVID-19, сталкиваются с новыми и неожиданными проблемами. Одной из них является правильная профилактика и диагностика венозной тромбоземболии. В связи с этим существуют предположения о том, что применение антикоагулянтов в стационаре снижает смертность у пациентов с COVID-19, что требует конечно же более подробного изучения.

В ходе обсуждения были рассмотрены следующие вопросы:

1. Одним из осложнений COVID-19 является развитие коагулопатии с возникновением тромбозов в крупных и мелких сосудах (причем не только в венах и легочных артериях, но и в сердце, сосудах головного мозга, почек, печени) и возможным формированием ДВС.
2. Тромбозы на различных уровнях, в том числе в МЦР, приводят к поражениям многих органов и развитию полиорганной недостаточности.
3. Рекомендуется мониторировать состояние системы гемостаза у всех госпитализированных пациентов с COVID-19 с целью профилактики тромботических осложнений и назначения антикоагулянтов, согласно протоколу ведения пациентов с COVID-19.
4. При развитии тромботических осложнений проводят лечение согласно клиническим рекомендациям (ТЭЛА, системные тромбозы и эмболии, синдром ДВС).

5. Антитромботическая терапия у больных COVID-19 после выписки из стационара: кандидатами для продленного (до 45 дней) применения профилактических доз АК после выписки из стационара в отсутствие противопоказаний являются больные:

- а) с сохраняющимся одним из ФР ТГВ/ТЭЛА (ограниченная подвижность, ВТЭО в анамнезе, активное злокачественное новообразование, тяжелая СН, ожирение);
 - б) с сохранением повышенного уровня D-димера, как минимум в 2 раза превышающего верхнюю границу нормы, к моменту выписки.
6. После возникновения ТГВ/ТЭЛА у больных COVID-19 следует продолжать использовать лечебные дозы антикоагулянтов в течение 3-6 мес (в отсутствие противопоказаний рекомендуется предпочесть ПОАК).

7. Пациенты с другими показаниями к длительной антикоагулянтной терапии (ФП, механические протезы клапанов сердца, другие артериальные тромботические/тромбоземболические осложнения) после выписки из стационара должны продолжать прием антикоагулянтов в рекомендованных ранее дозах.

Выступление З.Б. Ахметжановой, главного специалиста Республиканского координационного центра по проблемам инсульта г. Нур-Султан, было посвящено вопросам вторичной профилактики инсульта. Как не допустить катастрофу, которая может развиваться в результате повторного инсульта. Общая заболеваемость населения Республики Казахстан за последние 20 лет выросла почти в 3 раза, начиная в среднем от 6000 случаев в год до 16 000, согласно официальным данным из статистических сборников МЗ РК (1998-2017 гг). Это связано с улучшением диагностики заболевания, но в то же

время это связано с ростом числа больных с цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ) артериальной гипертензией, ИБС и ОКС. Одним из основных факторов развития инсульта, конечно же является АГ, которая может привести к развитию инсультов в 45 % случаев, согласно данным ВОЗ, и в 15 % случаев – к развитию инфаркта миокарда. С 2007 года в Казахстане была внедрена программа развития кардиологической и кардиохирургической помощи в Республике Казахстан на 2007-2009 годы, результатом которой явилось улучшение диагностики БСК, с определением количества пациентов по каждому заболеванию в отдельности, в частности ИБС и инсультов. Инсульт по частоте причин смерти в мире выходит на 2 место, и около 5,5 млн. человек ежегодно умирают по причине инсульта, также необходимо отметить, что инсульт конечно же является основной преобладающей причиной инвалидизации больных в постинсультном периоде. 68 % пациентов в РК это пациенты работоспособного возраста от 40 до 68 лет, из общего числа пациентов 67 % пациентов составляют мужчины. На сегодняшний день в Казахстане функционирует 65 инсультных центров и в настоящее время конечно отмечается недостаток инсультных центров в ЮКО, Таразе и Алматы.

Успех в лечении инсульта зависит от простых шагов, которые имеют очень важное значение, это прежде всего информированность населения, так по данным исследований только 33-50 % пациентов распознают симптомы инсульта и вовремя обращаются за медицинской помощью (103), где будет осуществлена своевременная оперативная оценка и стабилизация состояния пациента, будет проведено оповещение стационара о пациенте, и своевременная его доставка в инсультный центр или блок, для оказания профессиональной помощи согласно приказу 809 «Стандарта организации оказания неврологической помощи в Республике Казахстан». И конечно имеет

очень важное значение мультидисциплинарный подход в ведении пациента с инсультом.

План действий по борьбе с инсультом в Европе на 2018-2030 гг.: «Вторичная профилактика включает в себя уменьшение числа новых инсультов и ТИА, любых других сосудистых заболеваний и других осложнений, включая снижение когнитивных функций и деменцию, расстройства настроения или беспокойство, усталость и низкое качество жизни.

Вторичная профилактика применяется почти ко всем пациентам с инсультом или ТИА и может снизить рецидив инсульта на 80 %. Исследование и лечение должны начинаться в больнице (отделение инсульта или клиника инсульта) и продолжаться в течение всей жизни...».

Профилактика повторного ИИ должна начинаться как можно раньше после развития ИИ или ТИА, и в большинстве случаев ее необходимо проводить в течение всей жизни, так как риск развития повторного инсульта у пациентов с перенесенным инсультом в анамнезе возрастает в 15 раз. Согласно рекомендациям ESO, профилактика повторного инсульта включает в себя модификации поведенческих факторов риска и лечение сахарного диабета, антигипертензивную терапию, антитромботическую терапию (антитромбоцитарные и антикоагулянтные препараты), гиполипидемическую терапию, реконструктивные операции на артериях головы. Причинами развития повторного инсульта является атеросклероз крупных артерий, кардиоэмболические инсульты, окклюзия малых артерий, криптогенный инсульт и другие причины.

Ведущее значение в профилактике повторного инсульта отводится применению антикоагулянтов. Согласно современным рекомендациям (ESC 2016), для вторичной профилактики инсульта у пациентов с ФП следует выбрать эффективный НОАК и предпринять меры по обеспечению приверженности к терапии. Реко-

мендуется отдать предпочтение НОАК, нежели АВК или аспирину, у пациентов с ФП и инсультом в анамнезе. Также согласно данным рекомендациям срок возобновления антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП после инсульта/ТИА зависит от тяжести инсульта и наличия факторов риска кровотечений. Терапию НОАК можно возобновить не только после инсульта, но и после внутримозгового кровотечения. У пациентов с умеренно-тяжелым ишемическим инсультом на фоне антикоагуляции следует прервать прием антикоагулянта на 3-12 дней на основании мультидисциплинарной оценки острого инсульта и риска кровотечения. После внутримозгового кровотечения пероральный антикоагулянт у пациентов с ФП можно возобновить через 4-8 недель при условии того, что причина кровотечения или значимый фактор риска устранены или находятся под контролем. Согласно клиническому протоколу МЗ РК за 2016 год, пациентам с ишемическим инсультом или ТИА и постоянной или пароксизмальной фибрилляцией предсердий рекомендуется антикоагулянтная терапия: индивидуальной дозой варфарина (целевое МНО 2,0-3,0) или новыми оральными антикоагулянтами (НОАК) для профилактики повторного инсульта:

- дабигатран 110 мг x 2 раза в день (150 мг x 2 раза в день) – при ТИА на 1-й день после инсульта;
- при инсульте легкой степени – на 3-5 день после появления симптомов;
- при средней степени тяжести – на 5-7 после появления симптомов;
- при тяжелой степени инсульта – через 2 недели после появления симптомов инсульта.

Практические рекомендации EHRA: инициирование или возобновление приема антикоагулянтов в зависимости от тяжести инсульта, время возобновления терапии зависит от размера ишемии:

Правило 1-3-6-12 дней (Закон Диенера).

Таким образом, тактика первичной и вторичной профилактики нарушений мозгового кровообращения у категории больных с неклапанной ФП резко отличается от таковой у пациентов, не страдающих нарушениями сердечного ритма. Только регулярное, адекватно дозированное, правильно контролируемое применение ПОАК может снизить у пациентов с неклапанной ФП риск развития инсульта.

В ходе обсуждения были рассмотрены следующие вопросы:

В условиях пандемии COVID-19 возрастает риск развития инсульта. Так как, пациенты с основными неинфекционными заболеваниями, а именно с острыми нарушениями мозгового кровообращения (инсультами, гипертоническими церебральными кризами, транзиторными ишемическими атаками), артериальной гипертензией, инфарктом миокарда, сахарным диабетом, хроническими респираторными заболеваниями (ХОБЛ), онкологическими, психическими заболеваниями находятся сейчас в группе риска неадекватного получения незамедлительной медицинской помощи по профильным патологиям, а также по частоте развития осложнений в случае инфицирования COVID-19. В том числе инсульт может быть спровоцирован распространенными инфекциями, по мнению Huijuan Jin и коллег, опубликованном в “Консенсусе по профилактике и лечению коронавирусной болезни (COVID-19) для неврологов”, среди пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 инсульты развивались у большинства пациентов среднего и пожилого возраста, особенно у критически больных пациентов.

Заключение

1. Болезни системы кровообращения (БСК) занимают одно из ведущих мест среди заболеваний, распространенность которых выражена особенно стремительным и устойчивым ростом среди населения, в том числе в Республике Казахстан. Ведущими нозологи-

ческими формами, участвующими в формировании БСК являются: болезни, характеризующиеся повышенным артериальным давлением, фибрилляцией предсердий, ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярные болезни (ЦВБ).

2. Согласно Приказу МЗ РК от 9 января 2020 года № ҚР ДСМ-1/2020. Зарегистрированного в Министерстве юстиции РК 9 января 2020 года № 198522 о внесении изменений в приказ МЗ РК от 29 августа 2017 года № 666 «Об утверждении Пе-

речня лекарственных средств и медицинских изделий в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи, в том числе отдельных категорий граждан с определенными заболеваниями (состояниями) бесплатными и (или) льготными лекарственными средствами и медицинскими изделиями на амбулаторном уровне», дабигатран внесен в данный перечень лекарственных средств

3. Правильная диагностика и ведение ВТЭ во время пандемии COVID-19 требует детально-

го и пристального внимания, с необходимостью подсчета баллов для оценки риска развития ВТЭ с целью своевременной профилактики развития ВТЭ и применения антикоагулянтной терапии.

4. В период пандемии COVID-19 основная задача медицинских клиник и центров заключается в своевременном оказании помощи пациентам с БСК, создание безопасных путей поступления пациентов с БСК в клиники и оказании своевременной медицинской помощи. ■

Список литературы:

1. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation, Stuart J. Connolly, M.D., Michael D. Ezekowitz, et al. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-1151
2. Dabigatran Versus Warfarin in Very Elderly Patients with Atrial Fibrillation: Results from the RE-LY Trial. Michiel Coppens, John Eikelboom, Michael Ezekowitz et al. *Circulation*. 2012;126: A15537, originally published January 6, 2016
3. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. Hohnloser SH, Oldgren J, et al. *Circulation*. 2012 Feb 7;125(5):669-76
4. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. Diener HC, Ezekowitz MD et al., *Lancet Neurol*. 2010 Dec;9(12):1157-1163
5. Efficacy and Safety of Dabigatran Compared with Warfarin in Relation to Baseline Renal Function in Patients with Atrial Fibrillation. Ziad Hijazi, Stefan H. Hohnloser, Jonas Oldgren et al. *Circulation*. 2014; 129:961-970
6. Comparison of Dabigatran versus Warfarin in Diabetic Patients with Atrial Fibrillation: Results from the RE-LY Trial. Harald Darius, Andreas Clemens, Jeff S Healey et al. *Circulation*. 2012; 126: A15937
7. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J et al. *N Engl J Med*. 2017 Oct 19;377(16):1513-1524
8. Steffel J et al; The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation; *European Heart Journal* 2018; doi:10.1093/eurheartj/ehw210
9. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. Published online ahead of print. doi:10.1093/eurheartj/ehw210
10. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) *European Heart Journal* (2019) 00,1-61
11. Stroke action plan for Europe 2018-2030
12. Romaguera, Rafael et al. Экспертное заключение Ассоциации интервенционной кардиологии и сердечного ритма Испанского общества кардиологов о содержании операционных и манипуляционных инвазивной кардиологии во время вспышки коронавирусной инфекции COVID-19. REC: interventional cardiology (English Edition). 10.24875/RECICE.M20000116
13. Временные алгоритмы по ведению пациентов с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, в клиниках Военно-медицинской академии Версия 3.0 (8.07.2020 г.)
14. Regulating drugs, medical devices, and diagnostic tests in the European Union: early lessons from the COVID-19 pandemic? *European Heart Journal* (2020) 41, 2140–2152 doi:10.1093/eurheartj/ehaa506

Клинические рекомендации по артериальной гипертензии у взрослых

Российское кардиологическое общество в 2020 году опубликовало клинические рекомендации по ведению артериальной гипертензии у взрослых на своем официальном сайте.

Остановимся на некоторых главах. С полным текстом можно ознакомиться: <https://scardio.ru/>

Президиум Рабочей группы: Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В.* , Шляхто Е.В.

Члены Рабочей группы: Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Вавилова Т.В., Виллевалде С.В., Галявич А.С., Глезер М.Г., Гринева Е.Н., Гринштейн Ю.И., Драпкина О.М., Жернакова Ю.В., Звартау Н.Э., Кисляк О.А., Козиолова Н.А., Космачева Е.Д., Котовская Ю.В., Либис Р.А., Лопатин Ю.М., Небиеридзе Д.В., Недошивин А.О., Остроумова О.Д., Ощепкова Е.В., Ратова Л.Г., Скибицкий В.В., Ткачева О.Н., Чазова И.Е., Чесникова А.И., Чумакова Г.А., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Якушин С.С., Янишевский С.Н.

3.4.1. Общие принципы медикаментозной терапии

Основой антигипертензивной терапии для снижения АД и уменьшения числа СС событий являются 5 классов антигипертензивных препаратов: ингибиторы АПФ (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина-II (БРА),

бета-адреноблокаторы (ББ), блокаторы кальциевых каналов (АК) и диуретики (тиазидные – гидрохлортиазид, и тиазидоподобные – хлорталидон и индапамид).

Противопоказания к назначению основных антигипертензивных препаратов суммированы в таблице П4, Приложение Г4.

Таблица П4/Г4. Противопоказания к назначению отдельных классов антигипертензивных препаратов

Препараты	Противопоказания	
	абсолютные	относительные
Диуретики (тиазидовые/ тиазидоподобные, например, хлорталидон и индапамид)	Подагра	Метаболический синдром Нарушение толерантности к глюкозе Беременность Гиперкальциемия Гипокалиемия
Бета-адреноблокаторы	Бронхиальная астма Синоатриальная или атриовентрикулярная блокада 2-3-й степени Брадикардия (ЧСС < 60 в минуту)	Метаболический синдром Нарушение толерантности к глюкозе Спортсмены и физически активные лица
Антагонисты кальция (дигидропиридины)		Тахикардии Сердечная недостаточность (с низкой ФВ, ФК III-IV) Существующие выраженные отеки н/к
Антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем)	Синоатриальная или атриовентрикулярная блокада высокой степени Выраженная дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ < 40 %) Брадикардия (ЧСС < 60 в минуту)	Запоры
Ингибиторы АПФ	Беременность Ангioneвротический отек в анамнезе Гиперкалиемия (уровень калия > 5,5 ммоль/л) Двусторонний стеноз почечных артерий	Женщины детородного возраста, не получающие адекватную контрацепцию
БРА	Беременность Гиперкалиемия (уровень калия > 5,5 ммоль/л) Двусторонний стеноз почечных артерий	Женщины детородного возраста, не получающие адекватную контрацепцию

■ Всем пациентам с АГ (кроме пациентов низкого риска с АД <150/90 мм рт. ст., пациентов > 80 лет, пациентов с синдромом старческой астении) в качестве стартовой терапии рекомендована комбинация антигипертензивных препаратов, предпочтительно фиксированная, для улучшения приверженности к терапии. Предпочтительные комбинации должны включать блокатор ренин-ангиотензиновой системы (РААС) (ингибитор АПФ или БРА) и дигидропиридиновый АК или диуретик (Приложение Б2) [130 - 134]. ЕОК/ЕОАГ IА (УУР А, УДД 1)

Комментарии. Многочисленными РКИ показано, что монотерапия эффективно снижает АД лишь у ограниченного числа пациентов АГ, большинству пациентов для контроля АД требуется комбинация как минимум из двух препаратов. Мета-анализ более 40 исследований показал, что комбинация двух препаратов из любых двух классов антигипертензивных средств усиливает степень снижения АД намного сильнее, чем повышение дозы одного препарата. Еще одно преимущество комбинированной терапии – возможность физиологического и фармакологического синергизма между препаратами разных классов, что может не только лежать в основе более выраженного снижения АД и лучшей переносимости. Комбинированная терапия позволяет также подавить контррегуляторные механизмы повышения АД. Все преимущества комбинированной терапии присущи только рациональным комбинациям АГП. К ним относятся: ИАПФ + диуретик; БРА + диуретик; ИАПФ + АК; БРА + АК, дигидропиридиновый АК + ББ, АК + диуретик, ББ + диуретик. На практике могут быть использованы и другие комбинации пяти основных классов антигипертензивных средств при наличии индивидуальных показаний. При наличии клинической целесообразности, с учетом особенностей клинического течения заболевания, коморбидной патологии, переносимости лечения и профиля побочных эффектов, а также при наличии предпочтений пациента, связанных с его личным позитивным или негативным опытом, и, соответственно с учетом ожидаемой приверженности к лечению врач имеет право назначать любой антигипертензивный препарат, который зарегистрирован для лечения АГ в РФ, как в монотерапии, так и в комбинации. При этом отклонение от стандартных схем терапии требует соответствующего объяснения в истории болезни.

К запрещенным комбинациям относится комбинация двух блокаторов РААС.

Фиксированные комбинации повышают приверженность к лечению. Однако такие лекарственные формы не входят в формуляры многих учреждений и в списки жизненно важных лекарственных препаратов, что делает сложным их назначение пациентам в стационаре и льготным категориям пациентов, поэтому если у пациента достигнут целевой уровень АД в пределах установленных значений и наблюдается хорошая приверженность к лечению, то нет необходимости его перевода со свободной на фиксированные комбинации. Свободные комбинации могут быть использованы также по органи-

зационным соображениям, в частности с целью обеспечения доступности препаратов для пациента.

Шаги АГТ предполагают возможность или использование более высоких дозировок в комбинации, или сразу переход на 3-компонентную схему лечения. Оба подхода допустимы на этапе 2-компонентной схемы, но они должны обеспечить достижение целевого АД в течение 3 месяцев с шагом титрации дозы приблизительно 4 недели.

Следует подчеркнуть, что в реальной практике на 1 шаге терапии необходимо назначать препараты в оптимальных терапевтических дозах, которые могут обеспечить достижение целевого АД в указанные сроки. В этом случае при недостижении целевого АД рациональным будет переход на следующий шаг. До перехода на 4-компонентную схему необходимо использование трех препаратов в максимальных дозах при хорошей переносимости.

У 15-20 % пациентов контроль АД может быть не достигнут при использовании 3 препаратов. В этом случае используется комбинация из 4 и более АГП. Однако в случаях резистентной АГ при добавлении каждого нового препарата необходимо контролировать их эффективность, и неэффективные АГП следует отменять, а не сохранять в рамках постепенного усиления многокомпонентной АГТ.

К рекомендуемым комбинациям трех антигипертензивных препаратов относятся: ИАПФ + АК + диуретик; БРА + АК + диуретик.

По показаниям, при наличии особых условий можно использовать и другие комбинации: ИАПФ + дигидропиридиновый АК + ББ; БРА + дигидропиридиновый АК + ББ; ИАПФ + диуретик + ББ; БРА + диуретик + ББ; дигидропиридиновый АК + диуретик + ББ.

Целевые уровни АД являются рекомендованными для достижения в каждой подгруппе пациентов, но важнейшим принципом их достижения является соблюдение безопасности и сохранения качества жизни пациента. Поэтому скорость достижения целевых значений и степень снижения АД может быть скорректирована у конкретного пациента в зависимости от конкретной клинической ситуации. При этом плохая переносимость снижения АД может быть основанием для более медленной титрации доз и числа назначаемых препаратов, равно как и при хорошей переносимости АД, может быть снижено до более низких значений, чем рекомендовано в среднем. Недостижение целевого АД в указанные сроки не является ошибочным, если это продиктовано клинической необходимостью. Если врач считает, что препятствием к достижению целевого АД является плохая приверженность пациента, это должно находить отражение в медицинской документации и должны быть предприняты и зафиксированы меры по повышению приверженности. В этих случаях недостижение целевого уровня не должно считаться дефектом оказания помощи.

■ Пациентам, не достигшим целевого АД на фоне двойной комбинированной терапии, рекомендуется тройная комбинация, как правило, блокатора РААС

с АК и тиазидовым/тиазидоподобным диуретиком, предпочтительно в форме фиксированной комбинации [135, 136]. ЕОК/ЕОАГ IA (УУР В, УДД 1).

- Пациентам с АГ, не достигшим целевого АД на фоне тройной комбинированной терапии, рекомендуется добавление спиронолактона (подробнее в разделе 3.6.11.) [106, 137, 138, 169]. ЕОК/ЕОАГ IB (УУР А, УДД 1).

Комментарии. При непереносимости спиронолактона рекомендуется назначение других диуретиков (эплеренона, хлорталидона, петлевых диуретиков, в т.ч в более высоких дозах), ББ, альфа-адреноблокаторов или препаратов центрального действия [139].

Всем пациентам с АГ не рекомендуется назначение комбинации двух блокаторов РААС вследствие повышенного риска развития гиперкалиемии, гипотензии и ухудшения функции почек [21, 139, 145, 146]. ЕОК/ЕОАГ IIIA (УУР А, УДД 1).

3.4.2. Основные классы препаратов для лечения артериальной гипертензии

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина II

ИАПФ и БРА – среди наиболее часто используемых классов антигипертензивных препаратов, обладающие сходной эффективностью в отношении сердечно-сосудистых осложнений и смертности по сравнению как друг с другом, так и с другими классами АГТ [59, 140-142]. БРА по сравнению с другими классами характеризуются более низкой частотой отмены из-за побочных эффектов, сопоставимой с плацебо [143, 144].

ИАПФ и БРА снижают альбуминурию в большей степени, чем другие антигипертензивные препараты, и эффективно замедляют прогрессирование диабетической и недиабетической ХБП [99]. По данным мета-анализов, блокаторы РААС – единственные из всех антигипертензивных препаратов доказано снижают риск терминальной ХБП.

ИАПФ и БРА эффективно предотвращают или приводят к обратному развитию ПОМ (ГЛЖ, ремоделирование мелких артерий) на фоне соответствующего снижения АД [140]. Оба препарата снижают риск пароксизмов ФП, что может быть обусловлено улучшением функции ЛЖ и более эффективным регрессом структурных изменений ЛЖ [140]. ИАПФ и БРА показаны пациентам с перенесенным ИМ, ХСНФВ.

ИАПФ ассоциированы с умеренным повышением риска ангионевротического отека, особенно у представителей негроидной расы. У таких пациентов следует отдавать предпочтение БРА.

Для всех пациентов с АГ в связи с наличием абсолютных противопоказаний не рекомендуется назначение ИАПФ и БРА при беременности, высокой гиперкалиемии ($> 5,5$ ммоль/л), двустороннем стенозе почечных артерий, стенозе почечной артерии единственной почки, у беременных и кормящих женщин и ангионевротическом отеке в анамнезе.

Блокаторы кальциевых каналов

Все АК метаболически нейтральны и не оказывают отрицательного действия на углеводный, липидный и пуриновый обмен. Помимо антигипертензивного, они оказывают антиангинальное и органопротективное действие, тормозят агрегацию тромбоцитов. В целом их влияние на СС риск схоже с другими классами антигипертензивных препаратов [59, 140]. При этом АК обладают большим эффектом в отношении профилактики инсультов, чем этого можно было ожидать только от антигипертензивного эффекта, однако они менее эффективны в отношении профилактики СНФВ [59, 140].

Не рекомендуется (абсолютное противопоказание) назначение недигидропиридиновых АК при атриовентрикулярной блокаде 2-3-й степени, ХСН с низкой ФВ ЛЖ. Для дигидропиридиновых АК абсолютных противопоказаний нет.

Диуретики тиазидные и тиазидоподобные

Диуретики оказывают выраженный антигипертензивный эффект и остаются краеугольным камнем антигипертензивной терапии. Их эффективность в предотвращении всех вариантов СС осложнений и смертности подтверждена в РКИ и мета-анализах [147]. Диуретики более эффективно предотвращают СН, чем другие классы препаратов [140]. В настоящее время ведутся дискуссии о том, следует ли предпочесть тиазидоподобные диуретики классическим тиазидным диуретикам, хотя их превосходство не было подтверждено в РКИ с прямым сравнением. Недавний мета-анализ плацебо-контролируемых РКИ показал сходные эффекты трех типов диуретиков на СС исходы [147]. Таким образом, в отсутствие прямых сравнительных исследований и с учетом того, что гидрохлортиазид является компонентом многих фиксированных комбинаций, можно рекомендовать равноценное использование тиазидов, хлорталидона и индапамида.

И тиазидные, и тиазидоподобные диуретики снижают уровень сывороточного калия и имеют менее благоприятный профиль безопасности, чем блокаторы РААС [147, 148]. Они также могут способствовать повышению инсулинорезистентности и риска развития СД. Недавно проведенные исследования показали, что снизить негативное влияние тиазидов на метаболизм глюкозы можно добавлением калийсберегающего диуретика [149]. И тиазидные, и тиазидоподобные диуретики характеризуются снижением антигипертензивной эффективности при СКФ менее 45 мл/мин, а при СКФ менее 30 мл/мин препараты становятся неэффективными. В этом случае в качестве альтернативы следует использовать петлевые диуретики.

У пациентов, не достигших целевого АД при приеме моно- или комбинированной АГТ, не включавшей диуретики, рекомендуется назначение низких доз тиазидных или тиазидоподобных диуретиков в составе комбинированной терапии с БРА, ИАПФ и АК для усиления АГЭ и достижения целевого АД [150-152]. ЕОК/ЕОАГ IB (УУР А, УДД 1).

Комментарии. Подагра и бессимптомная гиперурикемия являются абсолютным противопоказанием к назначению гидрохлортиазида и хлорталидона и относительным противопоказанием для индапамида.

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов

АГЭ антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) (спиронолактон, эплеренон) связан с тем, что они, имея стероидную структуру, конкурентно по отношению к альдостерону, связываются с его рецепторами, блокируя биологические эффекты альдостерона.

Спиронолактон оказывает положительный эффект при сердечной недостаточности и резистентной АГ. Эплеренон также продемонстрировал положительный эффект при сердечной недостаточности и резистентной АГ и может использоваться как альтернатива спиронолактону. Для лечения АГ используются низкие суточные дозы АМКР (25-50 мг). Не рекомендуется (абсолютное противопоказание) назначение антагонистов альдостероновых рецепторов при нарушении функции почек с СКФ <30 мл/мин/1,73 м² из-за повышения риска гиперкалиемии и ухудшения функции почек.

Бета-адреноблокаторы. АГЭ ББ обусловлена их способностью блокировать и уменьшать адренергическое влияние на сердце (снижение частоты и силы сердечных сокращений), а также снижать секрецию ренина (блокада юктагломерулярного аппарата).

ББ рекомендованы в качестве антигипертензивной терапии при наличии особых клинических ситуаций: например, стенокардии, перенесенного инфаркта миокарда, сердечной недостаточности [21, 22]. ЕОК/ЕОАГ IA (УУР С, УДД 5)

Комментарии. ББ – один из пяти основных классов АГП. Предпочтительными ситуациями для их назначения являются симптомная стенокардия напряжения, перенесенный ИМ, ХСН с низкой фракцией выброса, ФП, аневризма аорты, контроль ЧСС, а также лечение АГ у женщин детородного возраста, особенно планирующих беременность. ББ-гетерогенный класс препаратов. В отдельных исследованиях продемонстрированы неодинаковые эффекты классических и вазодилатирующих ББ в отношении центрального АД, артериальной ригидности, риска развития СД, исходов при ХСН. РКИ по сопоставлению эффективности ББ с разными свойствами у пациентов с АГ не проводились. У физически активных пациентов и при наличии у них МС, НТГ рекомендованы ББ с вазодилатирующим эффектом, не оказывающие отрицательного влияния на инсулинорезистентность.

В многоцентровых исследованиях была показана несколько меньшая эффективность ББ по предупреждению инсульта в сравнении с другими АГП [153]. Однако все эти данные были получены при анализе исследований, где применялся атенолол. В отношении небиволола, карведилола и высокоселективных ББ (бисопролол и метопролол замедленного высвобождения) нет данных по влиянию на жесткие конечные точки [147].

Абсолютное противопоказание для назначения ББ-синатриальная, атриовентрикулярная блокада 2-3-й степени, синдром слабости синусового узла и бронхиальная астма.

Другие (дополнительные) классы антигипертензивных препаратов

В целом антигипертензивные препараты, не относящиеся к пяти основным классам (например, препараты центрального действия, альфа-адреноблокаторы), не рекомендуются для рутинного применения при АГ, но остаются препаратами резерва, например, для применения при резистентной гипертензии при неэффективности остальных препаратов [21].

Агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин) стимулируют имидазолиновые рецепторы, расположенные в вентролатеральном отделе продолговатого мозга. В отличие от других классов АГП, для моксонидина не проводились РКИ с использованием жестких конечных точек. С учетом результатов исследования ALMAZ [154], показавшего, что моксонидин повышает чувствительность тканей к инсулину у пациентов с избыточной массой тела, мягкой АГ и инсулинорезистентностью и нарушением углеводного обмена, назначение моксонидина возможно при ведении пациентов с АГ, ожирением и инсулинорезистентностью. Несмотря на отсутствие в рекомендациях данного класса препаратов среди основных, нет оснований для отмены такой терапии пациентам, которые уже получают данную группу препаратов при условии их хорошей эффективности и переносимости.

Моксонидин для лечения АГ рекомендуется пациентам с МС или ожирением в комбинации с ИАПФ, БРА, АК и диуретиками при недостаточной эффективности классических комбинаций [154-156]. ЕОК/ЕОАГ нет (УУР В, УДД 3).

Комментарии. Не рекомендовано (абсолютное противопоказание) назначение агонистов имидазолиновых рецепторов при синдроме слабости синусового узла, синоатриальной, атриовентрикулярной блокаде 2 – 3-й степени, выраженной брадикардии с ЧСС менее 50 в минуту, ХСН (III – IV ФК).

Альфа-адреноблокаторы. Альфа-адреноблокаторы улучшают углеводный и липидный обмен, повышают чувствительность тканей к инсулину, улучшают почечную гемодинамику. Ввиду того, что эти препараты вызывают постуральную гипотензию, их с осторожностью применяют у пациентов с диабетической нейропатией и у пациентов старше 65 лет. Предпочтительным показанием для этого класса препаратов является наличие у пациентов с АГ доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Альфа-адреноблокаторы рекомендуются при резистентной АГ (подробнее в разделе 3.6.11.), в качестве четвертого препарата к комбинации ИАПФ/БРА, АК, диуретика (при непереносимости спиронолактона**) [137]. ЕОК/ЕОАГ нет (УУР В, УДД 2). ■

Источник: <https://scardio.ru/>

Ишемия миокарда: от заболевания к синдрому

Mario Marzilli¹, Filippo Crea², Doralisa Morrone¹, Robert O. Bonow³, David L. Brown⁴, Paolo G. Camici⁵, William M. Chilian⁶, Anthony DeMaria⁷, Giacinta Guarini¹, Alda Huqi¹, C. Noel Bairey Merz⁸, Carl Pepine Maria⁹, Chiara Scali¹, William S. Weintraub¹⁰, William E. Boden¹¹

¹ Department of Surgery, Medical, Molecular and Critical Area Pathology, University of Pisa, Italy

² Institute of Cardiology, Catholic University of the Sacred Heart, Rome, Italy

³ Department of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL, USA

⁴ Cardiovascular Division, Washington University School of Medicine, St Louis, MO, USA

⁵ Vita salute University and San Raffaele Hospital, Milan, Italy

⁶ Department of Integrative Medical Sciences, Northeast Ohio Medical University, Rootstown, OH, United States of America

⁷ Division of Cardiology, University of California, San Diego, San Diego, CA, USA

⁸ Barbra Streisand Women's Heart Center, Cedars-Sinai Smidt Heart Institute, Los Angeles, CA, USA

⁹ Division of Cardiology, Department of Medicine, University of Florida, Gainesville, USA

¹⁰ Outcomes Research, MedStar Heart & Vascular Institute, MedStar Washington Hospital Center, USA

¹¹ VA New England Health Care System, Boston, MA, USA

Несмотря на то, что современные рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца допускают вероятность вовлечения многочисленных механизмов в ишемию миокарда, рекомендуемые диагностические, прогностические и терапевтические алгоритмы по-прежнему сосредоточены на обструктивных атеросклеротических повреждениях эпикарда, при этом в области определения стратегий лечения неатеросклеротических причин ишемии миокарда отмечается незначительный прогресс. Данный согласительный документ преследует три цели: 1) систематизировать научные доказательства того, что обструктивный атеросклероз может сосуществовать с другими механизмами ишемической болезни сердца (ИБС); 2) изучить то, как понимание нескольких механизмов, провоцирующих ИБС, может повлиять на определение вероятности наличия заболевания до проведения теста, результаты провокационных проб и стратегии лечения; и 3) стимулировать более комплексный подход к лечению синдромов хронической ишемии миокарда в соответствии с новым представлением о данной патологии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, микрососудистая дисфункция, коронарная недостаточность, стенокардия, хронические коронарные синдромы

1. Введение

В последние годы наблюдается поступательное развитие концептуальных моделей ишемической болезни сердца (ИБС). Гипотеза обструктивной коронарной недостаточности (КН) атеросклеротического происхождения как преобладающей (если не единственной) причины ишемии миокарда в настоящее время пересматривается с допущением того факта, что ишемия миокарда может быть спровоцирована другими механизмами, как по отдельности, так и в комбинации. Новое понимание ишемии миокарда как многофакторной патологии основано на большом объеме научных свидетельств отсутствия систематической обусловленности ишемии миокарда

обструктивным коронарным атеросклерозом и, наоборот, частого возникновения ишемии миокарда при отсутствии обструктивного атеросклероза [1-6].

Вероятно, в ближайшем будущем среди механизмов, провоцирующих синдромы ишемии миокарда, в дополнение к сосудистым механизмам будут рассматриваться несосудистые факторы, в том числе нарушения сердечного энергетического метаболизма и изменений в реологии крови на фоне активации тромбоцитов и (или) воспалений [7-9]. Данные концепции подчеркивают необходимость в более комплексном рассмотрении проблемы синдромов ишемии миокарда, нежели предлагается традиционным, «стеноз-ориенти-

рованным» подходом.

В настоящем документе обсуждаются необходимость и последствия смены парадигмы современной клинической практики в соответствии с новым представлением о патогенезе синдромов ишемии миокарда.

2. Влияние подхода, учитывающего множественные механизмы ишемии, на подходы к диагностике

В основе текущей парадигмы лечения лежит подход, согласно которому обструкция коронарных сосудов эпикарда играет преимущественную роль, поскольку, как предполагается, обструктивный атеросклероз остается главной и

непосредственной причиной ишемии миокарда, а также, что при наличии обструктивного атеросклероза нет необходимости искать другие возможные альтернативы или сосуществующие механизмы ишемии.

Таким образом, несмотря на рекомендации, приведенные в текущих руководствах, современная практика по-прежнему в значительной степени сосредоточена на лечении обструктивной эпикардальной КН с целью устранения коронарного стеноза, ограничивающего кровотоки [10].

В будущем, идентификация механизмов, провоцирующих ишемию миокарда у определенных пациентов, а также распространенность необструктивных механизмов у больных с/ без обструктивного коронарного атеросклероза, как ожидается, станет ключевым шагом в лечении больных с хроническими ишемическими синдромами.

3. Распространенность необструктивных механизмов стенокардии у пациентов

Результаты ряда исследований демонстрируют противоречивую связь между атеросклеротической обструкцией и типичной стенокардией и (или) документированной ишемией миокарда (табл. 1). В одном из исследований из 163 пациентов со стенокардией только у 24 % отмечались признаки обструктивной КН [11]. Следует отметить, что у 15 из 39 пациентов с обструктивными поражениями была получена «нормальная» электрокардиограмма под нагрузкой, подтверждающая неуловимую связь между обструктивными поражениями и индуцированной ишемией миокарда. В исследовании FAME 2, в котором принимали участие 1220 пациентов, у 332 субъектов (27 %) со стенокардией и (или) документированной ишемией показатель фракционного резерва кровотока [ФРК] составил > 0,80 [12]. В исследовании CORMICA эпикардальная обструкция отмечалась у 210 субъектов из 391 (53,7 %) [13].

Таблица 1. Распространенность стеноза в недавних исследованиях стенокардии

	Общее количество пациентов	Пациенты со значительным стенозом	Пациенты без значительного стеноза
РКИ			
FAME 2 [12]	1220	888	332 (27 %)
PROMISE [28]	4996	549	4447 (90 %)
SCOT-HEART [29]	1778	452	1326 (75 %)
ORBITA [30]	200	143	57 (29 %)
CORMICA [13]	391	206	151 (39 %)
Реестры			
Lin F [11]	163	40	123 (76 %)
Patel MR [5]	398 978	149 739	249 239 (62 %)

В Национальном реестре сердечно-сосудистых заболеваний Американской коллегии кардиологов только у половины пациентов с положительным результатом ангиографического исследования отмечался стеноз в объеме > 50 % [5]. Аналогичным образом, в Реестре CONFIRM распространенность стеноза в объеме > 50 % отмечалась у 50 % пациентов мужского пола, и 30 % пациентов женского пола, при этом более низкие показатели отмечались у молодых пациентов [6]. В большом реестре 375 886 пациентов со стабильной стенокардией у 51 % женщин и 33 % мужчин не отмечалось никаких гемодинамически значимых коронарных стенозов [14].

В соответствии с Руководством ESC по хроническим коронарным синдромам 2019 г., показатель вероятности наличия обструктивного заболевания коронарной артерии до проведения теста составил 32 % у пациентов мужского пола с типичной стенокардией в возрасте 50-59 лет и 13 % женщин с типичной стенокардией в возрасте 50-59 лет [10].

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что обструктивные атеросклеротические поражения, исторически прочная связь между которыми и ишемией миокарда представляется сомнительной, фактически отсутствуют у более чем половины

пациентов с признаками типичной стенокардии и (или) ишемии миокарда. Кроме того, сохранение стенокардии у 20-40 % пациентов после «успешной» реваскуляризации позволяет сделать предположение о том, что возникновению ишемии миокарда могут способствовать другие механизмы, даже у больных с обструктивным атеросклерозом [15].

4. Чувствительность и специфичность провокационных проб

Отсутствие стабильной связи между коронарным стенозом и ишемическими синдромами диктует необходимость в пересмотре существующих критериев оценки чувствительности и специфичности диагностических тестов. Традиционная оценка чувствительности/ специфичности основана на наличии или отсутствии значительного стеноза, а не наличии или отсутствии ишемии миокарда. Вероятность того, что ишемия миокарда может отсутствовать у пациентов со «значительным» стенозом или, наоборот, что ишемия может присутствовать в отсутствие коронарного стеноза, не рассматривалась.

Таким образом, при отрицательном результате ЭКГ-исследования под нагрузкой у пациента со стенозом по-прежнему ставится «ложный отрицательный» диагноз, а при положительном результате у

пациента без значительного стеноза ставится «ложный положительный» диагноз. Данный подход выглядит чрезмерно упрощенным и нелогичным с точки зрения современной клинической практики. Положительность или отрицательность провокационной пробы следует оценивать только по наличию или отсутствию симптомов и признаков ишемии миокарда. При этом необходимо учитывать, что возникновение ишемии строго зависит от соответствия выбранного стресс-фактора (физическая нагрузка, добутамин, дипиридамо́л, аденозин, ацетилхолин, и т.д.) механизму, индуцирующему ишемию. До тех пор, пока данный подход не получит более широкое применение, пациенты будут подвержены риску упущения ишемии миокарда из виду на фоне отсутствия стеноза или риску потенциальной некорректной постановки диагноза из-за наличия коронарного стеноза. В первом случае пациент будет лишен необходимого лечения, во втором случае ему могут быть назначены ненадлежащие терапевтические процедуры. Основным недостатком такого подхода является то, что мы не располагаем достаточными подтвержденными сведениями об иницирующих факторах, лежащих в основе механизмов, которые могут вызвать ишемию миокарда. Физическая нагрузка и добутамин являются полезными средствами выявления стеноза, ограничивающего кровоток, дипиридамо́л и аденозин помогают идентифицировать нарушенную функцию микрососудистой дилатации, ацетилхолин и эргоно́вин могут вызвать спазм сосудов, но при этом в арсенале средств современной медицины отсутствуют какие-либо инструменты для достоверной оценки коронарного воспаления, первичных нарушений обмена веществ и т.д.

Необходимо больше акцентировать внимание на сложном и динамичном характере миокардиальной ишемии. Патологические механизмы сосуществуют в сложной взаимосвязи и, возмож-

но, находятся в определенной зависимости от состояния здоровья пациента. Например, у некоторых пациентов может наблюдаться взаимосвязь между микрососудистой дисфункцией и воспалением, но это не применимо ко всем пациентам. Аналогичным образом, влияние эндотелиальной дисфункции на коронарную микроциркуляцию может носить комплексный и переменный характер в зависимости от пола, в то время как коронарный спазм может с высокой долей вероятности регулироваться эндотелиальной функцией, воспалением и компонентами цитоскелета [16, 17].

«Ишемия-центрированная» диагностическая стратегия должна предусматривать возможность рассмотрения повторяющихся типичных симптомов и (или) временных диагностических изменений при ЭКГ-исследовании и (или) регионарной дисфункции стенки и (или) перфузионных нарушений в качестве свидетельств ишемии миокарда, независимо от коронарной анатомии и даже если соответствующий механизм четко не определен. Кроме того, не следует исключать диагноз ишемии миокарда на основании «отрицательных» результатов исследования, прежде чем будет рассмотрен вопрос относительно вовлечения соответствующих стресс-факторов, провоцирующих ишемию. Перечень механизмов, предложенных в качестве причины ишемии миокарда, представлен на рис. 1 в произвольном порядке слева направо, включая механизмы, воспринимаемые как определенные (микрососудистая дисфункция (microvascular dysfunction), спазм (spasm), стеноз (stenosis)), вероятные (эндотелиальная дисфункция (endothelial dysfunction), дисфункция тромбоцитов (platelet dysfunction), микроэмболизация (microembolization)), возможные (транспорт кислорода (oxygen transport), энергетические субстраты (energy substrates), митохондриальная дисфункция (mitochondrial dysfunction), аномальное происхождение (aberrant origin)). Предполагается, что данные меха-

низмы могут спровоцировать стенокардию и (или) ишемию по отдельности или в комбинации.

Современный уровень знаний не позволяет нам полноценно идентифицировать механизмы, провоцирующие возникновение ишемии, или механизмы, преобладающие в возникновении ишемии у отдельных пациентов. Распространенные «подсказки» включают в себя наличие симптомов и (или) признаков ишемии в состоянии покоя у больных с вазоспастической стенокардией и отсутствие клинического эффекта чрескожной коронарной ангиопластики у больных с микрососудистой дисфункцией. Однако, данные наблюдения находятся в явном противоречии с различными механизмами, перечисленными выше. До получения дополнительных свидетельств лучшим способом понять основной механизм у пациентов, страдающих от синдромов хронической ишемии, можно считать перекрестный анализ информации, полученной по результатам тщательного сбора анамнеза, и результатов более чем одной провокационной пробы, насколько это возможно. После получения достаточного количества данных станет возможным построение алгоритмов заблаговременного прогнозирования основного механизма.

5. Оценка риска при хронических коронарных синдромах

Прогноз у больных с синдромами ишемии миокарда обычно определяется тяжестью и масштабом коронарного атеросклероза.

Последние данные ставят под сомнение верность данного предположения [18, 19]. Согласно данным Датского реестра ишемической болезни сердца, у пациентов со стенокардией и нормальными коронарными артериями отмечалось 85 %-ное повышение риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений (MACE) (смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, госпитализация по поводу инфаркта миокарда, сердечная недостаточность



Рисунок 1. Механизмы возникновения ишемии миокарда.

или инсульт) и 52 %-ное повышение риска смертности по любым причинам, без каких-либо различий между мужчинами и женщинами, в сравнении с контрольной группой. Примечательно, что в данном Реестре у пациентов со стабильной стенокардией нередко отмечалась необструктивная КН: у 65 % женщин и 32 % мужчин с тенденцией к росту показателей с течением времени.

6. Подход к лекарственной терапии: от иерархического к индивидуальному

Новое представление об ишемии миокарда требует переоценки текущих протоколов лечения. Идентификация механизмов, которые вызывают ишемию у каждого отдельного пациента, имеет первостепенное значение для реализации специализированного подхода к терапевтическому лечению. Тем не менее, в Руководстве ESC 2019 г. по-прежнему предлагается поэтапный подход, который предусматривает применение антиангинальных средств первой, второй, третьей и даже четвертой линии [10]. Чтобы еще больше усложнить процесс принятия медицинских решений, в Руководстве допускается возможность возникновения обстоя-

тельств, когда средства второй линии терапии могут стать первоочередными [10].

Целесообразность данного иерархического или ступенчатого подхода к лечению была недавно поставлена под сомнение, исходя из ряда соображений [20, 21]:

- Отсутствие каких-либо мер по определению соответствия антиангинального средства механизму, провоцирующему ишемию миокарда.
- Недостаточный – если таковой вообще применяется – учет сопутствующих заболеваний, которые могут снижать эффективность или служить противопоказанием для ряда антиангинальных средств: гипертония, сахарный диабет, заболевания периферических сосудов, депрессия и т.д.
- Отсутствие данных, подтверждающих корректность рекомендаций. Недавний анализ данных исследований, опубликованных за последние 50 лет, не выявил никакого превосходства любого из перечисленных средств первоочередной терапии над средствами, указанными в качестве препаратов второй линии [21]

Бета-блокаторы и ивабрадин полезны при обструкциях, ограни-

чивающих кровотоков, но они неэффективны, когда ишемия вызвана эпикардиальным или микрососудистым спазмом. Органические нитраты, действуя как экзогенный субстрат для оксида азота (NO), вероятно, могут принести пользу, когда эндотелиальная дисфункция нарушает каскад реакций эндотелиального L-аргинина/ NO, что приводит к снижению доступности биоактивного NO с пониженной эндотелий-зависимой релаксацией, но индуцируют переносимость со снижением эффективности [22].

При подтвержденном эпикардиальном коронарном или микрососудистом спазме в качестве первоочередных средств терапии следует использовать блокаторы кальциевых каналов [23]. У большинства пациентов, включая пациентов, у которых механизм, провоцирующий стенокардию и ишемию, четко не определен, наиболее оптимальным вариантом может быть подход, предусматривающий применение триметазидина или ранолазина с учетом характеристик метаболизма [24].

7. Показания к реваскуляризации миокарда

Многочисленные испытания и несколько мета-анализов не

подтвердили высокую прогностическую пользу ЧКА в рамках медицинского лечения. Данные выводы были подтверждены в недавно опубликованном отчете о проведенном исследовании ISCHEMIA [25]. Среди пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и умеренной или тяжелой ишемией, первоначальная инвазивная стратегия не снижает риск развития ишемических сердечно-сосудистых осложнений или летального исхода в течение медианного периода, составляющего 3,2 года, по сравнению с первоначальной консервативной стратегией. Аналогичные результаты были получены в ходе сателлитного исследования с участием пациентов, подверженных повышенному риску возникновения тяжелых побочных эффектов, связанных с прогрессирующим заболеванием почек [26]. В исследовании ISCHEMIA не были включены пациенты с поражением левой главной коронарной артерии, поэтому результаты не применимы к рассматриваемой подгруппе высокого риска [26].

Более глубокое понимание механизмов, провоцирующих стенокардию и ишемию миокарда у

каждого отдельного пациента, с высокой долей вероятности позволит ограничить число ненужных процедур, и, следовательно, улучшить общие показатели соотношения затрат и пользы ЧКА. Стойкую стенокардию и (или) ишемию после ЧКА обычно связывают с техническими факторами, например, неполной реваскуляризацией и (или) рестенозом внутри стента [27]. Однако в недавнем проспективном исследовании, в котором был принят ряд мер для исключения искажающих факторов, подтвердилось то, что после «успешной» ЧКА, проведенной без осложнений, у 30 % пациентов сохраняются симптомы и признаки ишемии миокарда [15]. Выполнения ненужных процедур можно было бы избежать, если бы перед ЧКА проводился должный анализ альтернативных механизмов, причем не только у пациентов без значительного стеноза, согласно результатам ангиографии [13], но также у пациентов со значительным стенозом.

8. Выводы

Цель данного документа заключается в стимулировании изменений в кардиологической практике

с учетом многофакторной природы синдромов ишемии миокарда.

Имеющиеся данные убедительно подчеркивают необходимость в переходе от парадигмы, centered на единой хронической коронарной «болезни», к более широкому и более содержательному подходу «синдромов ишемии миокарда», который признает важность целого ряда основных причин.

Данное новое восприятие ишемии миокарда как многофакторной патологии, как ожидается, умалит роль коронарного стеноза, и позволит сосредоточить больше внимания на альтернативных механизмах возникновения ишемии, включая эпикардальный спазм, коронарную микрососудистую дисфункцию и изменения в сердечном энергетическом метаболизме. Таким образом, нам следует переориентировать осмысление проблемы с модели коронарных обструкций, ограничивающих эпикардальный кровоток, как обязательного условия стенокардии и ишемии, на более комплексную парадигму, учитывающую другие механизмы, провоцирующие возникновение ишемии. ■

Список литературы

1. M. Marzilli, C.N. Merz, W.E. Boden, et al., Obstructive coronary atherosclerosis and ischemic heart disease: an elusive link! *J. Am. Coll. Cardiol.* 60 (11) (2012) 951-956.
2. F. Crea, P.G. Camici, C.N. Bairey Merz, Coronary microvascular dysfunction: an update, *Eur. Heart J.* 35 (17) (2014) 1101-1111.
3. C.N. Bairey Merz, C.J. Pepine, M.N. Walsh, J.L. Fleg, Ischemia and no obstructive coronary artery disease (INOCA): developing evidence-based therapies and research agenda for the next decade, *Circulation* 135 (11) (2017) 1075-1092.
4. J.C. Kaski, F. Crea, B.J. Gersh, P.G. Camici, Reappraisal of ischemic heart disease, *Circulation.* 138 (14) (2018) 1463-1480.
5. M.R. Patel, E.D. Peterson, D. Dai, et al., Low diagnostic yield of elective coronary angiography, *N. Engl. J. Med.* 362 (10) (2010) 886-895.
6. V.Y. Cheng, D.S. Berman, A. Rozanski, et al., Performance of the traditional age, sex, and angina typicality-based approach for estimating pretest probability of angiographically significant coronary artery disease in patients undergoing coronary computed tomographic angiography: results from the multinational coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry (CONFIRM), *Circulation* 124 (22) (2011) 2423-2432 (2421-2428).
7. C. Fatini, L. Mannini, E. Sticchi, et al., Hemorheologic profile in systemic sclerosis: role of NOS3-786T>C and 894G>T polymorphisms in modulating both the hemorheologic parameters and the susceptibility to the disease, *Arthritis Rheum.* 54 (7) (2006) 2263-2270.
8. N. Fillmore, J. Mori, G.D. Lopaschuk, Mitochondrial fatty acid oxidation alterations in heart failure, ischaemic heart disease and diabetic cardiomyopathy, *Br. J. Pharmacol.* 171 (8) (2014) 2080-2090.
9. T. Martins-Marques, S. Catarino, C. Marques, et al., Heart ischemia results in connexin43 ubiquitination localized at the intercalated discs, *Biochimie* 112 (2015)196-201.
10. J. Knuuti, W. Wijns, A. Saraste, et al., 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndrome, *Eur. Heart J.* 41 (2020) 407-477.
11. F. Lin, L.J. Shaw, D.S. Berman, et al., Multidetector computed tomography coronary artery plaque predictors of stress-induced myocardial ischemia by SPECT, *Atherosclerosis* 197 (2) (2008) 700-709.

12. B. De Bruyne, W.F. Fearon, N.H. Pijls, et al., Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease, *N. Engl. J. Med.* 371 (13) (2014) 1208-1217.
13. T.J. Ford, B. Stanley, R. Good, et al., Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in angina: The CorMicA trial, *J. Am Coll. Cardiol.* 72 (23 Pt A) (2018) 2841-2855.
14. L.J. Shaw, R.E. Shaw, C.N. Merz, et al., Impact of ethnicity and gender differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry, *Circulation.* 117 (14) (2008) 1787-1801.
15. A. Huqi, D. Morrone, G. Guarini, P. Capozza, E. Orsini, M. Marzilli, Stress testing after complete and successful coronary revascularization, *Can. J. Cardiol.* 32 (8) (2016) 986 (e923-989).
16. K. Hirata, A. Kadirvelu, M. Kinjo, et al., Altered coronary vasomotor function in young patients with systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum.* 56 (6) (2007) 1904-1909.
17. O. Ciftci, S. Yilmaz, S. Topcu, et al., Impaired coronary microvascular function and increased intima-media thickness in rheumatoid arthritis, *Atherosclerosis* 198 (2) (2008) 332-337.
18. L. Jespersen, A. Hvelplund, S.Z. Abildstrom, et al., Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events, *Eur. Heart J.* 33 (6) (2012) 734-744.
19. C. Ozcan, K. Juel, J. Flensted Lassen, L.M. von Kappelgaard, P.E. Mortensen, G. Gislason, The Danish Heart Registry, *Clin. Epidemiol.* 8 (2016) 503-508.
20. P.G. Camici, F. Crea, R. Ferrari, Commentary: the new ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes, *Int. J. Cardiol.* 297 (2019) 19-21.
21. R. Ferrari, P.G. Camici, F. Crea, et al., Expert consensus document: a 'diamond' approach to personalized treatment of angina, *Nat. Rev. Cardiol.* 15 (2) (2018) 120-132.
22. M.A. Prangani, K.P. Desai, D. Morrone, M.S. Sidhu, W.E. Boden, The role of nitrates in the management of stable ischemic heart disease: a review of the current evidence and guidelines, *Rev. Cardiovasc. Med.* 18 (1) (2017) 14-20.
23. K. Nishigaki, Y. Inoue, Y. Yamanouchi, et al., Prognostic effects of calcium channel blockers in patients with vasospastic angina—a meta-analysis, *Circ. J.* 74 (9) (2010) 1943-1950.
24. G. Guarini, A. Huqi, D. Morrone, P.F.G. Capozza, M. Marzilli, Trimetazidine and other metabolic modifiers, *Eur. Cardiol.* 13 (2) (2018) 104-111.
25. D.J. Maron, J.S. Hochman, H.R. Reynolds, et al., Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease, *N. Engl. J. Med.* 382 (March 30, 2020) 1395-1407.
26. S. Bangalore, D.J. Maron, S.M. O'Brien, et al., Management of coronary disease in patients with advanced kidney disease, *N. Engl. J. Med.* 382 (March 30, 2020) 1608-1618.
27. F. Crea, C.N. Bairey Merz, J.F. Beltrame, et al., Mechanisms and diagnostic evaluation of persistent or recurrent angina following percutaneous coronary revascularization, *Eur. Heart J.* 40 (29) (2019) 2455-2462.
28. P.S. Douglas, U. Hoffmann, M.R. Patel, et al., Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease, *N. Engl. J. Med.* 372 (2015) 1291-1300.
29. SCOT-HEART investigators, CT coronary angiography in patients with suspected angina due to coronary heart disease (SCOT-HEART): an open-label, parallel-group, multicentre trial, *Lancet* 385 (2015) 2383-2391.
30. R. Al-Lamee, D. Thompson, H.M. Dehbi, et al., Percutaneous coronary intervention instable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial, *Lancet* 391 (2018) 31-40.

Авторская публикация. Опубликовано Elsevier B.V. Данная статья представляет собой документ с открытым доступом, распространяемый в соответствии с условиями лицензии CC-BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Женский вопрос в кардиологии



В.Б. Мычка,

профессор, д.м.н., постоянный член рабочей группы Сердце и гипертония Европейского общества кардиологов, эксперт Международного общества гинекологической эндокринологии

До недавнего времени бытовало мнение о том, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), развивающиеся вследствие атеросклероза, ассоциируются в основном с лицами мужского пола. Однако результаты исследований последних лет показали, что в Европе женщины гораздо чаще умирают от ССЗ по сравнению с мужчинами (55 % женщин в противоположность 43 % мужчин). Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является причиной смерти женщин в 24 % случаев, инсульт – в 18 % и другие ССЗ – в 15 % случаев. В то время как у мужчин ИБС служит причиной смерти в 21 % случаев, инсульт – в 11 % и остальные ССЗ – в 11 % случаев [1].

Ишемическая болезнь сердца лидирует в женской смертности (24 %), что существенно опаснее рака молочной железы, который всегда считался «убийцей женщин». Однако, несмотря на то, что рак молочных желез является достаточно часто встречающимся заболеванием, в действительности он приводит к смерти только в 3 % случаев [2]. Несомненно, существуют различия в СС заболеваемости между женщинами и мужчинами. В 50 % случаев женщины могут умереть от первого сердечного приступа, в то время как у мужчин эта цифра составляет 30 %. Из тех женщин, кто выжил после первого приступа стенокардии, 38 % умирают в течение первого года, тогда как среди мужчин умирают 25 %. Госпитальная летальность при инфаркте миокарда (ИМ) у женщин составляет 19 % против 12% у мужчин. А летальность в течение первого года после ИМ у женщин составляет 36 % и у мужчин значительно меньше – 26 %.

Эпидемиология, симптоматика и динамика развития ССЗ различаются у женщин и мужчин. Как правило, женщины в момент развития у них ССЗ приблизительно на 10-12 лет старше мужчин [2]. Хотя СС со-

бытия – редкое явление у женщин в пременопаузе, их частота наиболее заметно увеличивается после 45-54 лет, т.е. во время наступления менопаузы. У женщин в постменопаузе риск ИБС в 4 раза выше, чем у женщин в пременопаузе.

В отличие от мужчин у женщин чаще выявляются множественные факторы риска (ФР) ССЗ, такие как висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), гипергликемия, атерогенная дислипидемия, артериальная гипертония (АГ). Все эти симптомы являются составляющими метаболического синдрома (МС). Результаты Фрамингемского исследования установили, что у женщин с ожирением риск ИБС на 30-65 % выше, риск смерти в 5 раз выше, чем у женщин с нормальной массой тела. Артериальная гипертония у женщин до 50 лет встречается в 40 % случаев, а старше 50 лет – в 50 %. Сахарный диабет (СД) встречается в 2 раза чаще у женщин, чем у мужчин в возрасте старше 45 лет.

Смертность среди женщин, страдающих СД, в 3-7 раз выше по сравнению с женщинами без СД. СД среди ФР занимает 7-е место у женщин и 21-е у мужчин [3]. У

мужчин, страдающих СД, внезапная смерть развивается на 50 %, а у женщин с диабетом на 30 % чаще, чем у лиц соответствующего пола и возраста без диабета. Таким образом, повышение частоты ССЗ у женщин, особенно ИМ и стенокардии, а также СД совпадает по времени с наступлением менопаузы.

Европейское общество кардиологов (ЕОК) признало наличие значительных пробелов в научном понимании различных аспектов СС заболеваемости у женщин, в связи с чем его эксперты содействовали созданию программы «Женское сердце» [4]. Основной целью ЕОК является улучшение качества жизни европейского населения, что во многом связано с сокращением СС заболеваемости. Одна из главных задач состоит в осознании проблемы СС заболеваемости у женщин, что связано с повышением знаний в этой области как среди медицинского и научного сообщества, так и среди населения в целом. Частью этой программы явилась встреча гинекологов и кардиологов с целью выработки единого экспертного мнения и междисциплинарного алгоритма ведения женщин в постменопаузе с климактерическими проявлениями. При этом основной акцент был

сделан на выявлении СС ФР. Это начинание встретило полное взаимопонимание со стороны гинекологов, которые также высказались относительно необходимости выработки консенсуса по вопросам СС риска у женщин в постменопаузе в ходе откровенного диалога всех заинтересованных сторон [5]. Кроме того, в Заявлении Исполнительного комитета Международного общества по менопаузе была подчеркнута важность проведения клинических исследований, которые способствовали бы совершенствованию клинической практики. В частности, Международное общество по менопаузе поддерживает расширение исследований в области влияния гормонов на сердечно-сосудистую систему.

Большинство европейских стран, в том числе и Россия, поддержали эту инициативу ЕОК. В 2007 г. в России под эгидой Российского медицинского общества АГ, Российского общества гинекологов-эндокринологов и общества менопаузы создан Консенсус Российских кардиологов и гинекологов, посвященный ведению женщин с СС риском в пери- и постменопаузе. В 2009 г. во второй пересмотр Рекомендаций по диагностике и лечению МС Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) впервые внесен раздел, посвященный постменопаузальному МС и менопаузальной гормональной терапии (МГТ). В этом же году разработаны и опубликованы первые Российские рекомендации по МГТ для гинекологов. Инициированы и проводятся совместные кардиологами и гинекологами научные исследования, конференции и образовательные программы для врачей. И, уже в 2018 г. озадачились американские кардиологи и гинекологи, выступив с совместным заявлением (Американская ассоциация кардиологов (American heart association (АНА)) и Американская коллегия акушеров и гинекологов (American college of obstetricians and gynecologists (ACOG)).

Акушеры-гинекологи и кардиологи должны сотрудничать между собой в целях оптимизации, ранне-

го выявления и модификации факторов риска заболеваний сердца и инсульта, что может послужить ключевым элементом в улучшении здоровья женщин на долгую перспективу.

Решение в пользу назначения менопаузальной гормональной терапии должно приниматься после полной оценки степени сердечно-сосудистого риска и может оказать положительное пожизненное влияние на здоровье женщин.

Знание гендерных различий ССЗ и потребностей женщин, а также объединение усилий акушеров-гинекологов и кардиологов позволит снизить сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность [6].

Существенно более высокая заболеваемость ССЗ и СД у женщин в сравнении с мужчинами, вероятно, связана со значительно большей встречаемостью МС у женщин, особенно в период постменопаузы, как в нашей стране, так и во всем мире.

ИР лежит в основе патогенеза метаболического синдрома (МС), который характеризуется абдоминальным ожирением, нарушением метаболизма глюкозы, артериальной гипертензией и дислипидемией. Распространенность МС в постменопаузе резко увеличивается и колеблется в диапазоне от 30 до 70 % по сравнению с 14-45 % у женщин репродуктивного возраста [7, 8].

Учитывая вышеперечисленные неблагоприятные метаболические изменения, менопауза связана с повышенным риском развития СД 2 типа. Результаты исследования Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) показали, что снижение концентрации эстрадиола (E2) коррелировало с повышением риска СД 2 в переходном периоде на 47 % [9]. Важность роли дефицита эстрогенов подтверждают результаты исследования женщин после овариэктомии, показавшие увеличение риска СД 2 типа на 57 % по сравнению с женщинами, которые не подвергались такой операции [10].

Основываясь на определениях NCEP-АТPIII и IDE, в ходе исследо-

вания EUROASPIRE продемонстрировано наличие метаболического синдрома у 56 % и 72 % женщин в противоположность 40 % и 59 % мужчин, соответственно [13]. Следует особенно подчеркнуть, что у женщин по сравнению с мужчинами распространенность ожирения была выше, а уровни липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) ниже. Кроме того, повышение с возрастом уровней липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеина (а) более характерно для женщин, чем для мужчин.

Исследование EUROASPIRE продемонстрировало, что ожирение, особенно висцеральное (окружность талии превышает 88 см у женщин и 102 см у мужчин), по различным критериям диагностики МС более распространено среди женщин (70 %), чем среди мужчин (46 %) с ИБС. Возникновение центральной формы ожирения коррелирует по времени с периодом менопаузального перехода [14]. Даже небольшое увеличение веса в течение взрослого периода жизни, независимо от физической активности, связано с более высоким риском смерти у женщин.

В основе развития ССЗ, СД 2 типа и их фатальных осложнений у женщин лежит МС, обусловленный наступлением менопаузы, т.е. дефицитом эстрогенов. В репродуктивном периоде ССЗ, вызванные атеросклерозом, крайне редко встречаются у женщин. Это обусловлено защитным действием половых стероидов на СС систему. Эстрогены оказывают позитивное влияние на липидный профиль в виде снижения уровня общего холестерина (ХС), ХС ЛПНП, липопротеина (а) и аполипопротеина, повышения уровня ХС ЛПВП [15]. Со стороны функции эндотелия сосудов эстрогены вызывают подавление апоптоза и пролиферации гладкомышечных клеток стенки сосуда в ответ на ее повреждение; оказывают противовоспалительное и антиоксидантное действие; увеличивают продукцию простациклина и оксида азота; блокируют кальциевые каналы. Эстрогены уменьшают

содержание ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в плазме крови. В регуляции активности симпатической нервной системы (СНС) эстрогены также принимают непосредственное участие. Кроме того, эстрогены способны увеличивать секрецию инсулина и повышать чувствительность к нему.

Прогестерон – гормон желтого тела, снижает тонус артериол, пролиферацию гладкомышечных клеток коронарных артерий, блокирует медленные кальциевые каналы. В почках прогестерон уменьшает реабсорбцию ионов натрия. Кроме того, он оказывает позитивное влияние на липидный обмен, снижает уровни ТГ и ХС ЛПОНП. Прогестерон, также участвуя в регуляции свертывающей системы крови, снижает уровень антитромбина III и концентрацию фактора VIII. Прогестерон взаимодействует с PPAR γ рецепторами адипоцитов висцерального жира, таким образом повышая чувствительность периферических тканей к инсулину. А также он участвует в дифференцировке адипоцитов, препятствуя развитию висцерального ожирения. С наступлением менопаузы и снижения секреции эстрогенов снижаются и постепенно теряются все эти защитные свойства половых стероидов, что является причиной СС заболеваемости у женщин [16].

В постменопаузе меняется взаимоотношение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и женских половых гормонов, повышается активность ренина в плазме и связанная с ним продукция ангиотензина II, теряется ингибирующее влияние эстрогенов на экспрессию рецепторов ангиотензина II типа 1 (AT1), развивается дисбаланс между оксидом азота и ангиотензином II, а его влияние на AT1 становится более выраженным. Повышение активности РААС является одним из ведущих механизмов формирования АГ у женщин в постменопаузе. Кроме того, в генезе АГ принимает участие повышение активности СНС и дисфункция эндотелия сосудов, явля-

ющиеся следствием эстрогенного дефицита. Повышение активности СНС вызывает повышение секреции норадреналина и спазм сосудов и повышение общего сосудистого сопротивления (ОПСС). При нарушении функции эндотелия нарушается баланс вазоактивных медиаторов эндотелия сосудов. При этом повышается выработка эндотелием вазоконстрикторов и снижается секреция вазодилататоров, особенно оксида азота. Это также вызывает повышение ОПСС и повышение уровня артериального давления (АД). Кроме того, теряются защитные антиатерогенные свойства оксида азота, что способствует раннему развитию атеросклероза.

Еще одной важнейшей причиной развития АГ, атеросклероза и других ССЗ у женщин в постменопаузе является развитие МС. С наступлением менопаузы отмечается стремительное снижение секреции эстрогенов, в то время как секреция андрогенов снижается более медленно и плавно. Таким образом, наступает относительная резкому снижению эстрогенов гиперандрогения. Это, в свою очередь, вызывает развитие андронного ожирения с перераспределением подкожного жира в верхнюю половину тела и увеличение массы висцерального жира [17]. Прогрессированию висцерального ожирения способствует также снижение уровня соматотропного гормона (СТГ), являющееся следствием дефицита эстрогенов. Дефицит СТГ вызывает нарушение секреции инсулина и инсулинорезистентность (ИР). Снижение уровня прогестерона приводит к снижению активности PPAR γ и α рецепторов и, как следствие, снижению секреции адипонектина и ИР, а также повышению объема висцерального жира. Развитие ожирения усугубляет рост уровня глюкокортикоидов, которое наблюдается с повышением возраста. При этом нарушается механизм обратной связи и в ответ на любую, даже незначительную стрессовую ситуацию, замедляется восстановление исходного уровня стрессовых

гормонов, в частности глюкокортикоидов, концентрация которых длительное время держится на высоких значениях. С возрастом отмечается изменение соотношения минералкортикоидов и глюкокортикоидов в гиппокампе и гипоталамусе в пользу увеличения глюкокортикоидов. Эстрогены участвуют также в регуляции аппетита. Было установлено, что в репродуктивном периоде женщины в фазу овуляции, когда отмечается максимальный выброс эстрогенов, едят менее калорийную пищу и в меньшем объеме, чем в лютеиновую фазу, когда снижается секреция половых стероидов. У женщин в постменопаузе наблюдается изменение пищевого поведения в сторону повышения аппетита, что способствует нарастанию массы тела и прогрессированию МС [18].

МС у женщин в постменопаузе формируется по традиционному механизму, таким же образом, как у других категорий больных. Отличие лишь в том, что его развитие инициирует дефицит эстрогенов.

Ведущая роль в патогенезе МС принадлежит инсулинорезистентности (ИР) и вызванной ею компенсаторной гиперинсулинемией (ГИ). ГИ снижает чувствительность инсулиновых рецепторов, вследствие чего глюкоза и жиры, поступающие с пищей, депонируются жировой тканью.

Гиперинсулинемия подавляет распад жиров, что способствует прогрессированию висцерального ожирения. Постоянная ГИ истощает секреторный аппарат β -клеток поджелудочной железы, что приводит к развитию НТГ, а впоследствии и к СД типа 2.

При висцеральном ожирении адипоциты висцеральной жировой ткани секретируют свободные жирные кислоты (СЖК) непосредственно в воротную вену печени, что в сочетании с повышением глюкозы в крови приводит к увеличению синтеза в печени триглицеридов (ТГ), апо-В, ЛПОНП, ЛПНП. Снижается также содержание ЛПВП.

При ИР развивается дисфункция эндотелия сосудов. При этом

повышается секреция вазоконстрикторов (эндотелина, тромбосана) и снижается секреция вазодилататоров (оксида азота (NO) и простациклина), что способствует развитию АГ. ГИ, воздействуя на гипоталамические ядра, приводит к повышению активации симпатической нервной системы (СНС) и снижению активности парасимпатической нервной системы, что приводит к увеличению сердечного выброса, частоты сердечных сокращений (ЧСС), снижению вариабельности сердечного ритма. Это способствует повышению общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС).

ГИ, воздействуя на гипоталамические ядра, вызывает нарушение функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, приводя к повышенной активации РААС. ГИ вызывает задержку натрия почками и гиперволемию. Инсулин, как митогенный фактор, вызывает усиление пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, сужая их просвет, что еще более повышает ОПСС. Адипоциты висцеральной жировой ткани при ожирении в избытке синтезируют ряд гормонально активных веществ: лептин, свободные жирные кислоты, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), инсулиноподобный фактор роста (ИФР), ингибитор активатора плазминогена (ИАП-1), ангиотензиноген, ангиотензин II, интерлейкины, простагландины, эстрогены.

Лептин – гормон, продуцируемый только адипоцитами висцеральной жировой ткани. В норме он регулирует чувство насыщения. Однако при МС, несмотря на повышенное его содержание в крови, утрачивается чувствительность гипоталамических центров к нему и развивается относительная лептинорезистентность. Лептин оказывает подобное инсулину влияние на СНС и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему.

При ИР снижается активность фибринолитической системы за счет повышенного содержания в крови ИАП-1, который усилен-

но вырабатывается в эндотелии, адипоцитах, печени, клетках мышечной ткани и высвобождается из тромбоцитов. Это создает предрасположенность к тромбозам и способствует ремоделированию сосудов и образованию атеросклеротических бляшек. Гипергликемия, ГИ, АГ, нарушения фибринолиза создают условия для раннего развития атеросклероза [19].

Учитывая те стремительно развивающиеся патологические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, которые вызывает эстрогенный дефицит у женщин в постменопаузе, логичным и оправданным представляется назначение заместительной гормональной терапии. История с МГТ носит драматичный и неоднозначный характер. Предпринимались попытки лечить МГТ ИБС и другие ССЗ. Данные, полученные в ходе наблюдательных исследований, показали, что заместительная гормональная терапия может увеличить показатель выживания женщин после операции по коронарному стентированию [20] и после инфаркта миокарда [21]. Другие потенциально благоприятные эффекты эстрогенов включают существенное увеличение уровня ЛПВП и уменьшение уровня ЛПНП у женщин в постменопаузе, что сопровождается благоприятным влиянием на показатели коагуляции [22]. Результаты наблюдательных исследований выявили благоприятное воздействие гормональной терапии на сердечно-сосудистую систему. Однако рандомизированные клинические исследования, подобные WHI (Women's Health Initiative), в которые не включались женщины с диагностированной ИБС, показали, что эстрогены в комбинации с прогестинами не оказывают защитного влияния на сердечно-сосудистую систему и даже могут увеличить ее риск у женщин старшего возраста в постменопаузе [23]. Эти предварительные результаты оказали влияние на формирование негативного отношения к МГТ. Однако после тщательного анализа с учетом возраста и длительности менопаузы в мо-

мент начала МГТ было установлено, что у женщин не старше 60 лет и длительности менопаузы не более 10 лет не повышался риск ССЗ и на 30 % снижалась общая смертность. Интересно, что не было выявлено никакого повышения риска рака молочной железы среди женщин, которые ранее никогда не использовали гормональную терапию до включения в исследование, и у тех, чей возраст на этот момент составлял менее 60 лет. Результаты WHI также продемонстрировали, что повышение риска венозного тромбоза на фоне комбинированной терапии эстрогенами и прогестинами наблюдалось с увеличением возраста женщин [24], как и риска ишемического инсульта, который составлял приблизительно восемь случаев на 10 000 женщин, получавших лечение [25].

Было высказано предположение, что при назначении гормональной терапии продолжительность постменопаузы может быть более важным предвестником СС риска, чем возраст женщины. Углубленный анализ данных наблюдательного Исследования Здоровья Медсестер также показал, что относительный риск инфаркта миокарда не был повышен у женщин, начавших терапию гормонами в течение 10 лет после наступления менопаузы [26]. Мета-анализ 23 исследований с участием более 39000 женщин в постменопаузе разного возраста подтвердил снижение ССЗ и смертности у тех женщин, которым МГТ назначали в возрасте до 60 лет.

МГТ оказывает благоприятный эффект на различные метаболические параметры: снижение накопления абдоминального жира, усиление окисления липидов, повышение расхода энергии и улучшение чувствительности к инсулину, благодаря прямому влиянию эстрогенов на эстрогеновые рецепторы в печени, в мышцах и в жировой ткани. Мета-анализ 107 исследований показал, что МГТ снижала резистентность к инсулину на 13 % и число новых случаев СД 2 типа – на 30 % [10].

В последних рекомендациях Международного общества по менопаузе (International Menopause Society (IMS)) одно из ключевых положений звучит следующим образом [11]:

Накопление абдоминальной жировой массы в менопаузальном периоде ослабляется на фоне терапии эстрогенами, при этом уменьшается общая жировая масса, улучшается чувствительность к инсулину и снижается частота развития сахарного диабета 2 типа. [Уровень доказательности А].

Конечно, речь не идет о лечении МС с помощью МГТ, которая должна назначаться строго по показаниям, но можно говорить о профилактике этого нарушения и его осложнений за счет влияния МГТ на патогенетические звенья. В крупномасштабном рандомизированном контролируемом исследовании Women's Health Initiative (WHI) применение МГТ снижало риск новых случаев СД 2 типа вне зависимости от величины ИМТ [12].

В этих же рекомендациях эксперты уверенно утверждают, что:

- МГТ снижает риск ССЗ путем положительного влияния на метаболический синдром, улучшает метаболизм липидов и углеводов;
- МГТ обладает кардиопротективными эффектами;
- МГТ уменьшает объем висцерального жира, снижает риск СД и улучшает чувствительность к инсулину при ИР;
- МГТ снижает риск коронарного атеросклероза, инфарктов миокарда и СС смертности [12].

Таким образом, МГТ, назначенная своевременно и по показаниям, может дополнительно оказать благотворное влияние на метаболические параметры и факторы сердечно-сосудистого риска. ■

Список литературы:

1. Peterson S, et al. European Cardiovascular Disease Statistics, 2nd edn. London: British Heart Foundation, 2005.
2. Ouyang P, et al. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system: lessons learned and unanswered questions. J Am Coll Cardiol 2006; 47:1741–53.
3. Stramba-Badiale Me, et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006;27: 994–1005.
4. Benagiano G, et al. Why a consensus conference on hormone replacement therapy and the cardiovascular system? Maturitas 2004; 47:245–53.
5. Naftolin F, et al. Executive Committee of the International Menopause Society. Guidelines for hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. Climacteric 2004; 7:333–7.
6. Brown HL, Warner JJ, Gianos E, et al. Promoting Risk Identification and Reduction of Cardiovascular Disease in Women Through Collaboration with Obstetricians and Gynecologists a Presidential Advisory from the American Heart Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. Circulation. 2018; 137:00–00.
7. Stefanska A, Bergmann K, Sypniewska G. Metabolic syndrome and menopause: pathophysiology, clinical and diagnostic significance. Adv Clin Chem 2015; 72:1–15.
8. Janssen I, Powell LH, Crawford S, et al. Menopause and the metabolic syndrome: The Study of Women's Health Across the Nation. Arch Intern Med 2008; 168:1568–1575
9. Park SK, Harlow SD, Zheng H, et al. Association between changes in oestradiol and follicle-stimulating hormone levels during the menopausal transition and risk of diabetes. Diabet Med 2017; 34:531–538
10. Appiah D, Winters SJ, Hornung CA. Bilateral oophorectomy and the risk of incident diabetes in postmenopausal women. Diabetes Care 2014; 37:725–733.
11. Baber RJ, Panay N, Fenton A, and the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric 2016;19(2):109–150.
12. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. JAMA 2013; 310:1353–1368.
13. Pyorala K, et al. EUROASPIRE I Group; EUROASPIRE II Group. Risk factor management in diabetic and non-diabetic patients with coronary heart disease. Findings from the EUROASPIRE I AND II surveys. Diabetologia 2004;47: 1257–65.
14. Guthrie JR, et al. The menopausal transition: a 9-year prospective population-based study. The Melbourne Women's Midlife Health Project. Climacteric 2004; 7:375–89.
15. Shlipak MG, et al. Hormone therapy and in-hospital survival after myocardial infarction in postmenopausal women. Circulation 2001; 104:2300–4.
16. Dias AR Jr, et al. Effects of conjugated equine estrogens or raloxifene on lipid profile, coagulation and fibrinolysis factors in postmenopausal women. Climacteric 2005; 8:63–70.
17. Manson JE, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med 2003; 349:523–34.
18. Cushman M, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. JAMA 2004; 292:1573–80.
19. Wassertheil-Smoller S. et al.; WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in post-menopausal women: The Women's Health Initiative: a randomized trial. JAMA 2003; 289:2673–84.
20. Grodstein F, et al. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. J Womens Health 2006;15: 35–44.
21. Rossouw JE, et al.; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288:321–33.
22. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр). – М., 2009.
23. Berry KL, et al. Large-artery stiffness contributes to the greater prevalence of systolic hypertension in elderly women. J Am Geriatr Soc 2004;52(3):368–373.
24. Сметник В.П. Метаболические влияния эстрогенов и их дефицита // В кн.: Руководство по климактерию/Под. ред. Сметник В.П., Кулакова В.И. / М.: МИА, 2001. С. 406–440.
25. Pasquali R, et al. Body weight, fat distribution and the menopausal status in women. Int. J. Obes. 1994. Vol. 18. P. 614–621.
26. Сметник В.П. Медицина климактерия/Под редакцией Сметник В.П. – Ярославль: ООО «Издательство Литера». 2006.

Эффективность лечения пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и сопутствующей артериальной гипертензией: результаты многоцентрового исследования Престол



М.И. Лутай, И.П. Голикова, от имени участников исследования Престол
 ГУ Национальный научный центр «Институт кардиологии
 им. академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, Киев, Украина

Цель работы – изучить профиль пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сопутствующей артериальной гипертензией (АГ), которые в составе предшествующей терапии принимали бисопролол, но не достигли рекомендованных уровней частоты сокращений сердца (ЧСС) и артериального давления (АД); оценить частоту достижения рекомендованных уровней ЧСС и АД и изменение приверженности терапии у этих пациентов через 4 недели лечения при использовании скорректированных доз бисопролола и периндоприла в виде фиксированной комбинации.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 170 кардиологов поликлиник из различных регионов Украины. Каждый исследователь отбирал 15 последовательных амбулаторных пациентов, которые приходили на обычный визит. Критерии включения: возраст старше 18 лет, наличие ИБС, АД выше 140/90 мм рт. ст., ЧСС выше 60 уд. в мин, прием бисопролола в составе антигипертензивной терапии в течение последних 3 и более месяцев. Исследование состояло из двух визитов. На каждом оценивали объективный статус пациента, заполняли индивидуальную анкету (в т.ч. офисное систолическое и диастолическое АД, ЧСС, данные ЭКГ, клинические проявления ИБС, факторы риска, особенности образа жизни, сопутствующие заболевания, текущая терапия), определяли приверженность к терапии, проводили коррекцию терапии при необходимости, фиксировали наличие побочных эффектов и нежелательных явлений.

Результаты и обсуждение. Всего докторами было предоставлено 2785 анкет пациентов, из них критериям включения соответствовали 2394 (86%). Средний возраст обследованных – 61,4 года, мужчин было 57,1%, женщин – 42,9%. Диагноз ИБС установлен на основании: боли в грудной клетке – у 751 пациента (31,7%), документированного инфаркта миокарда в анамнезе – у 1281 (53,5%), коронарорентрографии – у 735 (30,7%), реваскуляризации миокарда (аортокоронарное шунтирование/стентирование) – у 474 (19,8%) обследованных. Использование в течение 4 недель фиксированной комбинации уже используемых ранее препаратов (периндоприл, бисопролол) позволяет эффективно снизить ЧСС и АД (уровня ЧСС; 70 уд. в мин достигли 84,9%, АД; 140/90 мм рт. ст. – 86,9% пациентов), уменьшить количество приступов стенокардии с 4,4 до 2,6 в неделю и потребность в нитроглицерине – с 4,8 до 2,7 таблетки в неделю, улучшить приверженность к терапии (в 66,5% случаев).

Выводы. Использование фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла у пациентов с ИБС и сопутствующей АГ, в том числе перенесших реваскуляризацию миокарда и с инфарктом миокарда в анамнезе, позволяет улучшить эффективность лечения, достичь рекомендованных уровней АД и ЧСС и повысить приверженность пациентов к терапии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, фиксированная комбинация, бисопролол, периндоприл, эффективность лечения, приверженность к терапии.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) уже много лет занимает лидирующие позиции в глобальной структуре заболеваемости и смер-

ности. По данным ВОЗ, эта патология приводит к более 7 миллионам смертей ежегодно, и, как ожидается, эти данные возрастут почти

вдвое к 2020 году. Таким образом, улучшение состояния пациентов, снижение смертности и частоты возникновения сердечно-сосуди-

стных (СС) осложнений являются наиболее важной целью лечения ИБС.

По данным международного реестра Clarify, 86% украинцев со стабильной ИБС страдают приступами стенокардии (у 36% диагностирована стенокардия III функционального класса (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов), 78% имеют сопутствующую артериальную гипертензию (АГ), у 81% в анамнезе зафиксирован инфаркт миокарда (ИМ), 35% перенесли реваскуляризацию миокарда [2].

Основными целями медикаментозного лечения ИБС являются улучшение клинического состояния пациентов, снижение уровня смертности и частоты новых случаев ИМ [10]. Наиболее убедительные доказательства положительного влияния на прогноз пациентов с ИБС (класс I, уровень доказательности A) установлены для четырех групп лекарственных средств: статины, антитромбоцитарные средства, блокаторы β -адренергических рецепторов (β -блокаторы) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ингибиторы АПФ) у пациентов с АГ, сердечной недостаточностью (СН) и сахарным диабетом 2 типа (СД). Эти группы лекарственных препаратов следует назначать всем пациентам с диагнозом ИБС при отсутствии противопоказаний [1, 3, 9].

β -блокаторам принадлежит особая роль в лечении ИБС, так как они являются эффективными антиангинальными препаратами и уменьшают клинические симптомы заболевания: предотвращают появление болевых и бессимптомных эпизодов ишемии миокарда, а также улучшают прогноз, особенно у пациентов, перенесших ИМ или аортокоронарное шунтирование (АКШ), у пациентов с СН, аритмиями. Таким образом, назначение β -блокаторов после ИМ снижает риск сердечно-сосудистой смерти и повторного ИМ на 30%. Следует отметить положительное влияние этой группы препаратов на снижение показателей смертности [4].

В основе действия β -блокаторов лежит блокада β_1 - и β_2 -адренорецепторов, которые расположены в различных органах [1]. Эти средства вызывают снижение ЧСС, сократительной способности, потребления кислорода миокардом, а также продление времени диастолического наполнения сердца и коронарной перфузии. Кроме того, действие β -блокаторов подразумевает снижение возбудимости миокарда, повышение порога фибрилляции желудочков и предотвращение развития аритмий, вызванных ишемией. Увеличенная ЧСС на фоне уже существующего атеросклероза коронарных артерий (КА) усиливает напряжение в стенке артерии, что может вызывать синдром обкрадывания из-за резкого усиления турбулентности кровотока в месте гемодинамически значимого стеноза КА и служить механической причиной разрыва атеросклеротической бляшки. Следовательно, контроль ЧСС у пациентов со стабильной ИБС является важнейшим условием эффективной антиангинальной терапии и напрямую связан с долгосрочным прогнозом [9, 18]. Наиболее простым и удобным клиническим критерием для эффективного дозирования β -блокатора является снижение ЧСС до 55-60 ударов в течение 1 минуты в покое.

β_1 -селективные блокаторы являются приоритетными средствами, так как демонстрируют более низкий риск побочных эффектов и лучшую переносимость при длительном применении. Еще одним важным требованием является достаточная продолжительность действия, которая позволяет обеспечить надлежащий терапевтический эффект в течение дня при однократном режиме дозирования препарата.

В настоящее время одним из наиболее часто используемых селективных β -блокаторов является бисопролол (57% назначений из числа всех доступных β -блокаторов), поскольку его антиангинальная эффективность и положительное влияние на прогноз у

пациентов с ИБС доказаны в ряде крупных исследований (TIBBS, CIBIS, CIBIS-II и др.). Бисопролол включен в перечень основных лекарственных средств Министерства здравоохранения Украины (2017 г.) как одно из наиболее эффективных, безопасных и экономически выгодных [18].

До недавнего времени основными показаниями для назначения иАПФ являлись застойная СН, АГ, СД 2 типа. В соответствии с последними европейскими и украинскими рекомендациями по лечению стабильной ИБС, пациентам с ИБС следует назначать блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы для предотвращения СС-осложнений (класс Pa, уровень доказательности B) [3, 4, 10]. Причиной такого подхода стали результаты двух крупных исследований HOPE и EUROPA, которые показали статистически значимое снижение СС-риска у пациентов со стабильной стенокардией при применении рамиприла и периндоприла [6]. При этом иАПФ оказались более эффективными, в то время как, по мнению некоторых авторов, назначение блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) целесообразно только в случае плохой переносимости иАПФ. ИАПФ – препараты первого выбора для лечения пациентов со стабильной ИБС, особенно при наличии у них сопутствующих заболеваний (АГ, СН, СД). Решение о необходимости назначения этих ЛС при ИБС без специальных сопутствующих показаний должно приниматься индивидуально, с учетом особенностей пациентов [11, 13, 16].

Одним из наиболее эффективных иАПФ является периндоприл. Это лекарственное средство эффективно контролирует АД в течение 24 часов, что является важным преимуществом, учитывая роль внезапного повышения систолического АД в утренние часы, как предиктора коронарных исходов у пациентов с ИБС.

Также периндоприл обладает доказанным вазопротекторным действием: улучшает работу эндо-

теля, замедляет синтез коллагена и ингибирует концентрацию ингибитора активатора плазминогена 1 в крови, что чрезвычайно важно для предотвращения прогрессирования атеросклероза. Согласно результатам исследования EUROPA, применение периндоприла («Престариум») привело к снижению суммарного риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений (смерть, ИМ, остановка сердца) на 20%, риска возникновения ИМ на 24%, СН – на 39% [8, 11]. Кроме того, преимущества лечения наблюдали во всех возрастных группах, независимо от наличия АГ, СД, ИМ. Исследование PERSPECTIVE продемонстрировало положительное влияние периндоприла на ремоделирование КА у лиц со стабильной ИБС. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ), проведенное в начале исследования и через 3 года, показало статистически значимое уменьшение площади атеросклеротического поражения (бляшки) в группе периндоприла [15]. Периндоприл улучшает прогноз у пациентов, подвергшихся реваскуляризации миокарда: риск ИМ снижается на 23%, сердечно-сосудистая смертность, ИМ, остановка сердца на 17%. Эти данные особенно актуальны в настоящее время, когда все большее количество украинцев с ИБС подвергаются реваскуляризации.

Уникальные свойства периндоприла нашли клиническое применение в снижении риска не только сердечно-сосудистых осложнений, но и смерти от всех причин. На основе результатов совместного анализа исследований (ASCOT-BPLA, ADVANCE и HYVET) лечение с применением периндоприла привело к статистически значимому снижению общей смертности на 13% [5, 7, 17].

Таким образом, назначение β-блокатора бисопролола и иАПФ периндоприла является патогенетически и клинически обоснованным для пациентов со стабильной ИБС и сопутствующей АГ. На основе результатов нового

крупномасштабного мета-анализа (11 418 пациентов из исследований EUROPA, ADVANCE, PROGRESS, 2017 г.) можно сделать вывод, что комбинация β-блокатора и периндоприла по сравнению с терапией β-блокатор + плацебо обеспечила снижение СС-смертности, нефатального ИМ, инсульта на 20%, нефатального ИМ – на 23% и, что особенно важно, общей смертности – на 22% у пациентов с СС-патологией независимо от наличия АГ [12, 14].

На сегодняшний день наиболее актуальной проблемой является приверженность к лечению, особенно у пациентов с ИБС, которым необходимо принимать большое количество лекарств. В результате пациенты часто по собственному усмотрению прекращают лечение, в том числе жизненно необходимое. Это влияет не только на симптомы заболевания, но и на прогноз, который связан с повышенным риском СС-осложнений и смертности от всех причин. В существующих рекомендациях для решения этой проблемы предлагают назначать фиксированные комбинации разных групп препаратов в одной таблетке, что значительно упрощает схему лечения и является одним из наиболее эффективных способов улучшения приверженности.

Недавно на фармацевтическом рынке Украины появилась первая в мире фиксированная комбинация бисопролола и периндоприла под названием Престилол (Сервье, Франция), доступная в широком диапазоне доз, – 5/5, 5/10, 10/10 мг. Особенность этого лекарственного средства заключается в инновационной технологии: 1 таблетка состоит из двух отдельных слоев, так что компоненты не смешиваются ни при производстве, ни при хранении и, следовательно, не меняют фармакокинетику друг друга. Следует отметить, что это первая в Европе фиксированная комбинация β-блокатора и ингибитора АПФ.

В течение февраля-июня 2018 года Украина приняла участие в

многоцентровом открытом наблюдательном исследовании Престол (профиль пациентов с ишемической болезнью Сердца и сопутствующей АГ, которые в составе предшествующей терапии принимали бисопролол, но не достигли рекомендованных уровней ЧСС и АД).

Цель исследования. Изучить профиль пациентов с ишемической болезнью сердца и сопутствующей артериальной гипертензией, которые в составе предшествующей терапии принимали бисопролол, но не достигли рекомендованных уровней частоты сокращений сердца и артериального давления; оценить частоту достижения рекомендованных уровней ЧСС и АД и изменение приверженности терапии у этих пациентов через 4 недели лечения при использовании скорректированных доз бисопролола и периндоприла в виде фиксированной комбинации.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 170 кардиологов поликлиник из различных регионов Украины. Каждый исследователь отбирал 15 последовательных амбулаторных пациентов, которые приходили на обычный визит. Критерии включения: возраст старше 18 лет, наличие ИБС, АД выше 140/90 мм рт. ст., ЧСС выше 60 уд. в мин, прием бисопролола в составе антигипертензивной терапии в течение последних 3 и более месяцев.

Критерии исключения: противопоказания к лекарственному средству, вторичная АГ, цереброваскулярные заболевания в анамнезе (ишемический/геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака в течение <6 месяцев), предшествующий им не позднее 6 месяцев, реваскуляризация не позднее 3 месяцев, нестабильная стенокардия, декомпенсированная СН, тяжелый стеноз аортального или митрального клапанов, гипертрофическая кардиомиопатия, декомпенсированный сахарный диабет, онкозаболевание, хирургическое вмешательство не позднее

1 месяца до начала исследования, беременность, злоупотребление алкоголем или наркотиками, ортостатическая гипотензия.

Исследование состояло из двух визитов. При первом посещении исследователи оценивали объективный статус пациента, заполняли индивидуальный опросник, указав в нем следующую информацию: систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) артериальное давление, ЧСС, данные ЭКГ при наличии, клинические проявления ИБС (симптомы стенокардии: частота приступов стенокардии в неделю и потребление таблеток нитроглицерина в неделю), факторы риска, образ жизни, сопутствующие заболевания, текущую терапию и терапию, рекомендованную врачом после визита, исходя из его собственного клинического опыта. Исследователи также с помощью опросника оценивали приверженность пациентов до лечения на основе информации об их текущей антигипертензивной терапии с помощью опросника (рис. 1), высказывали свое мнение о целесообразности («Считаете ли вы целесообразным назначение фиксированной комбинации бисопролола и иАПФ этому пациенту?») и причинах назначения («Если да, то с какой целью вы назначили фиксированную комбинацию бисопролола и иАПФ?») данной фикс-

сированной комбинации. Всем пациентам на первом визите выдали дневник для регистрации АД, ЧСС и симптомов стенокардии.

Во время второго визита (через 4 недели после включения в исследование) пациентам измеряли АД и ЧСС, регистрировали симптомы стенокардии и побочные эффекты и при необходимости корректировали лечение.

После окончания исследования оценили следующие показатели:

- профиль пациентов с ИБС и АГ, которым не удалось достичь целевых уровней АД и ЧСС при лечении бисопрололом;
- средний уровень ЧСС, АД, наличие симптомов ИБС;
- приверженность пациента с ИБС и неконтролируемой АГ терапии бисопрололом;
- соотношение пациентов, которые достигли контроля АД, ЧСС и улучшения симптомов ИБС при помощи рекомендуемого лечения в течение 4 недель;
- средние уровни АД и ЧСС через 4 недели;
- приверженность пациентов через 4 недели рекомендованного лечения.

Результаты и обсуждение

Врачи, участвовавшие в исследовании, предоставили 2785 записей о пациентах, из которых 2394

(86%) пациента соответствовали критериям включения. Средний возраст: 61,4 года, пол: мужской – 57,1%, женский – 42,9%.

В исследовании участвовали пациенты с клиническими симптомами или документально подтвержденной ИБС; боль в груди наблюдалась у 751 (31,7%) пациента; документально подтвержденный ИМ в анамнезе – у 1281 (53,5%); 735 (30,7%) пациентов перенесли коронарную вентрикулографию; 474 (19,8%) пациента – реваскуляризацию миокарда (АКШ/стентирование).

Факторы риска и сопутствующие заболевания:

- курение в настоящее время – 10,7%, курение в прошлом – 33,5%, некурящие пациенты – 55,8%;
- средний уровень общего холестерина: 5,6 ммоль/л - 5,8 и 5,5 ммоль/л у женщин и мужчин соответственно; 5,5 ммоль/л – у пациентов с ИМ в анамнезе; 5,2 ммоль/л – после АКШ/стентирования;
- ССЗ в анамнезе (60,2%);
- СН (38,4%);
- СД (18,7%);
- аритмия (у 46,4% пациентов: 77,9% – экстрасистолы, 22,1% – пароксизмальная тахикардия, преимущественно мерцательная аритмия);
- ожирение (34,9%);

Опросник для оценки приверженности По материалам X. Girerd, J. Fourcade, G. Brillet et al.

(The compliance evaluation test: a validated tool for detection of no adherence among hypertensive treated patients // J. Hypertens. – 2001. – Vol. 19. – P. 74S)

- | | |
|---|--|
| 1. Забыли ли вы принять одно из назначенных вам лекарств сегодня утром? | Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> |
| 2. Закончились ли у вас лекарства с момента последнего посещения? | Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> |
| 3. Вы когда-нибудь принимали лекарство слишком поздно по сравнению с обычным временем? | Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> |
| 4. Вы когда-нибудь не принимали лекарства, потому что забыли это сделать? | Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> |
| 5. Вы когда-нибудь прекращали принимать лекарства, потому что чувствовали, что они приносят вам больше вреда, чем пользы? | Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> |
| 6. Считаете ли вы, что вы принимаете слишком много лекарств? | Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> |

Результаты теста

Отсутствие положительных (да) ответов
Один или два положительных (да) ответа
Три или более положительных (да) ответа

Высокая приверженность
Средняя приверженность
Низкая приверженность

Рисунок 1.

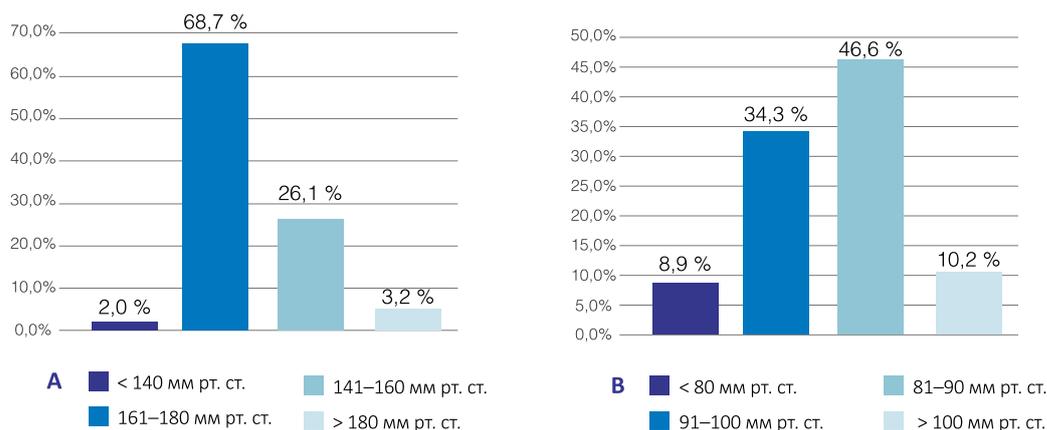


Рисунок 2. Распределение пациентов по уровням САД (А) и ДАД (В) на первом визите

- уровень физической активности у 31,3% пациентов оценен как низкий, у 55,4% пациентов – средний, у 13,4% пациентов – высокий.

Среднее АД на первом визите по данным всех проанализированных анкет составило 159,3/94,6 мм рт. ст. Распределение пациентов по уровням САД и ДАД представлено ниже: САД s; 140 мм рт. ст. – 49 (2%), 141-160 мм рт. ст. – 1644 (68,7%), 161-180 мм рт. ст. – 624 (26,1%), свыше 180 мм рт. ст. – у 77 (3,2%); ДАД s; 80 мм рт. ст. – 213 (8,9%), 81-90 мм рт. ст. – 822 (34,3%), 91-100 мм рт. ст. – 1115 (46,6%), свыше 100 мм рт. ст. – у 244 (10,2%) пациентов (рис. 2).

ЧСС обследованных пациентов, рассчитанная объективно при первом посещении, находилась в диапазоне от 62 до 145 уд. в мин, среднее значение – $81,6 \pm 10,1$ мм рт. ст. ЧСС 61-70 уд. в мин зарегистрирована у 336 (14%) пациентов, 71-80 уд. в мин – у 957 (40%), 81-90 уд. в мин – у 742 (31%), выше 90 уд. в мин – у 359 (15%) пациентов (рис. 3).

ЧСС, по данным ЭКГ на первом визите, отличалась от расчетов, сделанных при осмотре врача: ЧСС на ЭКГ была существенно ниже, чем на визите, – в диапазоне от 54 до 138 уд. в мин, средняя ЧСС $80,4 \pm 10,4$ уд. в мин в сравнении с объективным измерением в диапазоне от 62 до 145 уд. в мин, в среднем $81,6 \pm 10,1$ уд. в мин ($p = 0,05$). Средняя разница между ЧСС при посещении врача и ЧСС на ЭКГ составила минус 1,2 уд. в мин. Следует отметить, что низкую ЧСС (61-70

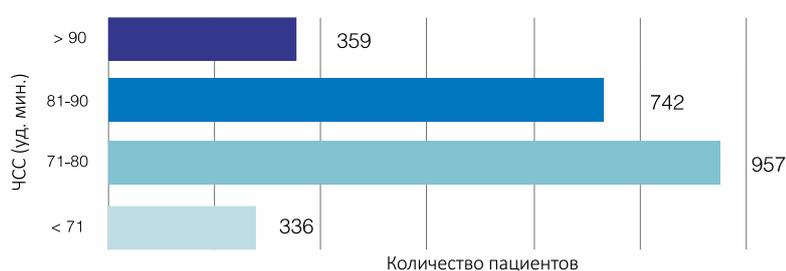


Рисунок 3. Распределение пациентов по исходной ЧСС

Таблица 1. Распределение пациентов по уровню ЧСС по данным объективного осмотра и по данным ЭКГ на первом визите

ЧСС (уд. в мин)	61-70	71-80	81-90	>90
На приеме, %	14	40	31	15
На ЭКГ, %	18,2	40,9	26,8	14,1
D	+4,2	+0,9	-4,2	-0,9

уд. в мин) на 4,2% чаще регистрировали на ЭКГ (18,2%), чем на приеме у врача у тех же пациентов (14%). В то же время более высокую ЧСС (81-90 уд. в мин) на 4,2% реже определяли на ЭКГ (26,8%), чем на приеме (31%). Таким образом, установлены различия между объективной и субъективной оценкой ЧСС в пользу субъективного завышения при низкой ЧСС и занижения при высокой ЧСС (табл. 1).

74,3% пациентов жаловались на классическую стенокардиальную боль, тогда как стенокардия напряжения отмечена у 78%, а стенокардия покоя отмечена у 3,3% из всех случаев. У большинства пациентов (55,5%) диагностирована стенокардия II класса по классификации Канадской ассоциации кардиологов Канадского (CCS), у 33,1% диагностирована стенокардия III класса. Другие функциональные классы

наблюдали реже: класс I – у 5%, класс I-II – у 0,9%, класс II-III – у 2,4%, класс III-IV – у 0,3% и класс IV – у 0,3% субъектов исследования.

Для купирования приступов стенокардии 73,9% пациентов применяли нитроглицерин, приблизительно по 4,8 таблетки в неделю. Из них 23,3% принимали менее 2 таблеток в неделю (в среднем 1,2), 36% – 2-4 таблетки в неделю (в среднем 2,6), 29,1% – не менее 4, но до 9 таблеток в неделю (в среднем 5,6) и 11,2% пациентов принимали не менее 9 таблеток в неделю (в среднем 17,5).

Анализ лечения до начала исследования показал, что независимо от количества принимаемых лекарств (от 1 до 5) целевые уровни ЧСС и АД не достигнуты и существенно не отличались ни в одной из исследуемых когорт (табл. 2).

Таблица 2. Средние уровни ЧСС и АД, зарегистрированные при первом посещении, в зависимости от количества принимаемых лекарств

Количество лекарственных препаратов	Количество пациентов	Средняя ЧСС, уд. в мин	Среднее значение САД, мм рт. ст.
1	105 (4,4 %)	83,8	159,1
2	302 (12,6 %)	81,9	161,7
3	378 (15,8 %)	83,7	160,8
4	717 (29,9 %)	81	158,9
5	478 (20 %)	81,1	158,9
>5	814 (34 %)	80,7	158,1

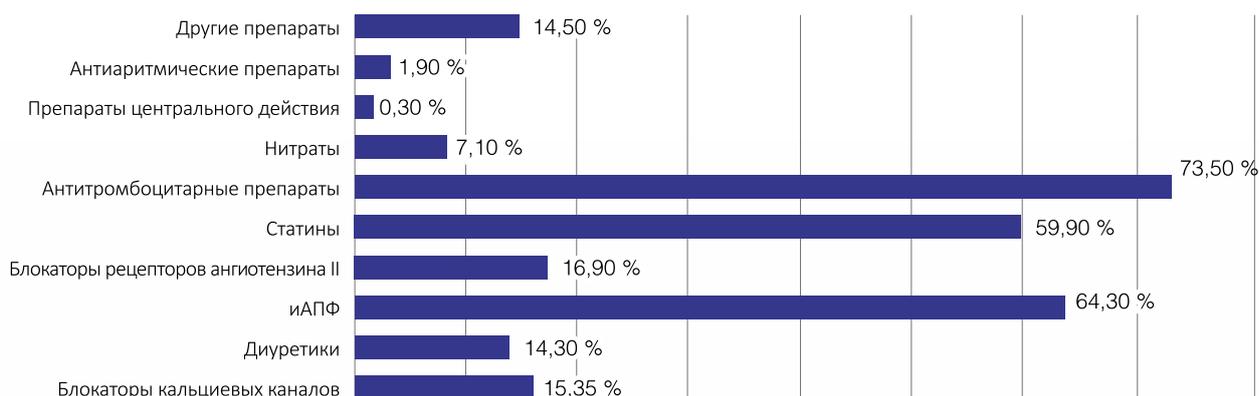


Рисунок 4. Препараты, которые по данным анамнеза пациенты получали до первого визита в исследовательский центр

Следует отметить, что информация о назначенном лечении получена от пациентов (данные за прошлые периоды), объективные данные о точности и регулярности приема лекарственных препаратов отсутствуют.

Анализ терапии по классам препаратов, по данным пациентов, показал, что наиболее часто назначаемыми группами лекарств (за исключением β -блокаторов) являлись антиагрегганты (73,5%), ингибиторы АПФ (64,3%), статины (59,9%). Реже использовались БРА II (16,9%), блокаторы кальциевых каналов (15,3%), диуретики (14,3%), нитраты (7,1%), антиаритмические средства (1,9%), средства центрального действия (0,3%) и другие (14,5%) (рис. 4).

Бисопролол использовали все участники исследования, 98,7% из них принимали препарат в стандартной дозе 1,25-10 мг. Наиболее назначаемая доза была 5 мг (63,8% пациентов), реже – 2,5 мг (27,5%) и 10 мг (7,7%). Следует отметить, что независимо от дозы целевая ЧСС не достигнута ни в одной из групп.

Согласно опросникам, заполненным пациентами, оценка приверженности показала, что приверженность низкая почти у половины – 50,2%, средняя – у 32% и высокая – только у 12,9% обследуемых.

Согласно показаниям врачей-исследователей, комбинацию бисопролола и иАПФ в основном назначали по следующим причинам: для улучшения контроля АД (94,4% анкет) и ЧСС (93,2%), снижения риска СС-осложнений (86,8%), улучшения приверженности терапии (85,8%), экономической доступности (57,2%).

После первого визита всем пациентам, в зависимости от исходной ЧСС и АД и ранее принятых доз бисопролола и ингибитора АПФ, назначали фиксированную комбинацию бисопролола и периндоприла в разных дозах. Доза 5/10 мг один раз в день рекомендована 42,9% 5/5 мг – 31,3% и 10/10 мг – 23,6% пациентам. Реже (в 2,4% случаев) препарат использовали в другой дозе (1/2 стандартной таблетки 5/5 или 5/10 мг).

Эти данные отражают общую тенденцию назначения комбинированных препаратов, как более удобных для пациентов, так и представляющих эффективную стратегию улучшения приверженности терапии. Частое назначение фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла в описанном исследовании может быть связано с намерением врачей упростить лечение, а также с их осведомленностью об эффективности и доказанных преимуществах компонентов данного лекарственного средства.

Фиксированную комбинацию бисопролола и периндоприла чаще всего назначали совместно со статинами – в 66,0% случаев, с антиагреггантными препаратами – 65,3%, с блокаторами кальциевых каналов – 11,2%, диуретиками – 9,9%, нитратами – 5,1% и реже – с другими препаратами.

Эффективность терапии фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла оценивали через 4 недели после первого визита. Средние уровни АД и ЧСС во

время второго визита значительно снизились и в среднем составили 131,3/80,5 мм рт. ст. и 64,8 уд. в мин соответственно ($p = 0,05$). Таким образом, абсолютное снижение САД составило 28 мм рт. ст., ДАД – 14 мм рт. ст., а ЧСС – 16,8 уд. в мин (рис. 5)

Более того, значительная часть пациентов, получивших лечение, достигла целевых уровней (рис. 6, 7): АД $\leq 140/90$ мм рт. ст. – 86,9%, АД $< 140/90$ мм рт. ст. – 67,4%, АД $\leq 130/80$ мм рт. ст. – 51,8%, АД $< 130/80$ мм рт. ст. – 16,1%, ЧСС ≤ 70 уд. в мин – 84,9%, ЧСС < 70 уд. в мин – 77,1%, ЧСС ≤ 60 уд. в мин – 31,6%, ЧСС < 70 уд. в мин – 13,8%.

Стоит отметить, что уровни САД, ДАД и уровни ЧСС статистически значимо стали ниже во всех группах пациентов независимо от выпитой дозы препарата (рис. 8).

Пациенты, принимающие фиксированную комбинацию бисопролола и периндоприла, продемонстрировали статистически значимое снижение частоты приступов стенокардии и потребности в таблетках нитроглицерина ($p = 0,05$). Среднее число приступов, зарегистрированных при первом посещении (4,4 в неделю) и после 4 недель лечения с применением фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла, уменьшилось до 2,6 в неделю, тогда как потребление нитроглицерина снизилось с 4,8 до 2,7 таблеток в неделю (рис. 9).

Общее количество обследованных пациентов, которые жаловались на стенокардиальную боль при первом визите, снизилось с 74,3% до 50,0%, поскольку 594 пациента обозначали стенокардию только при первом посещении, на втором визите зарегистрировано 12 новых

случаев. Стенокардию покоя наблюдали у 59 (3,3%) при первом визите и у 30 (2,5%) при втором визите. Функциональный класс стенокардии улучшился после лечения по сравнению с исходным уровнем, зарегистрированным во время 1-го визита: число пациентов со стенокардией III класса уменьшилось на 73%, IV класса – на 33,3% (табл. 3).

При сравнении объективных результатов, достигнутых при втором визите, статистически значимых различий в результатах лечения для групп пациентов, которые заполняли и не заполняли дневник, не выявлено. Таким образом, факт заполнения дневника в исследовании не повлиял на уровень достигнутого АД и ЧСС.

По результатам второго визита врачи оставили без изменений дозу бисопролола у 86,5%, уменьшили дозу – 4,8% и увеличили дозу у 6,8% обследованных пациентов. Доза периндоприла оставлена без изменений у 89%, уменьшена – у 5,3% и увеличена – у 4,1%. У 1,9% обследованных пациентов фиксированную комбинацию бисопролола и периндоприла отменили.

Причины сохранения той же дозы β -блокатора, указанные в анкетах, представлены ниже: достижение целевых значений ЧСС 55-65 уд. в мин по данным амбулаторного и домашнего контроля, максимальная доза бисопролола, брадикардия, при холтеровском мониторинге, опасения пациента по поводу снижения потенции при увеличении β -блокатора, применение ивабрадина для коррекции ЧСС, улучшение самочувствия пациента, добавление амлодипина, атриовентрикулярная блокада 1-й степени, опасения относительно развития гипоглике-

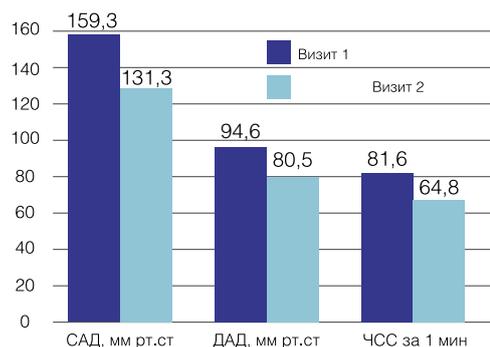


Рисунок 5. Уровни АД и ЧСС на фоне приема фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла в течение 4 недель

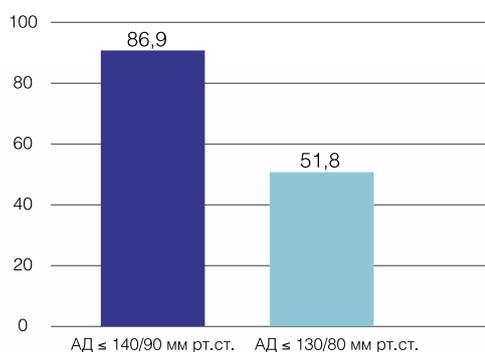


Рисунок 6. Частота достижения целевых уровней АД при использовании фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла

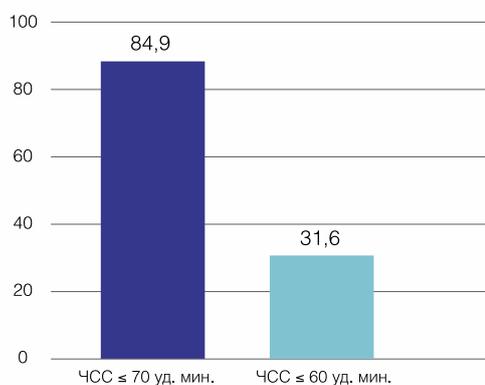


Рисунок 7. Частота достижения целевых уровней ЧСС при использовании фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла

мии при СД, плохая переносимость низкой ЧСС.

Исследование выявило хорошую переносимость фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла. Во время исследования у 9 пациентов зарегистрировано 17 нежелательных реакций, связанных с лечением (0,4% от общего числа). Наиболее распространенные нежелательные реакции – гипотензия (0,2%), кашель (0,2%), брадикардия (0,08%), диарея (0,08%) и т.д.

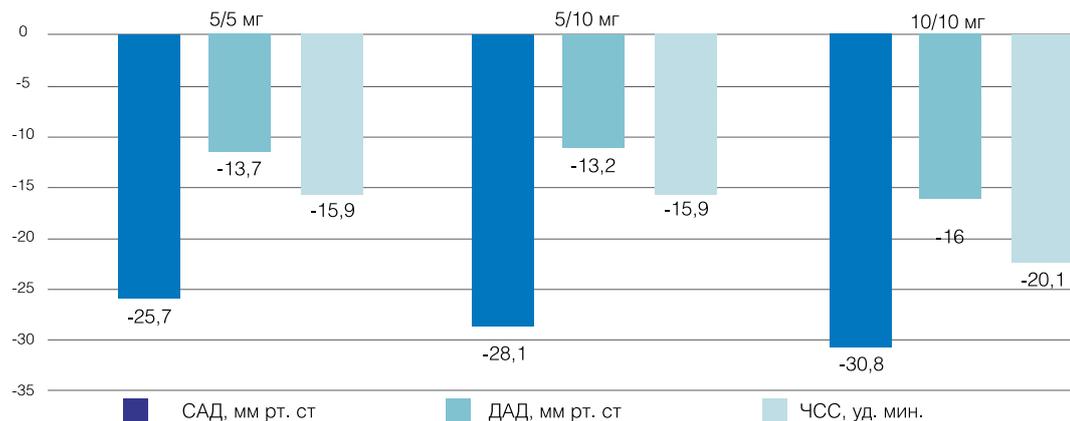


Рисунок 8. Среднее снижение АД и ЧСС в зависимости от дозы фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла

При втором визите наблюдали значительное улучшение приверженности пациентов: она увеличилась у 66,5%, не изменилась – у 27,6% и уменьшилась – у 2,9% обследованных.

Проблема приверженности лечению в настоящее время является чрезвычайно актуальной. Доказано, что плохое соблюдение режима терапии является причиной возникновения одного из десяти СС-осложнений. Эта проблема особенно важна для пациентов с ИБС, которым необходимо принимать большое количество лекарств. В таких ситуациях способность врача упростить схему лечения и уменьшить количество назначаемых таблеток играет важную роль в повышении приверженности пациента. Последние рекомендации

свидетельствуют о предпочтительном использовании фиксированных комбинаций с доказанной эффективностью, влияющей на прогноз пациента. Таким образом, фиксированная комбинация бисопролола и периндоприла (представлена под названием «Престилол») полностью соответствует этим требованиям.

Очевидно, что назначение фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла у пациентов с ИБС и АГ в нашем исследовании является рациональным выбором, который способствовал эффективному снижению ЧСС на 16,8 уд. в мин, АГ на 28/14 мм рт. ст., уменьшению частоты приступов стенокардии и улучшению приверженности лечению.

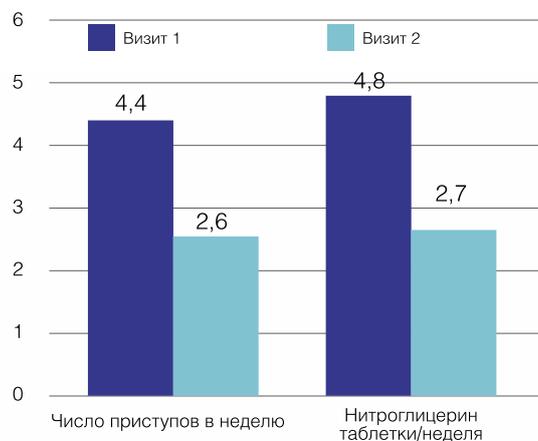


Рисунок 9. Антиангинальная эффективность фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла – влияние на частоту приступов стенокардии и потребление нитроглицерина

Принимая во внимание накопленную доказательную базу фиксированной комбинации (бисопролол/периндоприл) и результаты исследования Престол, можно с уверенностью заявлять об эффективности фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла у пациентов с ИБС и АГ, особенно у пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда, и у пациентов с ИМ в анамнезе.

Таблица 3. Динамика абсолютного числа пациентов в зависимости от клинического течения и функционального класса стенокардии на первом и втором визитах

Стенокардия	Визит 1	Визит 2	Δ
Общее количество пациентов со стенокардией	1778	1196	-582 (-32,7 %)
Стенокардия покоя	59	30	-29 (-49,2 %)
Стенокардия напряжения	1388	923	-465 (-33,5 %)
Стенокардия I класса	8	184	+176 (+2200 %)
Стенокардия II класса	985	758	-227 (-23,0 %)
Стенокардия III класса	589	158	-431 (-73,0 %)
Стенокардия IV класса	6	4	-2 (-33,3 %)

Выводы

1. Исследование Престол продемонстрировало необходимость эффективного контроля АД, ЧСС, симптомов стенокардии у пациентов с ИБС и АГ. Так, среди участников исследования, которые на момент включения уже получали лечение, среднее АД составляло 159,3/94,6 мм рт. ст., средняя ЧСС – 81,6 ± 10,1 уд. в мин, а стенокардия наблюдалась у 74,3% субъектов исследования.
2. Назначение фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла пациентам, которые в составе предшествующей терапии принимали бисопролол, но не достигли целевых уровней ЧСС и АД, способствовало эффективному снижению ЧСС и АД (ЧСС ≤70 уд. в мин достигнута у 84,9%, АД ≤140/90 мм рт. ст. – у 86,9% пациентов), снижению частоты приступов стенокардии с 4,4 до 2,6 в неделю и снижению потребления нитроглицерина – с 4,8 до 2,7 таблеток в неделю, а также усилению приверженности терапии у 66,5% пациентов.
3. Врачи поликлиник назначали фиксированную комбинацию бисопролола и периндоприла пациентам с ИБС и сопутствующей АГ в следующих дозах: 5/10 мг для 42,9%, 5/5 мг для 31,1%; 10/10 мг – для 23,6% пациентов. ■

Список литературы

1. Лутай М.И. Современные принципы медикаментозного лечения стабильной стенокардии // Здоров'я України.- 2008.- № 3.-С. 32-36
2. Лутай М.И., Пархоменко О.М., Лисенка Г.Ф. та ін. Пацієнт зі стабільною ішемічною хворобою серця в Україні та Європі: результати 5-річного реєстру Clarify // Укр. кардіол. журн.- 2018.- № 4.-С. 19-30.
3. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. Коваленка В.М., Лутая М.И., Сіренка Ю.М., Сичова О.С.- К., 2016.- 190 с.
4. Стабільна ішемічна хвороба серця (адаптована клінічна на станова, заснована на доказах, 2016) // Артеріальна гіпертензія.- 2016.- № 2 (46).С. 113-126.
5. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al. Hyvet Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older // New Engl. J. Med.- 2008.-Vol. 358 (18). - P. 1887-1898.
6. Bertrand M.E., Ferrari R., Remme W.J. et al. Perindopril and B-blocker for the prevention of cardiac events and mortality in state coronary artery disease patients: A European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (Europa) subanalysis // Amer. Heart J.-2015.-Vol. 170 (6).- P. 1092-1098.
7. Brughts J.J., Bertrand M., Remme W. et al. The Treatment Effect of an ACEInhibitor Based Regimen with Perindopril in Relation to Beta-Blocker use in 29,463 Patients with Vascular Disease: a ComBined Analysis of Individual Data of ADVANCE, Europa and PROGRESS Trials // Cardiovasc. Drugs Ther.-2017.-Vol. 31 (4). - P. 391-400.
8. Daly C.A., Fox K.M., Remme W.J. et al. Europa Investigators. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Europa study: results from the Persuade substudy // Eur. Heart J.- 2005.-Vol. 26 (14). - P. 1369-1378.
9. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease // Eur. Heart J.- 2013.-Vol 34.- P. 2949- 3003.
10. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // Eur. Heart J.- 2016.-Vol. 37 (29).- P. 2315-2381.
11. Fox K.M. European trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised: double-blind, placebo -controlled, multicentre trial (the Europa study) // Lancet.- 2003.-Vol. 362 (9386).- P. 782-788.
12. Patel A. Advance Collaborative Group, MacMahon S., Chalmers J., Neal B. et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the advance trial): a randomised controlled trial // Lancet.- 2007.-Vol. 370 (9590).- P. 829-840.
13. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension: Erratum // J. Hypertens.- 2019.-Vol. 37 (2).- P. 456.
14. Progress Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // Lancet.- 2001.-Vol. 358 (9287).- P. 1033-1041.
15. Rodriguez-Granillo G.A., Vos J., Bruining N. et al. Investigators of the Europa Study. Long-term effect of perindopril on coronary atherosclerosis progression (from the perindopril's prospective effect on coronary atherosclerosis by angiography and intravascular ultrasound evaluation [perspective] study) // Am. J. Cardiol.- 2007.-Vol. 100 (2).- P. 159-163.
16. Rosendorff C., Lackland D.T., Allison M. et al. American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension // Hypertension.- 2015.-Vol. 65 (6).- P. 1372-1407.
17. Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial // Lancet.- 2005.-Vol. 366.- P. 895-906.
18. Von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden Bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators // JACC.- 1995.-Vol. 25 (1).- P. 231-238.

Впервые опубликовано в Украинском кардиологическом журнале, том 26, № 1, 2019, № 1, с. 13-24

Терапевтические подходы к рациональному использованию тройной комбинированной терапии фиксированной комбинацией амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина (тройная комбинация) у больных АГ, не контролирующихся АД на обычном лечении. (Характеристика и основные результаты программы ТРИО)



В.Ю. Мареев¹, Ю.В. Минина², Ю.Л. Беграмбекова¹, А.М. Левин

¹«Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

²ООО «Общество Специалистов по Сердечной Недостаточности», Москва, Россия

Цель: Изучение тактики врачей амбулаторного звена в отношении выбора лечения при неэффективности, предшествующей двойной антигипертензивной терапии (АГТ), и анализ эффективности тройной комбинации (ТК) амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина.

Материалы и методы: в программу включены 1252 пациента с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ); группу ТК составили 992 (79,23 %) пациента (38,3 % мужчин, возраст 61,6 [55,0; 67,9]), группу контроля – 260 (20,77 %) больных (37,7 % мужчин, возраст 60,6 [53,3; 67,4]). Основными критериями включения были эссенциальная АГ, возраст 18–79 лет, недостаточная эффективность проводимой ранее АГТ (клиническое систолическое артериальное давление (САД) >140–179 мм рт. ст.). Продолжительность исследования 3 мес. Оценивалась динамика уровней клинического и амбулаторного АД (данные самоконтроля АД (СКАД), частота достижения первого целевого <140/90 мм рт. ст. и целевого <130/80 мм рт. ст. значений АД), динамика скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и качества жизни (КЖ). Анализ эффективности ТК проведен в группах с различным диапазоном исходного повышения САД, у пациентов с АГ и сахарным диабетом (СД)/нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ), с повышенной массой тела или ожирением, с хронической болезнью почек (ХБП) – снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ <60 мл/мин/1,73 м²). Оценка безопасности производилась на основании регистрации нежелательных явлений (НЯ).

Результаты: Группа ТК была исходно тяжелее группы контроля по ряду клинических параметров и анамнестических данных и имела более высокие исходные уровни АД, что делало сравнение между группами затруднительным. Тем не менее, через 3 мес. в группе ТК статистически значимое снижение клинического САД было более выраженным – с 162,1 до 126,8 мм рт. ст. ($\Delta = 35,7$ мм рт. ст.) по сравнению с группой контроля [с 157,8 до 128,4 мм рт. ст. ($\Delta = 29,4$ мм рт. ст.)]. Первого целевого уровня АД <140/90 мм рт. ст. достигли в группе ТК 87,8 % пациентов, в группе контроля 81,9 % ($p = 0,012$), целевого АД <130/80 мм рт. ст. – 34,3 и 28,2 %, соответственно ($p = 0,055$). Более эффективный контроль САД на фоне приема ТК сочетался с выраженным его снижением при исходно более высоких цифрах, что было подтверждено также при анализе в подгруппах с САД 140–160, 160–180 и >180 мм рт. ст. Прием ТК, при сравнении с группой контроля, сопровождался выраженным антигипертензивным эффектом в отношении уровней АД при анализе СКАД, улучшением КЖ и функции почек. Значимое снижение уровней АД и достижение целевых его значений у подавляющего большинства больных на фоне ТК продемонстрировано также в подгруппах с СД или НТГ, с повышенной массой тела и/или ожирением и с ХБП. НЯ в ходе терапии отмечены всего у 8 пациентов (0,64 %), что подтверждает хорошую переносимость и высокую безопасность препарата.

Заключение: Полученные результаты свидетельствуют о наличии у фиксированной комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина Трипликсам® терапевтического эффекта, выражающегося в контроле клинического АД при любом его исходном уровне, в том числе в разных диапазонах повышения САД, при сочетании АГ с СД, НТГ, ожирением, ХБП, и имеющего преимущества перед субъективным выбором АГТ. ТК улучшает показатели СКАД, параметры КЖ, способствует нефропротекции и хорошо переносится.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; фиксированная тройная комбинация; амлодипин/индапамид/периндоприла аргинин.

Несмотря на прогресс в области лечения артериальной гипертензии (АГ), она по-прежнему занимает лидирующую позицию по вкладу в смертность и инвалидизацию населения Российской Федерации, значительно опережая другие общеизвестные факторы риска [1]. Распространенность АГ среди взрослого населения разных стран составляет 30-45 % [2], а в России за период 1998-2017 гг. отмечается рост с 33,9 до 43,3 % [3].

Эффективность контроля АД в популяции больных с АГ в нашей стране остается невысокой [3, 4] вследствие применения в основном антигипертензивных препаратов со средней длительностью действия, недостаточных доз, длительного режима монотерапии. В национальных рекомендациях по АГ еще в 2010 г. был сделан акцент на назначении комбинированной терапии 2 препаратами на старте лечения пациентам с артериальным давлением (АД) $\geq 160/100$ мм рт. ст., имеющим высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, а части больных при отсутствии эффекта – переход на 3 препарата и более [5]. В обновленных европейских рекомендациях основной стратегией терапии больных неосложненной АГ является назначение предпочтительно фиксированной тройной комбинации (ТК) (концепция «одной таблетки») ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) + блокатор медленных кальциевых каналов (БМКК) + диуретик при неэффективности стартовой тоже предпочтительно фиксированной двойной комбинации [6]. В последних Российских рекомендациях также рекомендована комбинация антигипертензивных препаратов,

предпочтительно фиксированная, для улучшения приверженности к терапии [7].

Фиксированная ТК амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина Трипликсам® выгодно отличается большим спектром дозировок, что позволяет назначать его широкому кругу пациентов [8-13].

Состав ТК является оптимальным в плане сочетания свойств каждого компонента в отношении подавления активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), блокирования процессов воспаления, защиты эндотелия, требуемой кардио-, вазо- и нефропротекции, диуретической активности [12, 14-17].

Антигипертензивная эффективность, положительное влияние на метаболические показатели и хорошая переносимость ТК амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина продемонстрированы в ряде зарубежных (PETA, PAINT, PIANIST, TRIUMF) [18-21] и отечественном (ДОКАЗАТЕЛЬСТВО) [22] исследованиях.

Однако актуальной проблемой для врачей амбулаторного звена остается непосредственное внедрение в реальную жизнь обозначенных алгоритмов ступенчатого лечения. Особенно ситуация усугубляется в случае неэффективности, предшествующей антигипертензивной терапии (АГТ), когда в силу «застарелого» мышления врачу легче увеличивать дозы отдельных препаратов с риском возникновения побочных эффектов [23].

Насущным вопросом является также изучение эффективности и безопасности фиксированных комбинаций у разных категорий пациентов с АГ. Целью observational программы ТРИО (Терапевтические подходы к рациональному ис-

пользованию тройной комбинированной терапии фиксированной комбинацией амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина (Тройная комбинация) у больных АГ, не контролируемых АД на обычном лечении) являлось изучение тактики врачей амбулаторного звена в отношении выбора тройной комбинированной терапии (периндоприл аргинин, амлодипин, индапамид) при неэффективности, предшествующей АГТ.

Задачами исследования были:

- Изучение эффективности комбинации амлодипина, индапамида, периндоприла аргинина при неэффективности, предшествующей двойной комбинированной терапии.
- Оценка уровней достижения целевого АД по данным изменения офисного АД и самоконтроля АД (СКАД) в зависимости от подхода к коррекции терапии.
- Оценка качества жизни (КЖ).
- Оценка переносимости и безопасности проводимой терапии.

Материал и методы исследования

Исследование ТРИО является пострегистрационной наблюдательной открытой многоцентровой программой. Исследование одобрено ответственным этическим комитетом. В качестве исследователей выступали врачи-терапевты или кардиологи поликлинического звена. Всего в исследовании приняли участие 265 врачей из 69 городов России.

Диагностика эссенциальной АГ и определение ее степени проводилось в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению АГ 2015 года [24].

Критериями включения были:

- Эссенциальная АГ.
- Возраст 18-79 лет.

- Недостаточная эффективность проводимой ранее АГТ (клиническое САД >140 -179 мм рт. ст.).
- Наличие подписанного информированного согласия.

Критериями не включения пациентов были:

- Симптоматические (вторичные) формы АГ.
- Инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия или нарушение мозгового кровообращения давностью менее 1 года.
- Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III-IV функционального класса.
- Сахарный диабет (СД) 1 типа или декомпенсация СД 2 типа.
- Заболевания с выраженными нарушениями функции внутренних органов (например, печеночная недостаточность, почечная недостаточность и др.).
- Наличие противопоказаний или отмеченной ранее непереносимости к назначению дигидропиридиновых антагонистов кальция (в т.ч. амлодипина) и/или индапамида и/или ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (в т.ч. периндоприла) или других антигипертензивных препаратов, которые врач планирует назначить.
- Невозможность понять суть программы и следовать рекомендациям.

Общая продолжительность исследования составила 3 месяца, в течение которых осуществлялось 3 визита после визита включения – через 2 нед., через 1 и 3 мес. Врач, исходя из собственного опыта и сложившейся клинической практики, проводил коррекцию неэффективной двойной комбинированной АГТ. Исходя из назначенной терапии, пациенты были распределены в две группы: 1) группу контроля (любое изменение терапии, кроме назначения комбинации амлодипина, индапамида, периндоприла аргинина); 2) группу ТК амлодипина, индапамида, периндоприла аргинина в виде сочетания монокомпонентов или двойных фиксированных комбинаций и моно-

компонента (если врач посчитает необходимым назначение данной ТК). После получения эффекта на свободной комбинации амлодипина, индапамида, периндоприла аргинина врач по своему усмотрению мог перевести пациента на фиксированную комбинацию амлодипина, индапамида, периндоприла аргинина (Трипликсам®).

Оценка состояния пациента производилась в ходе четырех визитов. На визите включения оценивалось соответствие пациента критериям включения/невключения, проводился сбор анамнеза, измерение массы тела и роста с расчетом индекса массы тела, измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Также анализировались качество жизни по расширенному опроснику SF-36 [25], проводились забор лабораторных анализов и выдача дневника пациента для СКАД.

Всем пациентам была дана рекомендация проводить СКАД по стандартной методике [26], в том числе – за неделю до визита к врачу. АД должно было измеряться пациентом в домашних условиях с помощью автоматического или полуавтоматического сфигмоманометра. Измерения должны были проводиться утром, до приема АГТ и вечером перед сном. Пациенты заполняли дневник СКАД, куда вносили результаты измерений.

Всем пациентам проводилось клиничко-инструментальное обследование, включающее проверку состояния органов-мишеней (учитывались данные на протяжении последних 3 мес.) – ЭКГ, эхокардиографическое исследование, осмотр офтальмолога, расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ). На промежуточных визитах оценивался клинический статус пациента (измерение АД, ЧСС), анализировался дневник СКАД, частота нежелательных явлений (НЯ), на основании полученных данных проводилась при необходимости коррекция АГТ и дозы препаратов. На финальном визите проводилась итоговая оценка всех указанных параметров.

Целевыми уровнями для клинического и амбулаторного АД считались <140/ <90 и <135/ <85 мм рт. ст. соответственно. Также оценивалось достижение целевого уровня клинического АД <130/ <80 мм рт. ст. СКФ определялась по формуле Кокрофта-Голта.

Критериями эффективности терапии являлись динамика клинического систолического (САД) и диастолического АД (ДАД); число пациентов, достигших целевых уровней АД; динамика САД и ДАД и число пациентов, достигших целевых уровней АД по данным СКАД; динамика качества жизни пациентов по данным опросника SF-36.

Критериями оценки переносимости терапии являлась регистрация и подсчет частоты НЯ, включая серьезные НЯ, зарегистрированные во время исследования на каждом визите. Дополнительно в рамках программы был проведен анализ групп с различным диапазоном исходного САД: <140, 140-160, 160-180 и >180 мм рт. ст., в группе ТК у больных с АГ и СД или нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ); АГ и повышенной массой тела или ожирением; АГ и хронической болезнью почек (ХБП) – СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м².

Статистический анализ данных проводился с помощью методов описательной статистики. Для описания количественных переменных использовались следующие статистические характеристики: количество пациентов, среднее значение, стандартное отклонение, медиана (1 квартиль; 3 квартиль). Для описания качественных (дискретных) переменных использовались частоты и проценты. Динамика переменных эффективности и безопасности была представлена относительно исходного уровня. Уровень значимости был выбран равным 0,05 (5 %), мощность критерия 0,8 (80 %). При сравнении изменения всех параметров (САД, ДАД, ЧСС, результаты анализов, компонентов оценки качества жизни SF-36) в ходе терапии использованы t-критерий

Таблица 1. Исходная характеристика всей популяции, группы лечения ТК и контрольной группы

Показатель	Все пациенты, n = 1252	Группа ТК n = 992	Группа контроля n = 260	P (группа ТК-контроля)
Возраст, годы, Me, [Q1; Q3]	61,3 [54,6; 67,9]	61,6 [55,0; 67,9]	60,6 [53,3; 67,4]	нд
Пол, м/ж, n (%)	478 (38,2)/774 (61,8)	380 (38,3)/612 (61,7)	98 (37,7)/162 (62,3)	нд
Занятость:				
работает, n (%)	573 (45,8)	437 (44,1)	136 (52,3)	0,017
пенсионер, n (%)	362 (28,9)	294 (29,6)	68 (26,2)	нд
Семейное положение.				
Женат/замужем, n (%)	918 (73,3)	727 (73,3)	191 (73,5)	нд
Курение, n (%)	191 (15,3)	153 (15,4)	38 (14,6)	нд
Семейный анамнез ранних СС событий, n (%)				
СС событий, n (%)	325 (25,9)	266 (26,8)	59 (22,7)	нд
Длительность АГ, лет, μ (σ)	10,9 (7,4)	10,9 (7,6)	9,5 (6,2)	0,002
АГ:				
1 степени, n (%)	102 (8,2)	87 (8,8)	15 (5,8)	нд
2 степени, n (%)	853 (68,1)	650 (55,5)	203 (78,1)	<0,001
3 степени, n (%)	271 (21,7)	235 (23,7)	36 (13,6)	<0,001
Сопутствующие заболевания:				
- ХСН, n (%)	546 (46)	464 (46,8)	112 (43,1)	нд
- I/II ФК, n (%)	206 (16,5)/292 (23,3)	161 (16,2)/245 (24,7)	45 (17,3)/47 (18,1)	нд/0,025
- Стенокардия, n (%)	284 (22,7)	223 (22,5)	61 (23,5)	нд
- ОИМ в анамнезе, n (%)	95 (7,6)	74 (7,5)	21 (8,1)	нд
- ОНМК в анамнезе, n (%)	64 (5,1)	55 (5,5)	9 (3,5)	нд
- ЦВБ, n (%)	54 (4,3)	37 (3,7)	17 (6,5)	0,047
- СД 2 типа, n (%)	173 (13,8)	143 (14,4)	30 (11,5)	нд
- НТГ, n (%)	123 (9,8)	96 (9,7)	27 (10,4)	нд
Госпитализации за 12 мес. по любым причинам, n (%)	191 (15,2)	166 (16,7)	24 (9,2)	0,013
Госпитализации по поводу гипертонического криза, n (%)	137 (10,9)	123 (12,4)	14 (5,4)	0,001
Более 2 визитов к врачу по поводу АГ за последние 3 мес., n (%)	289 (22,3)	253 (25,5)	36 (13,9)	<0,001
ИМТ, кг/м ² , μ (σ)	29,6 (4,7)	29,8 (4,7)	29,8 (4,7)	0,003
Избыточная масса тела, n (%)	515 (41,1)	394 (39,7)	121 (46,5)	0,047
Ожирение, n (%)	527 (42,1)	436 (44)	74,2 (9,7)	0,009
ЧСС (по ЭКГ), уд/мин, μ (σ)	0,009	73,5 (9,0)	91 (35)	нд
САД, мм рт. ст., μ (σ)	161,4 (11,9)	162,1 (12,2)	158,7 (10,3)	0,001
ДАД, мм рт. ст., μ (σ)	93,22 (8,6)	93,16 (8,4)	93,44 (9,3)	нд

ТК – тройная комбинация, СС – сердечно-сосудистый, АГ – артериальная гипертония, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ЦВБ – цереброваскулярная болезнь, СД – сахарный диабет, НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе, ИМТ – индекс массы тела, ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, нд – различия статистически незначимы. Данные представлены в виде: n (%) – количество (процент от общего числа в группе), Me [Q1; Q3] – медиана [1 квартиль; 3 квартиль], μ (σ) – среднее значение (стандартное отклонение).

Стьюдента для парных выборок. Сравнение интервальных результатов обследования в рамках одной группы проводилось также с помощью t-критерия Стьюдента для зависимых выборок (для нормально распределенных данных) и с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (для данных с распределением, отличающимся

от нормального) или с помощью непараметрического критерия Фридмана. Сравнение категориальных данных выполняли с использованием точного критерия Фишера.

Результаты

В программу включены 1 252 амбулаторных пациента в возраст

от 23 лет и старше, обоих полов с эссенциальной АГ. В ходе анализа была выявлена группа пациентов, у которых САД при включении было более 179 мм рт. ст. Включение пациентов с САД > 180 мм рт. ст. не соответствовало критериям включения пациентов в исследование. Было принято решение о включении в анализ всех

Таблица 2. Исходное состояние органов-мишеней всей популяции, группы лечения ТК и контрольной группы

Показатель	Все пациенты, n=1252	Группа ТК, n=992	Группа контроля, n=260	p (группа ТК /контроль)
По ЭХО-КГ:				
ГЛЖ, n (%)	644 (51,4)	511 (51,5)	133(51,2)	нд
ДД, n (%)	522 (41,7)	428 (43,2)	94 (36,2)	0,042
ФВ ЛЖ, %, μ (σ)	62 (6,5)	61,9 (6,3)	62,3 (7,3)	нд
Протеинурия, n (%)	153 (12,2)	111 (11,2)	42 (16,5)	0,030
Изменение сосудов глазного дна по гипертоническому типу, n (%)	850 (67,9)	690 (69,6)	160 (61,5)	0,014

ТК – тройная комбинация, ЭХО-КГ – эхокардиография, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ДД – диастолическая дисфункция, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка. Данные представлены в виде: n (%) – количество (процент от общего числа в группе), μ (σ) – среднее значение (стандартное отклонение), нд – различия статистически незначимы.

пациентов, принимавших препараты (по принципу intention to treat).

Группу ТК составили 992 (79,23 %) пациента, группу контроля – 260 (20,77 %) больных. Завершили программу в соответствии с протоколом в целом 1236 (98,7 %) больных, в группе ТК – 977 (98,5 %), в контрольной – 259 (99,6 %).

В анализируемой популяции в целом преобладали женщины, с АГ давностью 10,9 лет, преимущественно 2-й степени, почти половина имела в качестве сопутствующей патологии ХСН, пятая часть – стенокардию (табл. 1). 15,2 % пациентов имели госпитализации по любым причинам за последние 12 мес., 10,9 % по причине гипертонических кризов, 22,3 % имели более двух визитов к врачу по поводу АГ за последние 3 месяца. Более 40 % больных имели избыточную массу тела и столько же – ожирение. Исследуемая популяция характеризовалась сохраненной систолической функцией миокарда, почти половина имела гипертрофию левого желудочка и диастолическую дисфункцию, большинство – изменение сосудов глазного дна по гипертоническому типу (табл. 2).

В ходе исследования из группы ТК преждевременно выбыло 15 (1,5 %), в контрольной группе – 1 (0,4 %) больных. Соответственно в итоговый анализ эффективности и безопасности терапии вошло 977 пациентов в группе ТК и 259 – в контрольной группе.

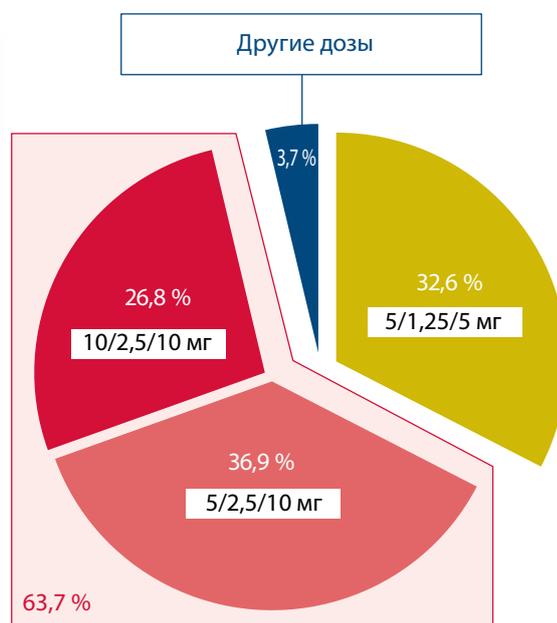


Рисунок 1. Доза Трипликсама, назначенная на визите включения

Характеристика пациентов групп тройной комбинации и контроля

Исходная клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Заслуживают внимание значимые различия между группами в отношении длительности АГ, числу пациентов с АГ 3-й степени, среднего уровня САД, а также анамнезу по госпитализациям за последние 12 мес., включая госпитализации по поводу гипертонических кризов, количество визитов к врачу за последние 3 мес., в сторону больших значений в группе ТК. Значения индекса массы тела и число пациентов с ожирением в группе ТК было статистически значимо больше, чем в

контрольной группе. Количество пациентов с диастолической дисфункцией больше в группе ТК так же, как и доля больных с изменением сосудов глазного дна по гипертоническому типу. При этом количество больных с протеинурией было больше в контрольной группе (табл. 2).

Характеристика антигипертензивной терапии на момент включения в исследование

Как видно из таблицы 3, количество пациентов, находящихся на терапии блокаторами РААС в подгруппах не различалось, хотя иАПФ до включения в программу в группе ТК назначались чаще, чем в контрольной группе (p = 0,005),

Таблица 3. Исходная антигипертензивная терапия

Группа препаратов	Все пациенты, n = 1236	Группа ТК, n = 977	Группа контроля, n = 259	p (группа ТК/контроль)
иАПФ, %	63,2	65,1	55,8	0,005
АРА II, %	30,5	29,0	36,1	0,026
Блокатор РААС, %	93,7	94,1	91,9	нд
БМКК, %	38,1	41,7	24,2	< 0,001
БАБ, %	34,9	35,5	32,8	нд
Диуретики, %	58,1	59,2	54,2	нд
Моксонидин, %	3,3	4,8	3,1	нд
Количество препаратов				
Монотерапия, %	6,0	5,1	9,2 ($\Delta = +4,1\%^*$)	0,013
Двойная терапия, %	63,1	59,8	75,8 ($\Delta = +16\%^*$)	<0,001
Тройная терапия, %	23,6	26,4	13,1 ($\Delta = -13,3\%^{**}$)	<0,001
Больше трех, %	6,4	7,6	1,5 ($\Delta = -6,1\%^{**}$)	0,002
Неизвестно, %	0,9	1,1	0,9	нд

* – прирост процентов в сравнении с группой ТК; ** – снижение процентов в сравнении с группой ТК.

ТК – тройная комбинация, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА II – антагонисты рецепторов к ангиотензину II, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, БМКК – блокатор медленных кальциевых каналов, БАБ – бета-адреноблокаторы, нд – различия статистически незначимы.

Таблица 4. Динамика уровня АД при анализе СКАД в группе лечения ТК и контрольной группе

Показатель	Группа ТК, n = 375			Группа контроля, n = 107		
	2 нед.	1 мес.	3 мес.	2 нед.	1 мес.	3 мес.
САД утро, мм. рт. ст.	140,9 ± 14,1	131,6 ± 15,8*	125,4 ± 9,2*	140,6 ± 12,7	130,5 ± 9,8*	127,4 ± 8,7*
P = 0,040 (между группами через 3 мес.)						
ДАД утро, мм. рт. ст.	83,6 ± 8,1	79,3 ± 6,8*	76,9 ± 6,0*	84,1 ± 7,8	80,0 ± 6,9*	78,4 ± 6,8*
P = 0,044 (между группами через 3 мес.)						
САД вечер, мм. рт. ст.	140,2 ± 13,1	131,6 ± 10,5*	126,9 ± 7,9*	139,4 ± 12,2	132,0 ± 8,7*	128,9 ± 7,7*
P = 0,021 (между группами через 3 мес.)						
ДАД вечер, мм. рт. ст.	83,0 ± 8,1	79,4 ± 6,5*	77,5 ± 5,9*	83,3 ± 7,3	80,2 ± 6,0*	79,2 ± 6,1*
P = 0,010 (между группами через 3 мес.)						

* – p < 0,001 – по сравнению с предыдущим визитом внутри группы. АД – артериальное давление,

ТК – тройная комбинация, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

а БРА – реже (p = 0,026). Процент пациентов, принимавших БМКК, в группе ТК был значимо больше (p < 0,001). По количеству больных, принимавших бета-адреноблокаторы (БАБ), диуретики и моксонидин, различий между группами не было.

Процент пациентов, которым до включения в протокол, врачи назначили препараты 2 антигипертензивных групп, в группе ТК был достоверно меньше, чем в контрольной группе (p < 0,001). При этом количество больных, принимавших 3 или более антиги-

пертензивных препаратов, в группе ТК оказалось значимо больше (p < 0,001, p = 0,002 соответственно) (табл. 3). Эти различия были обусловлены исходно более тяжелым клиническим и анамнестическим статусами пациентов в группе ТК.

Минимальные дозировки ТК амлодипин/индапамид/периндоприл 5/1,25/5 мг были назначены у 32,6 % больных; доза 5/2,5/10 мг – у 36,9 % и максимальная дозировка 10/2,5/10 мг – у 26,8 % пациентов. Таким образом, комбинации ТК, содержащие оптимальную дозу периндоприла 10 мг, были исполь-

зованы почти у 2/3 больных (63,7 %) (рис. 1). Еще у 27 (3,7 %) пациентов использованы другие дозировки и в финальный анализ они не включались. В контрольной группе в начале исследования ТК амлодипин/индапамид/периндоприл не была назначена никому, при этом в конце исследования уже была зарегистрирована у 20 (7,7 %) больных.

Антигипертензивная терапия за период исследования

В процессе исследования пациенты обеих групп получали дополнительную АГТ. В группе ТК

дополнительно были назначены: БАБ у 242 (24,8 %) пациентов (к концу исследования на 28 пациентов больше – 270 (27,6 %)), диуретики у 15 (1,5 %) (к концу исследования на 8 пациентов больше – 23 (2,4 %)), моксонидин у 22 (2,3 %) (к концу исследования на 7 пациентов больше – 29 (3 %)). В среднем в группе ТК пациенты получали 3,2 антигипертензивных препарата. В контрольной группе к концу исследования 257 (99,3 %) больных получали блокаторы РААС (151 (58,3 %) – иАПФ, 106 (41 %) – БРА), 158 (61 %) – БМКК, 103 (39,8 %) – БАБ, 175 (67,6 %) – диуретики, 20 (7,7 %) – моксонидин. В среднем в контрольной группе пациенты получали 3,2 антигипертензивных препарата.

Динамика клинического АД за период исследования

За период исследования в обеих группах отмечалось значимое снижение уровня клинического САД (рис. 2). При этом на каждом следующем визите по сравнению с предыдущим отмечались значимые ($p < 0,001$) межгрупповые различия в большей степени снижения уровня САД в группе ТК: через 2 недели снижение составило 21 против 17 мм рт. ст., через 1 мес. – 29,6 против 25,1 мм рт. ст. и в финале – 35,3 против 29,4 мм рт. ст. за период наблюдения в группе контроля. Если исходное САД было выше в группе ТК ($p < 0,001$), то на финальном визите отмечалась обратная ситуация – значения САД были меньше, чем в группе контроля ($p = 0,008$).

Целевых уровней АД достигли в обеих группах подавляющее большинство пациентов, при этом на финальном визите количество таких больных в группе ТК было больше: 87,8 % против 81,8 %, $p = 0,012$. Разница между группами в количестве пациентов, достигших целевого АД < 130 мм рт. ст., составила 6,3 % ($p = 0,045$). За период исследования в группе ТК отмечалось значимое снижение ЧСС с $74,7 \pm 8,7$ до $68,4 \pm 5,6$ уд/мин ($p < 0,001$), в контрольной группе с $75,1 \pm 8,8$ до $68,4 \pm 5,5$ уд/мин

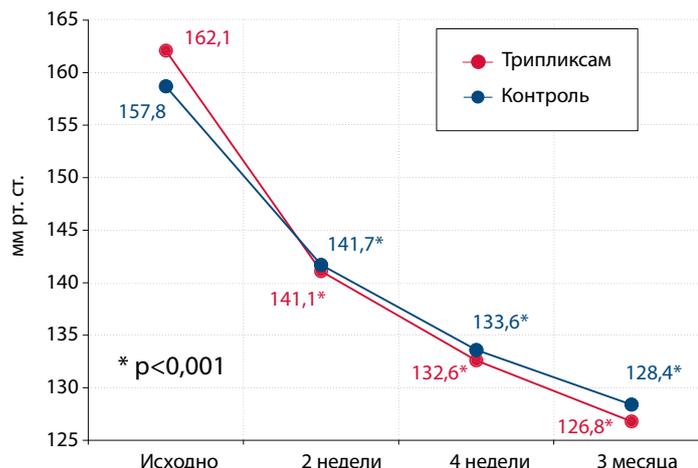


Рисунок 2. Динамика среднего клинического САД в группах за 3 месяца терапии

($p < 0,001$), при этом группы достоверно не отличались.

Динамика уровня АД по данным СКАД за период исследования

Анализ амбулаторного СКАД был проведен у 482 пациентов (375 в группе ТК, 107 в контрольной группе) (табл. 4). Остальным больным СКАД не проводился. У пациентов, вошедших в анализ, наблюдалось статистически значимое снижение уровней утреннего и вечернего САД и ДАД в обеих группах от визита к визиту ($p < 0,001$). На финальном визите в отношении утреннего и вечернего САД и ДАД отмечались статистически значимые различия между группами в сторону меньших значений в группе ТК. Целевых значений АД $< 135/85$ мм. рт. ст. ко 2-му визиту в группе ТК достигли 32,5 % процентов больных, в контрольной группе – 32,7 %, к 3-му визиту – 61,6 и 64,5 %, к 4-му визиту – 81,07 и 75,7 %, соответственно. Различий между группами не отмечалось.

Оценка эффективности тройной комбинации в подгруппах пациентов в зависимости от исходного уровня САД

В подгруппу больных с САД < 140 мм рт. ст. вошло 15 пациентов из группы ТК и 7 из группы контроля. Снижение АД за период наблюдения было незначимым и состави-

ло соответственно 10,8/8 мм рт. ст. в группе ТК и 9/7,7 мм рт. ст. в группе контроля.

В подгруппу больных с САД 140-160 мм рт. ст. вошло 314 пациентов из группы ТК и 109 из группы контроля. В этой категории пациентов на фоне ТК уровни САД и ДАД значимо снижались на протяжении всего периода исследования, в контрольной группе лишь к концу программы, снижение АД составило 26/12,5 и 23,5/11,4 мм рт. ст., на финальном визите разница между группами была значимой ($p = 0,003$). Целевых значений АД достигло больше больных в группе ТК, чем в контрольной (92,7 против 85,3 %, $p = 0,022$).

В подгруппу больных с САД 160-180 мм рт. ст. вошло 582 пациента из группы ТК и 135 из группы контроля. За период наблюдения АД значимо снизилось на 38,8/17 и 35,7/14,8 мм рт. ст. соответственно и на финальном визите в группе ТК было меньше группы контроля (по уровню САД $p = 0,014$; по ДАД $p = 0,006$). Целевых значений АД также достигло больше больных в группе ТК, чем в контрольной (88,3 против 79,3 %, $p = 0,005$).

В подгруппу больных с САД > 180 мм рт. ст. вошло 66 пациентов из группы ТК и лишь 8 из группы контроля. За период наблюдения АД при применении ТК значимо снизилось на 54,4/19,6 мм рт. ст., и целевых значений АД достигли 62,5 % пациентов.

Распределение доз трипликсама в подгруппах с разным исходным уровнем САД

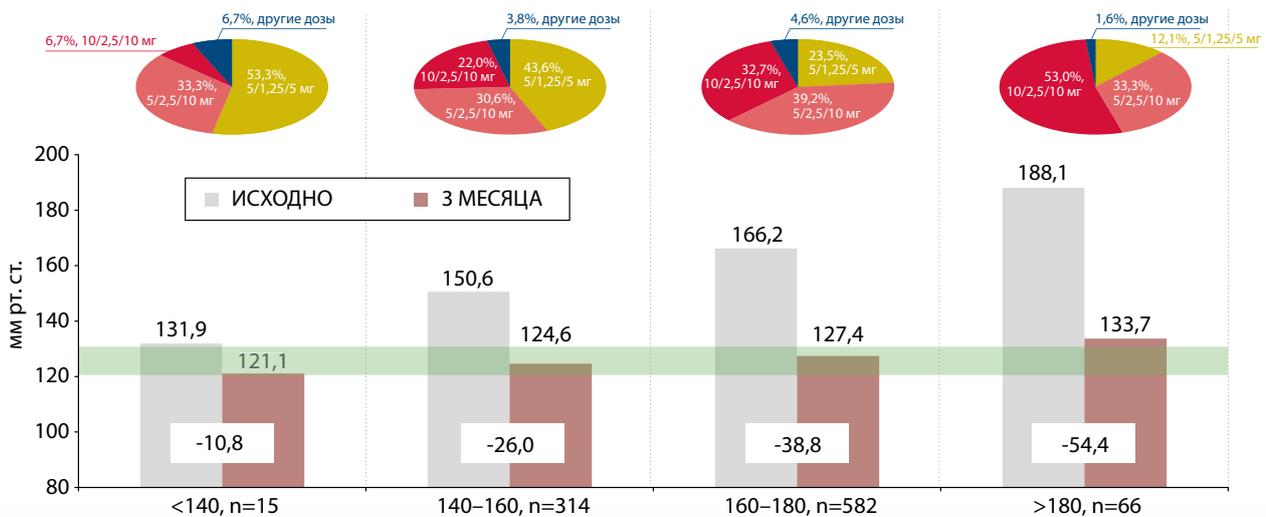


Рисунок 3. Динамика клинического САД при лечении Трипликсамом в зависимости от исходного уровня давления

Распределение доз трипликсама в подгруппах с разным исходным уровнем САД

Динамика САД в подгруппах в зависимости от исходного уровня САД и применяемых доз препарата при лечении фиксированной ТК представлена на рисунке 3.

Как видно, у больных с САД <140 мм рт. ст. в финале исследования превалировала доза ТК 5/1,25/5 мг, ее получали 8 (53,3 %) пациентов. При АГ 1-й степени с САД 140-160 мм рт. ст. такая доза была назначена у 137 (43,6 %) больных, при 2-й степени АГ в подгруппе больных с САД 160-180 мм рт. ст. распределение доз сформировалось таким образом, что большая часть (228 (39,2 %) пациентов) получали 5/2,5/10 мг, а при уровне САД >180 мм рт. ст. 35 (53 %) больных получали 10/2,5/10 мг.

При любом исходном уровне АД лечение ТК позволяло в большинстве случаев нормализовать САД в рекомендуемых пределах 120-130 мм рт. ст. Эффект ТК был тем более выражен, чем выше был исходный уровень АД.

Влияние АГТ на качество жизни

В отношении параметров КЖ средняя оценка настроения пациентов за период наблюдения значительно увеличилась в группе ТК с $3,83 \pm 0,90$ до $5,20 \pm 0,73$ ($p < 0,001$), в контроль-

ной группе с $4,03 \pm 0,95$ до $5,00 \pm 0,78$ ($p < 0,001$). При меньшем уровне ($p = 0,002$) на визите включения в группе ТК в конце исследования данный показатель стал выше ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля. Так, прирост составил 1,37 балла в группе ТК и 0,97 баллов в контрольной группе. В отношении других параметров КЖ значимой динамики в обеих группах не отмечалось.

Оценка переносимости и безопасности АГТ

Анализ переносимости и безопасности АГТ проводился на всей популяции больных ($n = 1252$).

Врачи отметили НЯ только у 8 (0,64 %) пациентов в группе ТК. Из них у 1 (0,2 %) пациента было зарегистрировано серьезное НЯ (снижение АД, головокружение, головная боль, неустойчивость походки). Данное событие было расценено как клинически значимое и связанное с приемом Трипликсама®. Другие НЯ были несерьезными и отмечены у 7 (0,54 %) пациентов: 1 случай увеличения подчелюстных лимфоузлов, 2 случая гипотонии, 3 случая кашля и 1 случай появления симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта. Во всех вышеописанных случаях подозревалась роль Трипликсама®, исход событий – благоприятный.

На фоне снижения дозы Трипликсама® АД нормализовалось.

Всего частота гипотонии при лечении ТК составила 3 (0,3 %) случаев.

Динамика функции почек на фоне АГТ за период исследования

Для оценки динамики СКФ по формуле Кокрофта-Голта были прослежены 654 больных в группе ТК и 180 в контрольной группе. В этой выборке на фоне терапии ТК уровень креатинина за период наблюдения снизился с $85,5 \pm 14,3$ до $83,7 \pm 13,8$ мкмоль/л ($p < 0,001$), при отсутствии динамики в группе контроля ($85,3 \pm 16,2$ в начале исследования и $85,1 \pm 14,4$ мкмоль/л в конце). СКФ в группе ТК увеличилась с $89,2 \pm 28,8$ до $90,7 \pm 29,9$ мл/мин/1,73 м² (прирост 1,5 мл/мин/1,73 м², $p = 0,035$), в контрольной группе значимо не изменилась (с $91,1 \pm 30,1$ до $90,4 \pm 29,3$ мл/мин/1,73 м², разница 0,7 мл/мин/1,73 м²). Статистически значимых различий между группами за период наблюдения не отмечалось.

Оценка эффективности ТК в подгруппах пациентов с АГ и СД или НТГ, с повышенной массой тела и/или ожирением, с ХПБ

Проведенный субанализ пациентов в группе ТК в подгруппах АГ и СД или НТГ ($n = 232$), с повышенной массой тела и/или ожирением ($n = 817$), с ХБП (СКФ <60 мл/

мин/1,73 м²) (n = 173) продемонстрировал снижение клинического САД и ДАД на 35,1/16; 35,2/15,6 и 37,7/17,1 мм рт. ст. соответственно.

Целевое АД было достигнуто соответственно у 191 (82,3 %), 711 (87 %) и 143 (82,7 %) больных. На финальном визите доза ТК 5/1,25/5 мг была назначена у 26,3 % пациентов с АГ и СД/НТГ, у 27,3 % пациентов с повышенной массой тела и/или ожирением и у 26,01 % пациентов с ХБП. Дозу 5/2,5/10 мг получали 35,8; 37,1 и 31,2 %, а дозу 10/2,5/10 мг 35,3; 31,3 и 36,4 % пациентов соответственно.

Обсуждение

Основной задачей исследования ТРИО являлось изучение тактики врачей амбулаторного звена в отношении выбора тройной комбинированной терапии при неэффективности предшествующей двойной АГТ, а также эффективности различных подходов к лечению у пациентов с эссенциальной АГ.

Характеристика общей выборки больных соответствовала подобным отечественным и зарубежным исследованиям с комбинированной двойной и тройной терапией [18-20, 22, 27, 28]. В последующем, при исходном анализе группа ТК оказалась по многим параметрам тяжелее контрольной группы, что, с одной стороны, являлось нарушением критериев включения, а с другой, однозначно свидетельствовало об обоснованности назначения пациентам ТК. В отношении АГТ на момент включения в программу 337 (34 %) пациентов в группе ТК и 38 (14,6 %) уже получали 3 и более групп препаратов, что противоречило основному критерию включения. Тем не менее, исходный средний уровень АД в обеих группах на момент начала программы свидетельствовал об отсутствии контроля АД, и это при достоверно большем числе пациентов, получающих иАПФ и БМКК в группе ТК до включения в программу.

Крайне показательным является распределение дозировок ТК, которые на протяжении всего периода исследования с незначитель-

ным варьированием оставались стабильными, что сопоставимо с другими исследованиями [18-20, 22, 28].

По сравнению с группой контроля в целом АД снизилось на 35,3/15,6 мм рт. ст., а целевых уровней АД достигло достоверно большее число больных – 87,8 %. Более эффективный контроль САД на фоне приема ТК сочетался с выраженным его снижением при исходно более высоких значениях. Так, в подгруппах с диапазоном повышения САД 180 мм. рт. ст. снижение составило 54,4/19,6 мм рт. ст.

В последнее время активно обсуждается вопрос о целесообразности достижения целевого уровня АД. Данные крупного мета-анализа 2016 г. демонстрируют положительное влияние на прогноз снижения САД на каждые 10 мм рт. ст. при исходном уровне 130-139 мм рт. ст. [29]. Другой мета-анализ показал снижение риска основных сердечно-сосудистых исходов при достижении уровня САД менее 130 или ДАД менее 80 мм рт. ст. по сравнению с менее интенсивным снижением [30]. В исследовании SPRINT у пациентов 75 лет и старше с АГ в группе с достижением уровня САД <120 мм рт. ст. в сравнении с группой со стандартным целевым уровнем <140 мм рт. ст. выявлено достоверное улучшение как по первичной конечной точке (количество нефатальных инфарктов, острого коронарного синдрома, нефатальных инсультов, случаев острой декомпенсации сердечной недостаточности), так и по вторичной – смертности от всех причин [31]. В отечественной программе Доказательство применение ТК сопровождалось достижением уровня АД <130/80 мм рт. ст. у 25,4 % пациентов [22]. В программе ТРИО 34,5 % пациентов, принимавших ТК, достигли целевого уровня АД <130/80 мм рт. ст.

Известно, что каждый компонент ТК как сам по себе, так и в комбинации друг с другом имеет доказательную базу в отношении нефропротекции (NESTOR, ADVANCE, PREMIER, ACCOMPLISH, Чукаева И.И. и

соавт. 2013). В программе ТРИО почти 66 % пациентов в группе ТК имели ХБП. Учитывая ключевую роль почек одновременно как активатора локальной почечной РААС в условиях АГ, так и органа-мишени для ее воздействия, влияние АГТ на регресс нефропатии чрезвычайно важно [32]. В этой связи выявленное положительное влияние ТК на функцию почек, что выражалось в уменьшении уровня креатинина, увеличении СКФ и уменьшении количества больных с СКФ <60 мл/мин/1,73 м², и является значимым результатом.

В последних клинических рекомендациях по АГ Российского Кардиологического общества всем пациентам с АГ и СД, а также пациентам с АГ и ХПБ рекомендуется начинать лечение с комбинации блокатора РААС с АК или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком в связи с наилучшим влиянием этих комбинаций на частоту достижения целевого АД и снижение СС риска, а также нефропротективным потенциалом блокаторов РААС [7]. Дополнительный анализ применения ТК в исследовании ТРИО в подгруппах пациентов с АГ и СД или НТГ, с повышенной массой тела и/или ожирением, с маркерами ХБП также продемонстрировал хороший антигипертензивный эффект, проявляющийся в существенном снижении уровней как САД, так и ДАД параллельно с достижением целевых уровней АД у подавляющего большинства больных.

Тройная терапия в лечении АГ позволяет достигать максимальной вазопротекции, что позволяет снижать риск сердечно-сосудистых осложнений АГ и улучшать прогноз. Действие иАПФ в основном связано с улучшением эндотелиальной дисфункции, БМКК снижают тонус и гипертрофию гладкой мускулатуры, а индапамид снижает выведение натрия и уменьшает степень натрий-водородного обмена, способствуя снижению жесткости сосудистой стенки. В сравнительном исследовании с тщательным контролем параметров суточного мониторинга АД (СМАД) ТК

(амлодипин/индапамид/ периндоприл аргинин в дозе 10/2,5/10 мг) снижала АД больше, чем двойная комбинация (индапамид/периндоприл аргинин = Нолипрел А-Би форте® (2,5/10 мг) всего на 6,7 мм рт. ст. (клиническое) и на 5 мм рт. ст. (24-часовое по СМАД) [33]. Однако при этом дополнительно статистически значимо снижалось центральное АД на 4,5 мм рт. ст., индекс аугментации – на 2,4 % и скорость пульсовой волны – на 0,13 м/с в течение 24 часов [33]. Уменьшение ремоделирования сосудов на ТК важнее, чем дополнительное снижение АД. Так, по данным дополнительного анализа исследования ADVANCE тройная терапия (Нолипрел® + БМКК) снижала АД так же, как и двойная (Нолипрел®), но дополнительное снижение риска смерти на 14 % было зафиксировано только в группе тройной терапии [11]. И, конечно, нельзя вновь не упомянуть исследование SPRINT, в котором ТК антигипертензивных препаратов не только больше снижала АД, чем двойная, но и дополнительно уменьшала риск смерти на 27 %

[34]. Кроме того, при тройной терапии достоверно снижался риск когнитивных нарушений и деменции, что напрямую влияет и на КЖ пациентов с АГ [35].

Одним из важных результатов исследования ТРИО является подтверждение положительного влияния ТК на КЖ в сравнении с контрольной группой. Несмотря на пожилой возраст и высокую коморбидность пациентов, полученные данные по профилю безопасности свидетельствуют о хорошей переносимости тройной комбинации терапии.

Заключение

В подавляющем большинстве случаев врачи выбирали фиксированную ТК с целью обеспечения более надежного суточного контроля АД. Действительно полученные результаты свидетельствуют о наличии у фиксированной ТК амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина терапевтического эффекта, выражающегося в контроле клинического АД в разных диапазонах исходного повышения САД, при сочетании АД и СД, НТГ,

ожирением, ХБП, и имеющего преимущества перед субъективным выбором АГТ. Лечение ТК улучшает показатели СКАД, КЖ, способствует нефропротекции, хорошо переносится и сопровождается повышением приверженности к лечению. Таким образом, терапия АГ фиксированными комбинациями, в частности фиксированной ТК амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина (Трипликсам®) является одним из наиболее перспективных направлений улучшения прогноза больных в XXI веке.

Ограничения исследования

Обсервационный характер исследования не позволяет делать выводы о сравнительной эффективности изучаемой тройной фиксированной комбинации, однако данные нашего обсервационного исследования, проведенного в условиях клинической практики, подтверждают выводы, сделанные ранее и в других крупных наблюдательных программах [18,19,21,22].

Финансирование

Спонсором исследования являлась фармацевтическая компания «Сервье». ■

Список литературы

1. Boytsov S.A., Pogosova N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilova N.E., Yeganyan R.A. et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;23(6):7–122. [Russian: Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Егян Р.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7–122]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122
2. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A et al. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Rural and Urban Communities in High-, Middle-, and Low-Income Countries. JAMA. 2013;310(9):959–68. DOI: 10.1001/jama.2013.184182
3. Bardin Yu.V., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Polyakov D.S. et al. ЕРОСНА-АН 1998–2017. Dynamics of prevalence, awareness of arterial hypertension, treatment coverage, and effective control of blood pressure in the European part of the Russian Federation. Kardiologiia. 2019;59(1S):34–42. [Russian: Бадин Ю.В., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Поляков Д.С. и др. ЭПОХА-АГ 1998–2017 гг.: Динамика распространенности, информированности об артериальной гипертензии, охвате терапией и эффективного контроля артериального давления в европейской части РФ. Кардиология. 2019;59(1S):34–42]. DOI: 10.18087/cardio.2445
4. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., Artamonova G.V., Gatagonova T. M., Duplyakov D.V. et al. The prevalence of non-infectious disease risk factors in the Russian population in 2012-2013. Results of the ESSE-RF study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4–11. [Russian: Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4–11]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-11
5. Chazova I.E., Ratova L.G., Boytsov S.A., Nebieridze D.V., Karpov Yu.A., Belousov Yu.B. et al. Diagnosis and treatment of arterial hypertension (Recommendations of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension and the All-Russian Scientific Society of Cardiology). Systemic Hypertensions. 2010; 3:5–26. [Russian: Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиридзе Д.В., Карпов Ю.А., Белоусов Ю.Б. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010; 3:5–26]

6. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021–104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
7. Ministry of Health of Russian Federation. Clinical guidelines. Arterial hypertension in adults. KR62. 2020 г. [Russian: Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. КР62. 2020. Доступно на: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/687>]
8. Fox KM, EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery Disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362(9386):782–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14286-9
9. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358(9287):1033–41. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5
10. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M 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 Out-comes Trial–Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9489):895–906. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1
11. Chalmers J, Arima H, Woodward M, Mancia G, Poulter N, Hirakawa Y Et al. Effects of Combination of Perindopril, Indapamide, and Calcium Channel Blockers in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Results from the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preter-ax and Diamicron Controlled Evaluation (ADVANCE) Trial. *Hypertension*. 2014;63(2):259–64. DOI: 10.1161/HYPERTENSIO-NAHA.113.02252
12. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GBJ, Miller ME et al. Effect of Amlodipine on the Progression of Atherosclerosis and the Occurrence of Clinical Events. *Circulation*. 2000;102(13):1503–10. DOI: 10.1161/01.CIR.102.13.1503
13. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D Et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(18):1887–98. DOI: 10.1056/NEJMoa0801369
14. Koz C, Baysan O, Yokusoglu M, Uzun M, Yildirim M, Hasimi A et al. The effects of perindopril on aortic elasticity and inflammatory markers in hypertensive patients. *Medical Science Monitor*. 2009;15(7):141–5. PMID: 19564839
15. Sassard J, Bataillard A, McIntyre H. An overview of the pharmacology and clinical efficacy of indapamide sustained release. *Fundamental and Clinical Pharmacology*. 2005;19(6):637–45. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2005.00377.x
16. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. 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: The Journal of the American Medical Association*. 2002;288(23):2981–97. DOI: 10.1001/jama.288.23.2981
17. Borisova E.V., Kochetkov A.I., Ostroumova O.D. Single Pill Indapamide and Perindopril Arginine Combination: Optimal Coupling of Vascular Protection and Hemodynamic Risk Factors Reduction in Patients with Essential Arterial Hypertension. *Kardiologiya*. 2019;59(3):18–26. [Russian: Борисова Е.В., Кочетков А.И., Остроумова О.Д. Фиксированная комбинация индапамида и периндоприла аргинина: оптимальное сочетание ангиопротекции и коррекции гемодинамических факторов риска у пациентов с артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2019;59(3):18-26]. DOI: 10.18087/car-dio.2019.3.10236
18. Ábrahám G, Dézsi CA. The Antihypertensive Efficacy of the Triple Fixed Combination of Perindopril, Indapamide, and Amlodipine: The Results of the PETRA Study. *Advances in Therapy*. 2017;34(7):1753–63. DOI: 10.1007/s12325-017-0572-1
19. Páll D, Szántó I, Szabó Z. Triple Combination Therapy in Hypertension: The Antihypertensive Efficacy of Treatment with Perindopril, Amlodipine, and Indapamide SR. *Clinical Drug Investigation*. 2014;34(10):701–DOI: 10.1007/s40261-014-0223-0
20. Tóth K, on behalf of PIANIST Investigators. Antihypertensive Efficacy of Triple Combination Perindopril/Indapamide Plus Amlodipine in High-Risk Hypertensives: Results of the PIANIST Study (Perindopril-Indapamide plus amlodipine in high risk hypertensive patients). *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2014;14(2):137–45. DOI: 10.1007/s40256-014-0067-2
21. Lutay M.I. Efficiency of the combined treatment of arterial hypertension in Ukraine: results of the TRIUMF multicenter study. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2016; 4:17–28. [Russian: Лутай М.И. Эффективность комбинированного лечения артериальной гипертензии в Украине: результаты многоцентрового исследования TRIUMF. *Украинский кардиологический журнал*. 2016; 4:17–28]
22. Kobalava Zh.D., Troitskaya E.A., Tolkacheva V.V. Combined Therapy of Arterial Hypertension with Triple Fixed-Dose Combination of Amlodipine/Indapamide/Perindopril Arginine in Real Clinical Practice: The Organization and the Main Results of the DOKAZATELSTVO (Proof) Study. *Kardiologiya*. 2018;58(9):21–[Russian: Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А., Толкачева В.В. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с использованием трехкомпонентной фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина в клинической практике: организация и основные результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО. *Кардиология*. 2018;58(9):21–30]. DOI: 10.18087/cardio.2018.9.10170
23. Emelyanov I.V., Protasov K.V., Dzizinskiy A.A., Konradi A.O. The relation of physicians to the goal blood pressure achievement and to the recommendations of arterial hypertension management. The problem of physicians' inertia. *Arterial Hypertension*. 2012;18(3):191–8. [Russian: Емельянов И.В., Протасов К.В., Дзизинский А.А., Конради А.О. Отноше-

- ние практических врачей к достижению целевого уровня артериального давления и следованию рекомендациям по лечению артериальной гипертензии. Проблема врачебной инертности. Артериальная гипертензия. 2012;18(3):191-8]
24. Chazova I.E., Oshepkova E.V., Zhernakova Yu.V., Karpov Yu.A., Arkhi-pov M.V., Barbarash O.L. et al. Clinical guidelines. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2015;10(1):3–[Russian: Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В., Карпов Ю.А., Архипов М.В., Барбараш О.Л. и др. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. *Кардиологический вестник* 2015;10(1):3-30]
 25. Novik A.A., Ionova T.I. Guide to the study of quality of life in medicine. – М.: OLMA Media Grupp;2007. - 313р. [Russian: Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. – М.: ОЛМА Медиа Групп, 2007. – 313с]. ISBN 978-5-373-01011-5
 26. Rogoza A.N., Oszhepkova E.V., Tsagareshvili E.V., Gorieva Sh.B. Mod-ern non-invasive methods of blood pressure measurement for the diagnosis of hypertension and evaluation of the effectiveness of antihypertensive therapy. Manual for doctors. -М.: Медика;2007.-72р. [Russian: Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., Цагареишвили Е.В., Гориева Ш.Б. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертонии и оценки эффективности антигипертензивной терапии. Пособие для врачей. -М.: Медика, 2007. - 72с]. ISBN 978-5-98495-010-7
 27. Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Lukyanova E.A. Combined Therapy of Arterial Hypertension with the Fixed Combination of Perindopril Arginine/Amlodipine in Real Clinical Practice: The Organization and the Main Results of the Program CONSTANTA. *Kardiologiya*. 2013;53(6):25–34. [Russian: Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Лукьянова Е.А. Комбинированная терапия артериальной гипертонии с использованием фиксированной комбинации периндоприла аргинина/амлодипина в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА. *Кардиология*. 2013;53(6):25–34]
 28. Nedogoda S.V., Chumachek E.V., Ledyeva A.A., Tsoma V.V., Salasyuk A.S., Smirnova V.O. et al. Amlodipine, Indapamide and Perindopril Fixed Combination in Patients With Uncontrolled Hypertension. *Kardiologiya*. 2017;57(6):29–32. [Russian: Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., Цома В.В., Саласюк А.С., Смирнова В.О. и др. Возможности фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2017;57(6):29-32]
 29. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J Et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957–67. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8
 30. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels – updated overview and meta-analyses of randomized trials. *Journal of Hypertension*. 2016;34(4):613–22. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000881
 31. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, Berlowitz DR, Camp-bell RC, Chertow GM et al. SPRINT Research Group. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Out-comes in Adults Aged ≥75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(24):2673–82. DOI: 10.1001/jama.2016.7050
 32. Chukaeva I. I., Spiryakina Ya.G., Griбанov V.P. Nephroprotection in pa-tients with arterial hypertension-possibilities of full-dose fixed combinations. *Russian Medical Journal*. 2014;22(23):1699–702. [Russian: Чукаева И.И., Спирыкина Я.Г. Грибанов В.П. Нефропротекция у пациентов с артериальной гипертензией – возможности полных дозовых фиксированных комбинаций. *Русский медицинский журнал*. 2014;22(23):1699-702]
 33. Topouchian J, Mourad J-J, De Champvallins M, Feldmann L, Asmar R. Feasibility of 24-h central blood pressure monitoring: experience from multinational clinical trial assessing the efficacy of perindopril/indapamide/amlodipine. *Journal of Hypertension*. 2019;37(12):2442–51. DOI: 10.1097/HJH.00000000000002199
 34. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(22):2103–16. DOI: 10.1056/NEJMoa1511939
 35. SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group, Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, Bryan RN, Chelune G Et al. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(6):553–61. DOI: 10.1001/jama.2018.21442

Впервые опубликовано в журнале «Кардиология», ISSN 0022-9040, 2020;60(5). DOI: 10.18087/cardio.2020.5. n1149

COVID-19 и ревматология: так далеко, так близко



Б.С. Белов, д.м.н., Н.В. Муравьева, к.м.н., Г.М. Тарасова, к.м.н.,
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»

Заболееваемость, вызванная новым коронавирусом COVID-19, расценивается мировым сообществом как чрезвычайная ситуация международного значения. Наряду с огромным социальным значением, пандемия COVID-19 высветила ряд принципиально новых клинических и фундаментальных проблем иммунопатологии заболеваний человека. Данная проблема чрезвычайно актуальна для пациентов, страдающих иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ), вследствие их более высокой подверженности инфекционным осложнениям. Достижение и сохранение контроля над активностью ИВРЗ играет важную роль в снижении частоты коморбидных инфекций у этих больных. Показано, что для пациентов с ИВРЗ, получающих активную противоревматическую терапию, по всей вероятности, не характерен повышенный риск респираторных или иных угрожающих жизни осложнений в рамках COVID-19 по сравнению с общей популяцией. С учетом необходимости постоянного наблюдения за больными, получающими указанную терапию, тем не менее следует избегать неоправданной «профилактической» ее отмены и тем самым повышать риск рецидива основного ИВРЗ. В статье также рассмотрены вопросы, касающиеся применения основных противоревматических препаратов при COVID-19. В настоящее время отсутствуют доказательства, подтверждающие терапевтическую и профилактическую эффективность хлорохина или гидроксихлорохина при COVID-19. Тоцилизумаб может рассматриваться в качестве «спасательной терапии» больных острым респираторным дистресс-синдромом в рамках COVID-19, если другие методы лечения не дали результатов или недоступны. Применение барицитиниба у госпитализированной больной пневмонии в рамках COVID-19 следует рассматривать с крайней осторожностью. Подчеркивается необходимость дальнейших исследований для оценки потенциальной роли барицитиниба для этих пациентов. В условиях отсутствия вакцины против COVID-19 при продолжающейся пандемии абсолютному большинству больных ИВРЗ следует настоятельно рекомендовать проведение вакцинации, в первую очередь против гриппа и пневмококковой инфекции. Это связано с большим риском летальных исходов от инфекций дыхательных путей у ревматологических пациентов, особенно с учетом высокой поражаемости респираторного тракта при COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, иммуновоспалительные ревматические заболевания, нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикоиды, гидроксихлорохин, тоцилизумаб, барицитиниб.

B.S. Belov, Dr. of Sci. (Med.), N.V. Muravyeva, Cand. of Sci. (Med.), G.M. Tarasova, Cand. of Sci. (Med.), Federal State Budgetary Institution "V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology"

COVID-19 and Rheumatology: so far, so close

The disease caused by the new coronavirus COVID-19 is considered by the world community as an emergency of international importance. Along with the huge social importance, the COVID-19 pandemic has highlighted a number of principally new clinical and fundamental problems of immunopathology of human diseases. This problem is extremely urgent for patients suffering from immune-inflammatory rheumatic diseases (IIRD) due to their higher exposure to infectious complications. Achieving and maintaining control over the activity of IIRD plays an important role in reducing the incidence of comorbid infections in these patients. It has been shown that patients with IIRD undergoing active anti-rheumatic therapy are most likely not characterized by increased risk of respiratory or other life-threatening complications within COVID-19 compared to the general population. Given the need for continued monitoring of patients receiving these therapy, unjustified "prophylactic" cancellation should nevertheless be avoided, thereby increasing the risk of relapse of major IIRD. The article also discusses the issues related to the use of basic anti-rheumatic drugs in COVID-19. Currently there is no evidence to support the therapeutic and prophylactic efficacy of chloroquine or hydroxychloroquine in COVID-19. Tocilizumab can be considered as "lifesaving therapy" for patients with acute respiratory distress syndrome in COVID-19, if other treatments

have failed or are unavailable. The use of baricitinib in hospitalized pneumonia patients as part of COVID-19 should be considered with extreme caution. The need for further research to assess the potential role of baricitinib for these patients is highlighted. In the absence of a COVID-19 vaccine in a continuing pandemic, vaccination against influenza and pneumococcal infection should be strongly recommended to the absolute majority of patients with IIRD. This is associated with a high risk of fatal respiratory infection in rheumatological patients, especially given the high respiratory tract involvement in COVID-19.

Keywords: COVID-19, immune inflammatory rheumatic diseases, non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, hydroxychloroquine, tocilizumab, baricitinib.

Введение

В конце декабря 2019 г. ВОЗ получила информацию от органов здравоохранения КНР о вспышке новой коронавирусной инфекции, возникшей в г. Ухане (провинция Хубэй), возбудитель которой получил временное название 2019-CoV. 11 февраля 2020 г. ВОЗ предложила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, COVID-19 (Coronavirus disease-19). Тогда же Международный комитет по таксономии вирусов присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome corona-virus-2). Для данной инфекции было характерным паразитально-быстрое и весьма масштабное распространение по всему миру. 30.01.2020 ВОЗ объявила болезнь, ныне называемую COVID-19, чрезвычайной ситуацией международного значения в области здравоохранения, а 11.03.2020 – пандемией. Эпидемиологическая картина по состоянию на третью декаду мая 2020 г. была следующей: в мире насчитывалось 215 стран, в которых зарегистрировано около 5 млн случаев заболевания, в том числе более 327 тыс. верифицированных летальных исходов.

Наряду с огромным социальным значением, пандемия COVID-19 высветила ряд принципиально новых клинических и фундаментальных проблем иммунопатологии заболеваний человека [1]. В частности, чрезвычайно важно определение взаимосвязей между COVID-19 и иммуновоспалительными ревматическими заболеваниями (ИВРЗ). У ревматологических пациентов частота инфекционных заболеваний повышена из-за нарушения иммунного статуса вследствие как самих ИВРЗ, так и применения препаратов с иммуносупрессивным действием, в связи с

чем COVID-19 может представлять особую опасность для этих больных. Кроме того, накопление знаний о патогенезе COVID-19 создало теоретические предпосылки для «репозиционирования» (drug repurposing) [2] некоторых противоревматических препаратов с целью их применения в терапии данной инфекции и ее осложнений.

В настоящей статье будет представлена информация о рисках вирусных инфекций у больных ИВРЗ с акцентом на последние данные, полученные в период указанной пандемии, а также рассмотрены вопросы, касающиеся применения основных противоревматических препаратов при COVID-19.

Инфекция COVID-19

Коронавирус SARS-CoV-2 является одноцепочечным РНК-вирусом длиной около 30 000 нуклеотидов и принадлежит к семейству Coronaviridae. Как и некоторые представители этого семейства (коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома SARS-CoV и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома MERS-CoV), данный возбудитель отнесен ко второй группе патогенности. Он содержит 14 открытых рамок считывания, кодирующих 27 белков, и имеет генетическую последовательность, по меньшей мере на 79 % сходную с таковой SARS-CoV [3].

Результаты структурного моделирования показали, что у рецептор-связывающего S-белка вируса имеется достаточно высокая аффинность к ангиотензин-превращающему ферменту-2 (АПФ-2) с возможным его использованием как «точки входа» в клетку [4]. Данная аффинность у вируса SARS-CoV-2 в 10-20 раз превышает таковую у SARS-CoV, что объясняет более высокую контагиозность первого. Попадая в кровоток через

слизистую оболочку носа, гортани и бронхиального дерева, вирус SARS-CoV-2 в последующем поражает целевые органы – легкие, пищеварительный тракт, сердце, почки, клетки которых экспрессируют АПФ-2. Основной мишенью вируса SARS-CoV-2 являются эпителиоциты легких, обширное поражение которых обуславливает тяжесть течения болезни [5]. При этом связывание SARS-CoV-2 с АПФ-2 приводит к избыточному накоплению ангиотензина II типа, что играет существенную роль в развитии острого респираторного дистресс-синдрома и миокардита.

Важнейшую патогенетическую роль в развитии COVID-19-ассоциированного нередко жизнеугрожающего поражения внутренних органов играет феномен «цитокинового шторма», который заключается в неконтролируемой гиперпродукции разнообразных провоспалительных цитокинов (интерлейкинов (ИЛ)-1, -6, -7, -8, -9, -10, -17, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, фактора некроза опухоли- α , моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 и т.д., а также хемокинов (CCL-1, -3, -5, -8 и др.), развивающейся в ответ на вирусную инфекцию. Впоследствии происходит системная активация клеток воспалительного ответа, сопровождающаяся прогрессирующим нарастанием продукции цитокинов с дальнейшим формированием «порочного круга». Данный процесс наблюдается при наиболее тяжелых формах COVID-19 [6]. Клиническая картина «цитокинового шторма», вызванного вирусной инфекцией, напоминает таковую при вторичном лимфоцитозном синдроме взрослых, синдроме активации макрофагов

(встречающемся в ревматологии в виде осложнения у пациентов с ювенильным идиопатическим артритом, болезнью Стилла взрослых, системной красной волчанкой и др.) и синдроме высвобождения цитокинов при CAR-T-клеточной терапии в онкологии. К основным клинико-лабораторным признакам указанных состояний относят интермиттирующую лихорадку, поражение легких (включая SARS), наблюдаемое в 50 % случаев, цитопению и гиперферритинемию [7]. Как указывают китайские авторы, рост концентрации таких биомаркеров «цитокинового шторма», как ИЛ-6, ферритин и D-димер, ассоциировался с тяжестью COVID-19-инфекции и вероятностью летального исхода [8, 9]. Таким образом, феномен «цитокинового шторма» как важнейшее звено патогенеза COVID-19 является одной из фармакотерапевтических «мишеней» у этих пациентов.

Риск инфекции при ИВРЗ

Как отмечалось, повышенный риск инфекции у больных ИВРЗ, по сравнению с общей популяцией, является отражением иммунопатологических нарушений, присущих всем этим заболеваниям, и имеет четкую ассоциацию со степенью активности процесса. По данным регистра Североамериканского консорциума исследователей в области ревматологии (CORRONA), нарастание индекса DAS-28 на 0,6 ед. влекло за собой повышение частоты амбулаторных инфекций на 4 % ($p = 0,01$), серьезных инфекций, требовавших госпитализации, – на 25 % ($p = 0,03$) [10]. Как показало исследование, выполненное в ФБГНУ НИИР им. В.А. Насоновой, у больных ревматоидным артритом (РА) факторами риска развития пневмонии были высокая активность воспалительного процесса (отношение шансов ОШ 15,5, $p < 0,001$) и отсутствие приема базисных противовоспалительных препаратов – БПВП (ОШ 5,6, $p < 0,001$). При сочетании обоих факторов риск развития пневмонии повышался до 19,3. К факторам ри-

ска развития пневмонии у больных СКВ были отнесены высокая активность воспалительного процесса (ОШ 11,6; $p < 0,001$) и отсутствие лечения цитотоксиками (ОШ 10,5; $p < 0,001$). Сочетание обоих факторов приводило к 4-кратному увеличению риска развития пневмонии (ОШ 48,0; $p < 0,001$) [11]. Следовательно, достижение и сохранение контроля над активностью ИВРЗ играет важную роль в снижении частоты коморбидных инфекций у этих пациентов.

Антиревматическая терапия ИВРЗ в рамках пандемии COVID-19

В настоящее время нет четких данных, позволяющих говорить о значимом риске специфических осложнений при использовании ибупрофена и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при инфекции COVID-19. Прием этих препаратов в низких дозах и в течение короткого времени достаточно безопасен. Однако, назначая НПВП больным с острыми респираторными вирусными инфекциями, врачу следует иметь в виду возможность развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и почек, особенно у пожилых больных с множественными коморбидными состояниями. Необходимо также помнить и о свойствах НПВП и парацетамола маскировать один из главных симптомов COVID-19 – лихорадку, что может повлечь за собой позднюю диагностику этой болезни [12].

Глюкокортикоиды (ГК) играют ключевую роль в лечении ИВРЗ более 70 лет. Тем не менее этим препаратам свойствен широкий спектр нежелательных явлений, включая тяжелые инфекции, и высокий риск развития сопутствующих заболеваний (в частности, сахарного диабета), дополнительно повышающих вероятность инфицирования [13]. В результате применения ГК при вирусных инфекциях дыхательных путей возможно, во-первых,

развитие ингибции иммунного ответа и снижение клиренса возбудителя, во-вторых, подавление воспалительной реакции макроорганизма – основной причины поражения легких и развития SARS. Однако в мета-анализе от 2019 г., включавшем 10 наблюдательных исследований, выполненных в периоды эпидемий гриппа, авторы отмечают нарастающую летальность (ОР 1,75, $p = 0,0002$), увеличение частоты вторичной бактериальной или грибковой инфекции (ОР 2,0, $p = 0,04$), а также большую продолжительность нахождения в отделении интенсивной терапии (ОР 2,1, $p = 0,0001$) среди больных, получавших ГК [14]. Как указывается во временном руководстве ВОЗ, применение ГК не рекомендовано у больных с COVID-19 при отсутствии других причин¹. Тем не менее, по мнению экспертов международных и национальных научных ревматологических организаций, включая Ассоциацию ревматологов России, больным ИВРЗ, получающим ГК в связи с основным заболеванием, в период пандемии COVID-19 рекомендуется лечение не прерывать, но по возможности максимально снизить дозу препарата [15].

Во многих исследованиях продемонстрировано нарастание частоты инфекций верхних и нижних дыхательных путей на фоне приема БПВП и особенно генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у пациентов с ИВРЗ. Так, в работе итальянских авторов заболеваемость гриппом среди больных РА, псориатическим артритом и спондилоартритами, получавших ГИБП, составила 17 %, что в 1,75 раза превышало популяционные данные [16].

В аналогичном по дизайну голландском исследовании назначение ингибиторов ФНО- α повышало вероятность развития гриппа у больных РА в 2,4 раза [17]. Однако на основании опубликованной на сегодняшний день информации о новой (SARS-CoV-2) и предыдущих (SARS-CoV, MERS) вспышках, вызванных коронавирусами, отсут-

ствуют убедительные доказательства того, что пациенты с ИВРЗ подвергаются повышенному риску развития указанных инфекций по сравнению с другими нозологиями.

В ретроспективном общенациональном исследовании российские авторы оценили распространенность ИВРЗ среди госпитализированных в отделение интенсивной терапии 902 пациентов с пневмонией SARS-CoV-2, которым требовалась респираторная поддержка. Различные ИВРЗ, включая РА, системную склеродермию, псориазический артрит, СКВ и анкилозирующий спондилит, были выявлены у 10 (1,1 %) больных. Таким образом, частота ИВРЗ в когорте указанных пациентов не превышала таковую в популяции (1-2 %) [18].

Итальянскими исследователями опубликованы результаты опроса 320 больных (женщины – 68 %, мужчины – 32 %, средний возраст 55 ± 14 лет), проживающих в провинции Ломбардия – регионе на севере Италии с самой высокой заболеваемостью COVID-19. РА страдали 57 % больных, спондилоартритами – 43 %, терапию ингибиторами ФНО- α получали 52 %, другие ГИБП – 40 %, таргетные БПВП (тБПВП) – 8 %. В указанной группе отмечено четыре случая COVID-19, верифицированных при исследовании мазка из зева. Еще у четырех пациентов наблюдалась клиническая симптоматика, схожая с COVID-19. Пять больных имели контакты с заболевшими COVID-19, но все они оставались бессимптомными в течение 2-недельного периода наблюдения. Больным с клиническими и/или лабораторными признаками COVID-19 временно отменяли прием ГИБП или тБПВП и назначали по меньшей мере один курс антибиотикотерапии. Тяжелых респираторных осложнений, рецидивов ИВРЗ и летальных исходов не наблюдали ни в одном случае. Помимо этого, из 700 больных, госпитализированных в региональный медицинский центр с тяжелой формой COVID-19, ни

в одном случае не было фактов применения тБПВП или ГИБП. Авторы полагают, что для больных с хроническим артритом, находящихся на лечении тБПВП или ГИБП, по всей вероятности, не характерен повышенный риск респираторных или иных угрожающих жизни осложнений в рамках COVID-19 по сравнению с общей популяцией. С учетом необходимости постоянного наблюдения за больными, получающими указанную терапию, тем не менее следует избегать неоправданной «профилактической» ее отмены и тем самым повышать риск рецидива основного ИВРЗ [19].

По данным A. Tomelleri et al., фоновая терапевтическая иммуносупрессия у больных васкулитами с поражением крупных сосудов не оказывала значимого негативного влияния на течение COVID-19. Следовательно, необходимость приостановления иммуносупрессивной терапии у этих пациентов в период пандемии COVID-19 отсутствует [20].

G. Emmi et al. опросили 458 пациентов (74 % женщин, 26 % мужчин, средний возраст 56 лет) с ИВРЗ, проживающих в итальянской провинции Тоскана. Среди этих больных 56 % получали ГК, 44 % – БПВП, из которых 23 % – ГК, 5 % – колхицин, 41 % – ГИБП (из которых 9 % – тоцилизумаб ТЦЗ). 13 пациентов сообщили о симптомах, свидетельствующих о SARS-CoV-2-инфекции. Из них у семи был выполнен мазок из носоглотки, и только у одного был положительный результат, у этого же пациента развились тяжелые осложнения SARS-CoV-2.

Таким образом, в исследуемой группе распространенность инфекции SARS-CoV-2 составила 0,22 % (0,01-1,21 %), что сопоставимо с показателем, наблюдаемым в общей популяции Тосканы [0,20 % (0,20-0,21 %), $p = 0,597$]. Авторы делают вывод, что пациенты с системными аутоиммунными заболеваниями, по-видимому, не имеют повышенного риска инфицирования SARS-CoV-2 по сравнению с общей популяцией [21].

Антиревматические препараты в лечении COVID-19

Высокая летальность, обусловленная развитием тяжелой полиорганной недостаточности (в первую очередь поражением легких) в рамках COVID-19, послужила поводом для интенсификации исследований эффективности препаратов, назначаемых при других заболеваниях. При этом несомненный интерес представляют широко применяемые в ревматологии противовоспалительные препараты, которые могут оказывать разнонаправленное влияние на течение COVID-19.

Хлорохин и гидроксихлорохин

Синтетические производные хирина – хлорохин (ХЛ) и гидроксихлорохин (ГХ) были внедрены в практику для лечения малярии. Сегодня эти препараты активно используются в терапии ИВРЗ с учетом их иммуномодулирующих свойств. О противовирусном действии ХЛ известно с конца 1960-х гг. В работах *in vitro* применяемый в клинически допустимых концентрациях ХЛ повышал рН эндо сом (что препятствует выходу вируса из них внутрь клетки), ингибировал активность толл-подобных рецепторов и ограничивал гликозилирование клеточного рецептора АПФ2 [22-24]. Кроме того, в присутствии ХЛ (или его более активного производного ГХ) S-белок SARS-CoV-2 терял способность связываться с поверхностными ганглиозидами клеток хозяина [25]. Предположительно обусловленное указанными механизмами противовирусное действие препарата послужило обоснованием для его включения в исследования, выполненные и выполняемые сегодня в ряде стран по различным протоколам, в т.ч. в сочетании с противовирусными средствами, на начальной и последующих стадиях COVID-19. В соответствии с полученными предварительными результатами ХЛ оказывал положительное влияние на клиническую и рентгенологическую симптоматику пневмонии, что сопровождалось сокращением

длительности пребывания больного в стационаре [26, 27]. В исследованиях *in vitro* на фармакокинетических моделях было показано превосходство ГХ над ХЛ более чем в 3 раза. Прием ГХ в стартовой нагрузочной дозе 400 мг дважды в сутки, затем 200 мг дважды в сутки в течение 4 дней предложен как вариант лечения COVID-19 [28].

В то же время итальянские, американские и британские авторы приводят ряд обоснованных возражений по данному вопросу, указывая на необходимость проведения качественных и масштабных РКИ [29-31]. В частности, по-прежнему существует неопределенность в отношении оптимального режима дозирования, быстро обеспечивающего адекватные целевые терапевтические концентрации ГХ, который, как известно, имеет длительный период полувыведения, широкое распространение в крови и тканях, а также медленное (обычно в течение 6 недель) достижение устойчивых концентраций с широкой индивидуальной вариабельностью [32]. Поэтому «...даже в эти трудные и неотложные времена пандемии строгие, правильно и хорошо проведенные рандомизированные контролируемые исследования ГХ будут единственным средством для того, чтобы найти надежные ответы на вопросы, касающиеся оптимального лечения SARS-CoV-2» [33].

22.05.2020 на сайте журнала *Lancet* американскими учеными были опубликованы результаты исследования, посвященного изучению применения ХЛ и ГХ в лечении пациентов с COVID-19. В работе были использованы сведения о 96 тыс. пациентов с подтвержденным диагнозом «COVID-19» из 671 госпиталя на шести континентах. 14,9 тыс. пациентов были разделены на четыре группы лечения – ХЛ, ХЛ + макролиды, ГХ и ГХ + макролиды. Все эти пациенты были включены в исследуемые группы в течение 48 ч после постановки диагноза. Контрольная группа составила 81,1 тыс. человек. Среди пациентов, принимавших только

ГХ, госпитальная летальность была на уровне 18 %, ГХ + макролид – 23,8 %, ХЛ – 16,4 %, ХЛ + макролиды – 22,2 %, в контрольной группе – 9,3 %. Частота желудочковых аритмий, развившихся *de novo*, в указанных группах составила 6,1, 8,1, 4,3, 6,5 и 0,3 % соответственно. Авторы отмечают, что «...наши результаты свидетельствуют не только об отсутствии терапевтической пользы, но и о потенциальном вреде при применении схем лечения с ГХ или ХЛ (с макролидом или без него) у госпитализированных пациентов с COVID-19» [34].

Учитывая относительно невысокую стоимость и хорошую переносимость ГХ при длительном применении, в частности при ИВРЗ, активно обсуждается идея его применения как средства профилактики COVID-19. В то же время А. Mathian et al. сообщили о 17 пациентах с СКВ, заболевших COVID-19, несмотря на длительный (медиана 7,5 лет) прием ГХ. При этом вирусная пневмония была диагностирована у 13 (76 %) больных, с осложнениями в виде дыхательной недостаточности у 11 (65 %) и острого респираторного дистресс-синдрома у 5 (29 %). Авторами сделан вывод об отсутствии профилактического эффекта ГХ в отношении COVID-19 у больных СКВ [35]. По данным М. Konig et al., среди 80 больных СКВ и COVID-19 до заражения данной инфекцией 64 % принимали аминоксинолиновые препараты (ГХ или ХЛ). При этом частота госпитализации по поводу COVID-19 не отличалась между больными, использовавшими один из указанных препаратов, и лицами, не принимавшими их (55 и 57 % соответственно) [36].

Таким образом, «...в настоящее время отсутствуют доказательства, подтверждающие профилактическую эффективность ХЛ или ГХ при COVID-19. Учитывая возможные проблемы, связанные с безопасностью, и вероятность появления ложного чувства защищенности, эффективность профилактики COVID-19 с помощью ХЛ или ГХ должна быть тщательно

оценена как в наблюдательных исследованиях, так и в высококачественных РКИ» [37].

Ингибиторы ИЛ-1 и ИЛ-6

Как уже упоминалось, SARS-Cov-2, являющийся одним из наиболее тяжелых вариантов течения COVID-19, развивается вследствие массивного высвобождения провоспалительных цитокинов, вызванного реакцией иммунной системы на вирусную репликацию. При этом ключевую роль в формировании «гипервоспалительного статуса» играют ИЛ-1 и ИЛ-6, что делает целесообразным использование ингибиторов данных цитокинов в фармакотерапии SARS-Cov-2. Так, применение рекомбинантного растворимого антагониста рецептора ИЛ-1 – анакинры в ходе РКИ III фазы при тяжелом сепсисе привело к значительному улучшению выживаемости среди пациентов с признаками синдрома активации макрофагов при отсутствии каких-либо тяжелых нежелательных реакций [38]. А. Aouba et al. сообщили о применении анакинры у 9 больных с умеренной и тяжелой пневмонией в рамках COVID-19 с хорошей клинической эффективностью и переносимостью [39].

В небольшом ретроспективном исследовании, включавшем 21 больного с тяжелым SARS-CoV-2, после применения гуманизированного моноклонального антитела к рецептору ИЛ 6 – тоцилизумаба (ТЦЗ) в однократной дозе 400 мг наблюдалась нормализация температуры тела, уровня СРБ и числа лимфоцитов, положительная динамика при компьютерной томографии органов грудной клетки и снижение потребности в кислородотерапии [40]. В настоящее время в разных странах (КНР, Италия, Испания, США и др.) проводится несколько РКИ по изучению эффективности ТЦЗ и сарилумаба у больных с пневмонией, сопровождающейся ранней дыхательной недостаточностью и повышением ИЛ-6 в рамках COVID-19². Кроме этого, Минздравом Российской Федерации одобрено проведение РКИ по изучению эффектив-

ности и безопасности олокизумаба (ингибитора ИЛ-6) и RPH-104 (ингибитора ИЛ-1) для лечения пациентов с тяжелой формой COVID-19³.

P. Toniati et al. приводят результаты применения ТЦЗ у 100 пациентов, последовательно госпитализированных в университетскую клинику г. Брешиа (Италия) с верифицированной COVID-19-пневмонией и SARS-CoV-2, требующих респираторной поддержки. ТЦЗ вводили в дозе 8 мг/кг дважды с 12-часовым интервалом. На 10-е сутки пребывания в стационаре положительная динамика наблюдалась в 77 % случаев, ухудшение – в 23 %, из которых 20 % закончились летально. Зарегистрировано три случая тяжелых нежелательных лекарственных реакций, включавших септический шок – 2 (оба закончились летально) и перфорацию желудочно-кишечного тракта – 1 (потребовалась экстренная операция). По мнению авторов, эффективность ТЦЗ должна быть подтверждена в крупных РКИ. Однако полученные данные заслуживают несомненного «...внимания со стороны коллег, занимающихся тяжелой пневмонией с дыхательной недостаточностью в рамках COVID-19. Своевременное выявление гипертонического статуса и его лечение могут быть решающими факторами в прерывании каскада, приводящего к необратимому повреждению легких и смерти. В этих обстоятельствах ТЦЗ может рассматриваться в качестве спасательной терапии, если другие методы лечения не дали результатов или недоступны» [41].

Барицитиниб

SARS-CoV-2 проникает в клетки-мишени путем рецептор-опосредованного эндоцитоза. В регуляции указанного процесса принимают непосредственное участие Numb-ассоциированные киназы – AP-2-ассоциированная протеинкиназа (AAK1) и циклин-G-ассоциированная киназа (GAK) [42]. Ингибирование AAK1 может прервать как проникновение вируса в клетку, так и внутри-

клеточную сборку вирусных частиц [43]. Показано, что высокой аффинностью обладают шесть ингибиторов AAK1, к которым относятся применяемые в онкологии эрлотиниб, сунитиниб, руксолитиниб и федратиниб. Данные препараты адекватно подавляют инфицирование клеток вирусами Денге, Эбола и респираторно-синцитиальными вирусами [44], но только в токсичных для макроорганизма дозах. В то же время ингибитор янус-киназ 1/2 типов барицитиниб (БАРИ) эффективно блокирует активность AAK1 и GAK при назначении препарата в терапевтических дозах (в частности, для больных PA), т.е. 2-4 мг/сут [45]. Однако блокада сигнального пути JAK/STAT приводит к торможению интерферон-опосредованного противовирусного ответа, что потенциально может способствовать развитию SARS-CoV-2-инфекции. Более того, полагают, что указанный механизм связан с повышенным риском развития герпес-вирусных инфекций, частота которых в отделениях интенсивной терапии достигает 10 % при внебольничной пневмонии и 5 % – при вентилятор-ассоциированной пневмонии [46]. Как ожидается, частота последних может нарастать у больных с нарушенным иммунитетом при лечении ингибиторами янус-киназ. К тому же необходимо иметь в виду, что течение COVID-19 осложняется вторичной инфекцией в 50 % случаев [47]. В литературе имеется одно сообщение об успешном применении БАРИ в дозе 4 мг/сут в течение 2 недель в сочетании с противовирусной терапией (лопинавир/ритонавир) у госпитализированных больных с пневмонией средней степени тяжести в рамках COVID-19 [48]. Однако другие авторы полагают, что применение БАРИ у указанных пациентов следует рассматривать с крайней осторожностью. На сегодняшний день БАРИ не может рассматриваться в качестве идеального препарата выбора для лечения COVID-19 [49]. Необходимы даль-

нейшие исследования для оценки потенциальной роли препарата в терапии пневмонии тяжелого течения в рамках COVID-19 [50].

Вакцинация

Решить все проблемы, связанные с инфекциями в различных областях медицины, только с помощью антиинфекционных препаратов невозможно. Наиболее эффективным и экономичным средством профилактики и борьбы с инфекционными заболеваниями является иммунизация. В настоящее время более 40 фармацевтических компаний и академических учреждений во всем мире начали работу по созданию вакцины против COVID-19 [51]. Однако после разработки вакцины необходимо проведение клинических исследований с целью оценки ее безопасности, иммуногенности и эффективности, что требует достаточно длительного периода времени. По мнению экспертов Европейской антиревматической лиги (EULAR), в условиях продолжающейся пандемии COVID-19 абсолютному большинству больных ИВРЗ следует настоятельно рекомендовать проведение вакцинации, в первую очередь против гриппа и пневмококковой инфекции⁴. Это связано большим риском летальных исходов от инфекций дыхательных путей у ревматологических пациентов, особенно с учетом высокой поражаемости респираторного тракта при COVID-19. Иммуногенность и безопасность упомянутых вакцин доказаны в ходе многочисленных исследований при различных ИВРЗ [52].

Вышеуказанная точка зрения находится в полном соответствии с позицией ВОЗ, опубликовавшей 20.03.2020 руководство по плановой иммунизации во время пандемии COVID-19 в Европейском регионе. Одним из основополагающих принципов, изложенных в данном руководстве, является приоритизация иммунизации восприимчивых групп населения вакцинами против пневмококковой инфекции и сезонного гриппа⁵. Кроме того, в совмест-

ном заявлении ВОЗ и ЮНИСЕФ от 20.04.2020 было подчеркнуто, что во время пандемии COVID-19 крайне важно сохранить услуги плановой иммунизации⁶.

Заключение

Пандемия COVID-19 представляет собой не только чрезвычайную

ситуацию в мировом здравоохранении, но и важнейший фактор глобально-исторических процессов. Данная проблема чрезвычайно актуальна для больных ИБПЗ с учетом более высокой подверженности последних инфекционным осложнениям. По мнению академика

РАН Е.Л. Насонова, уникальные знания, накопленные в ревматологии в отношении иммунопатологии ИБПЗ и их фармакотерапии, будут востребованы современной медицинской наукой для борьбы с серьезным вызовом человечеству – пандемией COVID-19 [1]. ■

Список литературы

1. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19): размышления ревматолога. Научнопрактическая ревматология. 2020;58(2):123–132. doi: 10.14412/1995-4484-2020-123-132.
2. Kingsmore K.M., Grammer A.C., Lipsky P.E. Drug repurposing to improve treatment of rheumatic autoimmune inflammatory diseases. Nat Rev Rheumatol. 2020;16(1):32–52. doi: 10.1038/s41584-019-0337-0.
3. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., Wu H. et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet. 2020;395(10224):565–574. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
4. Xu X., Chen P., Wang J., Feng J., Zhou H., Li X. et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. Sci China Life Sci. 2020;63(3):457–460. doi: 10.1007/s11427-020-1637-5.
5. Zhao Y., Zhao Z., Wang Y., Zhou Y., Ma Y., Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2. BioRxiv. 2020; 2020:01.26.919985. doi: 10.1101/2020.01.26.919985.
6. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020;395(10229):1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
7. Seguin A., Galicier L., Boutboul D., Lemiale V., Azoulay E. Pulmonary involvement in patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. Chest. 2016;149(5):1294–1301. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.004.
8. Liu T., Zhang J., Yang Y., Ma H., Li Zh., Zhang J. et al. The potential role of IL-6 in monitoring severe case of coronavirus disease 2019. MedRxiv. 2020;03.01.20029769. doi: 10.1101/2020.03.01.20029769.
9. Gao Y., Li T., Han M., Li X., Wu D., Xu Y. et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. J Med Virol. 2020; 2020:10.1002/jmv.25770. doi: 10.1002/jmv.25770.
10. Au K., Reed G., Curtis J.R., Kremer J.M., Greenberg J.D., Strand V., Furst D.E. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2011;70(5):785–791. doi: 10.1136/ard.2010.128637.

Полный список литературы находится в редакции

¹ World Health Organization. Clinical Management of COVID-2019. Available at: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected).

² Tocilizumab vs CRRT in Management of Cytokine Release Syndrome (CRS) in COVID-19 (TA-COS). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04306705>; Tocilizumab in COVID-19 Pneumonia (TOCIVID-19) (TOCIVID-19). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04317092>; Tocilizumab to Prevent Clinical Decompensation in Hospitalized, Non-critically Ill Patients with COVID-19 Pneumonitis (COVIDOSE). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04331795>; Efficacy of subcutaneous sarilumab in hospitalised patients with moderate-severe COVID-19 infection (SARCOVID). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04357808>.

³ Study of the Efficacy and Safety of a Single Administration of Olokizumab and RPH-104 With Standard Therapy in Patients with Severe Severe Acute Respiratory Syndrome Corona-virus 2 (SARS-CoV-2) Infection (COVID-19). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04380519>.

⁴ EULAR Guidance for patients COVID-19 outbreak. Available at: https://www.eular.org/eular_guidance_for_patients_covid19_outbreak.cfm.

⁵ Руководство по плановой иммунизации во время пандемии COVID-19 в Европейском регионе ВОЗ. Режим доступа: <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov-technical-guidance-OLD/coronavirus-dis-ease-covid-19-outbreak-technical-guidance-europe-OLD/guidance-on-routine-immunization-services-during-covid-19-pandemic-in-the-who-european-region,-20-march-2020>.

⁶ Совместное заявление ВОЗ и ЮНИСЕФ – Во время пандемии COVID-19 крайне важно сохранить услуги плановой иммунизации. Режим доступа: <http://www.euro.who.int/ru/media-centre/sections/statements/2020/whounicef-joint-statement-maintaining-routine-immunization-services-vital-during-the-covid-19-pandemic>.

Антитромботическая схема лечения на основе эдоксабана в сравнении с антитромботической схемой лечения на основе антогониста витамина К после успешного проведения коронарного стентирования у пациентов с фибрилляцией предсердий (ENTRUST-AF PCI): рандомизированное открытое исследование фазы 3b

П. Вранкс, М. Валгимигли, Л. Эккардт, Я. Тийссен, Т. Левальтер, Д. Гарджуло, В. Батушкин, Д. Кампо, Э. Лысак, И. Вакалюк, К. Милевски, П. Лаэис, П. Эгберт Р. Рюдигер Смольник, В. Цирхут, А. Гетте, Кафедра кардиологии и интенсивной терапии, Джесса Зикенхейс, факультет медицины и естественных наук Университета Хасселта, г. Хасселт, Бельгия (Проф. П. Вранкс, MD); Отделение кардиологии, Inselspital, Университетская Клиническая Больница г. Берн, Бернский университет, Берн, Швейцария (Проф. М. Валгимигли, MD, Г. Гарджуло MD); Сеть данных о мерцательной аритмии, Мюнстер, Германия (Проф. Л. Эккардт, MD, Проф. Т. Левальтер, MD, Проф. А. Гетте, MD); Кафедра кардиологии и ангиологии, Отдел электрофизиологии, Мюнстерский университет, Мюнстер, Германия (Проф. Л. Эккардт); Кафедра кардиологии, Медицинские центры Амстердамского университета, Амстердамский университет, Амстердам, Нидерланды (Проф. Дж. Тийссен, PhD); Cardialysis, Роттердам, Нидерланды (Проф. Дж. Тийссен); Отделение Кардиологии, Больница Мюнхен Юг, Мюнхен, Германия (Проф. Т. Левальтер); Боннский университет, Бонн, Германия (Проф. Т. Левальтер); Кафедра передовых биомедицинских наук, Неаполитанский университет имени Фредерика II, Неаполь, Италия (Г. Гарджуло); Отделение кардиологии, Киевская городская клиническая больница № 5, Киев, Украина (Проф. В. Батушкин, MD); Сердечно-сосудистый Институт, Университетская клиника Феррары, Кона, Венеция, Италия (Г. Кампо, MD); Госпиталь Марии Сесилии, GVM Care and Research, Котиньола, Италия (Г. Кампо); Отделение реабилитации при заболеваниях сердца, Александровская клиническая больница города Киева, Киев, Украина (Э. Лысак, MD); Центр сердечно-сосудистых исследований и разработок, Американская (ассоциация) сердца в Польше, Катовице, Польша; и Академия физического воспитания Ежи Кукучки, Факультет физиотерапии, Катовице, Катовице, Польша (Проф. К. Милевски, MD); Отделение медицины внутренних болезней № 2 и сестринского дела, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Ивано-Франковск, Украина (И. Вакалюк, MD); Отделение анестезиологии с палатами интенсивной терапии, Ивано-Франковский областной клинический кардиологический диспансер, Ивано-Франковск, Украина (И. Вакалюк); Daiichi Sankyo Europe (Дайити Санке Европа), Мюнхен, Германия (П. Лаэис, PhD, П.-Э. Реймиц, PhD, Р. Смольник, MD, В. Цирхут, MD); Кардиология и реаниматология, Госпиталь Сент-Винченц, Падерборн, Германия (Проф. А. Гетте); и Рабочая группа по молекулярной электрофизиологии, Университетская клиника Магдебурга, Магдебург, Германия (Проф. А. Гетте)

Вводная информация. Наша цель заключалась в оценке безопасности эдоксабана в сочетании с ингибированием P2Y₁₂ у пациентов с фибрилляцией предсердий, которые подверглись чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ).

Методы. ENTRUST-AF PCI представляло собой рандомизированное многоцентровое открытое исследование отсутствия меньшей эффективности фазы 3b со слепой оценкой результата, которое было проведено на 186 участках в 18 странах. Пациенты с фибрилляцией предсердий, требующей пероральной антикоагуляции, были в возрасте не менее 18 лет и успешно прошли ЧКВ при стабильной ишемической болезни сердца или остром коронарном синдроме. Участники были случайным образом распределены (в соотношении 1:1) после прохождения ЧКВ от 4 часов до 5 дней посредством скрытой, стратифицированной и блочной центральной рандомизации с доступом через веб-сайт для приема либо эдоксабана (по 60 мг один раз в сутки) с ингибитором P2Y₁₂ в течение 12 месяцев, либо антагониста витамина К (АВК) в комбинации с ингибитором P2Y₁₂ и аспирином (по 100 мг один раз в день в течение 1–12 месяцев). Дозировка эдоксабана до 30 мг в день при наличии одного и более факторов (креатининовый клиренс составлял 15–50 мл/мин, масса тела составляла ≤60 кг, либо при одновременном приеме указанных сильных ингибиторов Р-гликопротеина). Исходный пункт оценки эффективности терапии состоял в совокупности массивного или немассивного клинически-значимого кровотечения (НКЗК) в течение 12 месяцев. Основной анализ проводился

на популяции с назначенным лечением, в то время как оценка безопасности проводилась на всех пациентах, которые получили хотя бы одну дозу назначенного им исследуемого препарата. Настоящее исследование было зарегистрировано на [ClinicalTrials.gov, NCT02866175](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02866175), закрыто для включения новых участников, а также с выполнением наблюдения после проведенного лечения.

Полученные результаты. Начиная с 24 февраля 2017 года по 7 мая 2018 года было включено 1506 пациентов, которые случайным образом были распределены для лечения по схеме эдоксабана ($n = 751$) или схемы лечения на основе АВК ($n = 755$). Среднее время от ЧКВ до рандомизации составляло $45 \cdot 1$ час (МКР $22 \cdot 2 - 76 \cdot 2$). Случаи массивных или немассивных клинически-значимых кровотечений (НКЗК) наблюдались у 128 (17 %) или 751 пациента (среднегодовая частота событий $20 \cdot 7$ %), которые получали схему лечения на основе эдоксабана, и у 152 (20%) из 755 пациентов (среднегодовая частота событий $25 \cdot 6$ %) пациентов, для которых использовалась схема лечения на основе АВК. Отношение пределов функций риска составляло $0 \cdot 83$ (95 % ДИ $0 \cdot 65 - 1 \cdot 05$; $p = 0 \cdot 0010$ для не меньшей результативности, допустимое отношение пределов функций риска $1 \cdot 20$; $p = 0 \cdot 1154$ для преобладающих значений).

Интерпретация результатов. У пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий, перенесших ЧКВ, схемы на основе эдоксабана демонстрировали не меньшую эффективность при кровотечении по сравнению со схемами на основе АВК, при отсутствии значительных различий при ишемических событиях.

Введение

Пероральные антикоагулянты, не являющиеся антагонистами витамина К (НОАК), быстро заменяют антагонисты витамина К (АВК) в качестве предпочтительного метода лечения для профилактики инсульта у пациентов, страдающих неклапанной фибрилляцией предсердий, которые относятся к группе повышенного тромбоземболического риска (т.е. показатель CHA₂DS₂-VASc ≥ 2) [1,2]. Приблизительно 15 % пациентов с фибрилляцией предсердий может потребоваться чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с установкой стента для лечения обструктивной ишемической болезни сердца [3]. Сочетание фибрилляции предсердий с острым коронарным синдромом или стабильной ишемической болезнью сердца вызывает озабоченность по поводу одновременного лечения различными антитромботическими препаратами при ЧКВ. Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ) с использованием ацетилсалициловой кислоты (аспирина) и антагониста P2Y₁₂ рекомендуется после ЧКВ, а пациентам, которым требуется ДАТТ, часто также необходимо лечение пероральными антикоагулянтами, включая пациентов с фибрилляцией предсердий [4, 5]. ДАТТ в сочетании с пероральными антикоагулянтами (тройная терапия) связана с высоким риском кровотечения [6, 7]. В трех рандомизированных исследованиях оценивали стандартные или уменьшенные

дозы НПИАК у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших ЧКВ, и в совокупности придавали убедительность концепции о том, что отказ от аспирина может повысить безопасность в отношении кровотечения у подобных пациентов [8-10].

Эдоксабан обладает такой же эффективностью, что и АВК в отношении предотвращения инсульта или системной эмболии, а также связан со значительно более низкой частотой кровотечений и смертей, вызванных сердечно-сосудистыми заболеваниями [11]. С точки зрения пациентов, лечение на основе эдоксабана является более удобным чем на основе АВК [12,13]. Тем не менее, последствия применения эдоксабана в сочетании с ингибитором P2Y₁₂ при ЧКВ не исследованы [14]. Нами было проведено исследование по оценке безопасности и эффективности антитромботической схемы на основе эдоксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий после успешного чрескожного коронарного вмешательства (исследование ENTRUST-AF PCI) для оценки безопасности и эффективности лечения на основе эдоксабана по сравнению с анитромботическими схемами на основе АВК у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших ЧКВ [14].

Методы

План исследования и участники

Исследование ENTRUST-AF PCI было рандомизированным,

многоцентровым исследованием с открытой маркировкой фазы 3b с невидимой оценкой результатов независимым комитетом по оценке клинических явлений, проведенным на 186 участках в 18 странах. [14]. Подходящие пациенты страдали фибрилляцией предсердий, при которой был необходим прием пероральных антикоагулянтов, были в возрасте не менее 18 лет и имели успешно перенесенное ЧКВ при стабильной ишемической болезни сердца или острого коронарного синдрома [14].

Пациенты с неклапанной фибрилляцией предсердий, не являвшейся вторичным заболеванием по отношению к нарушению потенциально обратимого характера, были включены в исследование, в то время как пациенты с искусственными клапанами сердца, с умеренной или тяжелой формой стеноза митральных клапанов, почечной недостаточностью терминальной стадии, а также прочими серьезными сопутствующими заболеваниями были исключены.

Исследование проводилось в соответствии с протоколом, этическими принципами Хельсинкской декларации, рекомендациями Международной конференции по гармонизации надлежащей клинической практики и применимыми нормативными требованиями. Протокол и поправки к нему были одобрены национальными регулирующими органами в странах-

ИССЛЕДОВАНИЕ В КОНТЕКСТЕ

Данные, известные до начала настоящего исследования

В базе данных PubMed нами был осуществлен систематический поиск исследований, опубликованных до 13 июля 2019 г., без каких-либо ограничений в части формулировки. Следующие ключевые слова использовались в различных комбинациях: «чрескожное коронарное вмешательство», «ЧКВ», «стентирование коронарных артерий», «острый коронарный синдром», «ОКС», «фибрилляция предсердий», «ФП», «Апикасан», «ривароксабан», «эдоксабан», «дабигатран», «антагонист витамина К», «варфарин», «фенпрокумон», «пероральная антикоагуляция», «пероральные антикоагулянты», «двойная антитромботическая терапия», «двойная терапия», «тройная терапия», «тройная антитромбоцитарная терапия», «двойная антитромбоцитарная терапия», «Клопидогрел», «аспирин» и «рандомизированное исследование». Ссылки на предыдущие систематические обзоры и мета-анализы также были проверены на предмет соответствующих исследований. Для данного мета-анализа мы включили все рандомизированные контролируемые испытания с участием пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий, которые проходили процедуру чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) не менее чем в 50 % выборки, и которым была назначена двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ), состоящая из какого-либо перорального антикоагулянта, не являющегося антагонистом витамина К (НПАК), в сочетании с ингибитором P2Y12, либо тройная антитромбоцитарная терапия (ТАТТ), состоящая из любого антагониста витамина К (АВК) в сочетании с двойной антитромбоцитарной терапией (ДАТТ). Были обнаружены три завершённых испытания (PCI PIONEER-AF, RE-DUAL PCI и AUGUSTUS). В исследовании PIONEER-AF PCI (N = 2124) были показаны либо низкие дозы ривароксабана (15 мг один раз в день) плюс ингибитор P2Y12 в течение 12 месяцев, либо очень низкие дозы ривароксабана (2,5 мг два раза в день) плюс ДАТТ в течение 1, 6 или 12 месяцев, что было связано с более низкой частотой клинически значимого кровотечения (состоящего из массивного либо немассивного кровотечения в соответствии с критериями TIMI (тромболизис при инфаркте миокарда) или кровотечения, требующего оказания медицинской помощи) по сравнению со стандартной терапией на основе АВК плюс ДАТТ в течение 1, 6 или 12 месяцев. В исследовании RE-DUAL PCI (N = 2725) риск кровотечения по классификации Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH) был ниже у тех, кто получал двойную терапию дабигатраном (110 или 150 мг два раза в день), а также ингибитор P2Y12, чем у тех, кто получал ТАТТ.

В исследовании AUGUSTUS (N = 4614) оценивалась безопасность и эффективность стандартной дозы апикасана (5 мг два раза в день) по сравнению с АВК и небольших доз ацетилсалициловой кислоты по сравнению с плацебо на фоне сопутствующей терапии ингибитор P2Y12 в течение 6 месяцев у пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий и недавно перенесших острый коронарный синдром или ЧКВ. Использование ДАТТ было связано с более чем 40 % снижением случаев массивного или немассивного клинически значимого кровотечения (НКЗК), определяемого Международным обществом по тромбозу и гемостазу (ISTH), по сравнению с ТАТТ.

Конкретная практическая польза настоящего исследования

Это первое испытание, в котором сравнивали ДАТТ на основе эдоксабана с ТАТТ на основе АВК у пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий, перенесших ЧКВ. Настоящее исследование показало, что ДАТТ, состоящая из эдоксабана в комбинации с пероральным ингибитором P2Y12, не уступает ТАТТ (АВК, пероральный ингибитор P2Y12 и аспирин в течение 1-12 месяцев) в по критерию случаев возникновения массивного кровотечения или немассивного клинически значимого кровотечения (НКЗК) через 12 месяцев. Совокупность смертей по причине сердечно-сосудистой патологии, инсульта, инфаркта миокарда, определенного тромбоза стента или системных эмболических осложнений, а также их отдельные компоненты не различались между группами.

Последствия, связанные со всеми доступными данными

Мы объединили четыре испытания, используя приблизительное количество событий, извлеченных из каждого исследования, а также модель случайных эффектов (метод Мантеля-Хэнзеля). С учетом цели настоящего мета-анализа, мы выбрали только группы лечения с ДАТТ на основе NOAC или ТАТТ на основе АВК из включенных исследований. Эффект лечения был представлен, как отношение рисков и 95 % ДИ.

ДАТТ, состоящая из NOAC и перорального ингибитора P2Y12, по сравнению с ТАТТ на основе АВК и ДАТТ, была связана с более низким риском возникновения событий массивных или немассивных клинически значимых кровотечений (НКЗК), а также аналогичных рисков возникновения тяжелых сердечно-сосудистых нежелательных явлений, смерти от любых причин, инсульта, тромбоза стента или инфаркта миокарда. Таким образом, ДАТТ на основе NOAC был более безопасным и эффективным, чем ТАТТ на основе АВК.

участницах, а также наблюдательным советом или комитетом по этике каждого учреждения-участника. Все участники предоставили сознательное согласие в письменной форме перед тем как принять участие в исследовании.

Рандомизация и маскирование

Пациенты были централизованно рандомизированно распределены (в соотношении 1:1) на схему на основе эдоксабана или схему на основе АВК между 4 часами после удаления оболочки артерии и 5 днями после успешного ЧКВ. Если планировалось поэтапное ЧКВ, согласованное и случайное распределение по группам производилось после завершения последнего этапа.

Рандомизация была скрыта от медсестер и врачей-исследователей, осуществлявших набор пациентов посредством закрытой веб-системы. Последовательность распределения была получена при помощи компьютера внешним программистом, который не принимал участия в испытании. Рандомизация была стратифицирована по географическому региону (Азия – Восточная Европа – Западная Европа), по клинической картине (стабильная ишемическая болезнь сердца по сравнению с острым коронарным синдромом), а также по необходимости корректировки дозы в соответствии с инструкцией эдоксабана, и была заблокирована со случайным образом варьируемыми размерами блоков по четыре на страту. Распределение лечения находилось в открытом доступе для участников, их лечащих врачей, предоставлявших первичную и специализированную медицинскую помощь, а также для местных исследователей. Специалисты по оценке результатов были скрыты вплоть до идентификационных данных, назначения лечения и употребления лекарственных средств. Маскировка комиссии по рассмотрению клинических событий осуществлялась организацией клинических исследований (ОКИ) (Chiltern). Специалисты по статистике исследования не были скры-

ты до назначения лечения. Тем не менее, во время фактического исследования они не создавали ни таблиц, ни отчетов об исследовании. План статистического анализа был написан без знаний касательно исходных данных. Специалист по статистике, нанятый ОКИ (Chiltern), а также защищенный брандмауэром от исследовательской группы, создал все таблицы для совета по мониторингу данных безопасности.

Процедуры

Назначенная антикоагулянтная терапия должна была быть проведена как можно скорее после включения и рандомизации участников. Пациенты были переведены с других пероральных или парентеральных антикоагулянтов на эдоксабан (Дайити Санке, Япония) с использованием алгоритма, предусмотренного в протоколе и описанного ранее [14]. Пациенты получали эдоксабан в дозе, равной 60 мг один раз в сутки, а также 75 мг клопидогрела по умолчанию один раз в сутки в течение 12 месяцев. По усмотрению исследователя вместо клопидогрела, можно было использовать прасугрел (по 5 мг или 10 мг один раз в сутки) или тикагрелор (по 90 мг два раза в сутки). Антитромбоцитарная терапия в исследовании ENTRUST-AF PCI была предоставлена спонсором (упакована и помечена). Перипроцедурная антитромбоцитарная терапия проводилась в обычном режиме.

Доза эдоксабана была уменьшена до 30 мг один раз в сутки для пациентов, обладавших любой из следующих характеристик при рандомизации или во время исследования: умеренная или тяжелая почечная недостаточность (расчетный клиренс креатинина составляет 15-50 мл/мин), масса тела 60 кг и менее, либо одновременный прием специфических мощных ингибиторов P-гликопротеина (циклоспорин, дронедарон, эритромицин или кетоконазол). По окончании исследования пациенты из группы, получавшей эдоксабан, могли перейти на АВК, получая как эдоксабан в объеме 30 мг один раз в день

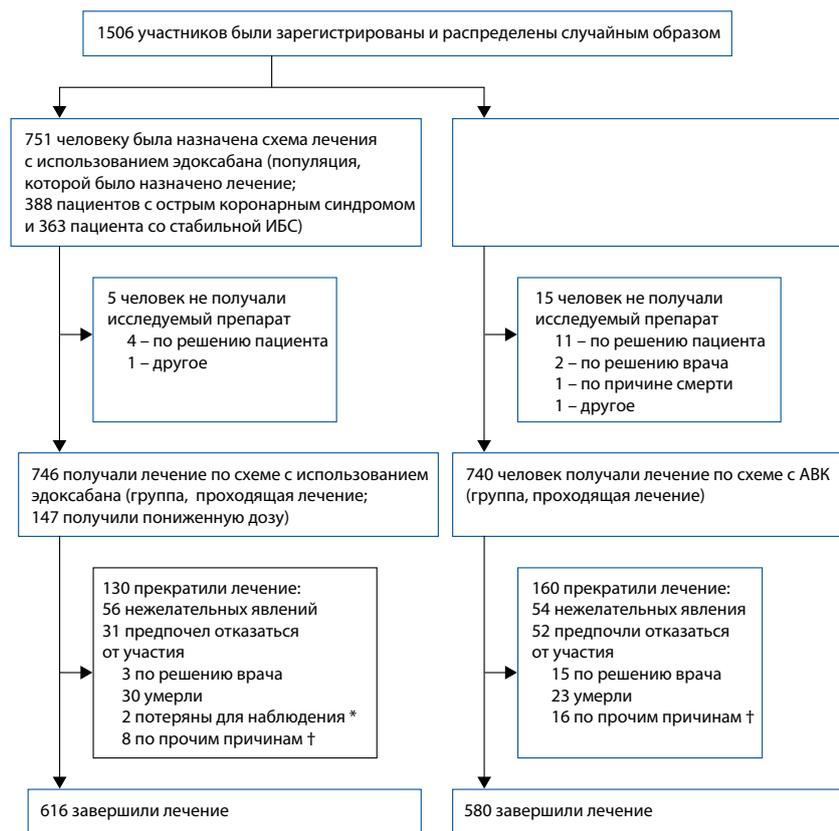
(15 мг для пациентов, которым требуется снижение дозы), так и АВК вплоть до достижения международного нормализованного отношения (МНО), составляющего 2 • 0. На этом этапе прием эдоксабана был прекращен, а получение АВК было продолжено по усмотрению лечащего врача с целью достижения МНО 2 • 0-3 • 0. Пациенты, которым случайным образом назначали схему на основе АВК, получали АВК в комбинации с клопидогрелом 75 мг один раз в сутки (либо, по усмотрению исследователя, прасугрел 5 мг или 10 мг один раз в сутки либо тикагрелор 90 мг два раза в сутки) в течение 12 месяцев и аспирина (100 мг один раз в день) в течение минимум 1 месяца и вплоть до 12 месяцев по усмотрению исследователя. Дозу АВК корректировали для достижения и поддержания терапевтического МНО, составляющего 2 • 0-3 • 0. Измерения МНО проводились каждые 2-3 дня, пока значение не достигало терапевтического диапазона; после этого, по усмотрению исследователя, выполнялись специальные измерения МНО. Выбор ингибитора P2Y12, а также продолжительность лечения аспирином были заранее объявлены исследователем перед случайным распределением по группам в соответствии с клиническими проявлениями (острый коронарный синдром или стабильная ишемическая болезнь сердца), шкалой CHA₂DS₂-VASc (сводная оценка со следующими категориями: сердечная недостаточность с застойными явлениями, артериальная гипертония, возраст ≥75 лет, сахарный диабет, перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака либо тромбоэмболия, сосудистые заболевания, возраст 65-74 года и женский пол) и шкалой оценки риска кровотечений HAS-BLED (сводная оценка со следующими категориями: артериальная гипертония, нарушение функции почек и печени, инсульт, кровотечение в анамнезе или предрасположенность к нему, переменчивый МНО, пожилой возраст, а также прием наркотиков или алкоголя) [1].

Использование препаратов для защиты желудка, которые не взаимодействуют с цитохромом P450 2C19 (например, пантопразола) было настоятельно рекомендовано.

Все пациенты, попавшие в группу, наблюдались в течение 12 месяцев после рандомизации, а также все необходимые усилия были предприняты для завершения клинического наблюдения. С этой целью выездное обследование могло быть заменено на прием (консультацию) по телефону по желанию пациента, а информация о последующем клиническом наблюдении собиралась из больничных записей, а также национальных реестров актов о смерти, если это явным образом не было запрещено пациентом. Пробные препараты отпускались каждые 3 месяца. Соблюдение предписанного режима терапии оценивалось посредством прямого подсчета таблеток, а также самостоятельного предоставления сведений. Консультирование группы исследователей по соблюдению предписанного режима терапии было стандартной стратегией для улучшения соблюдения предписанного режима терапии. Клиническое наблюдение за пациентом проводилось посредством выездных обследований спустя 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев после рандомизации, а оценок по телефону через 2, 4, 5, 7, 8, 10 и 11 месяцев после рандомизации [14].

Клинические исходы

Первичный клинический исход представлял собой совокупность массивного или немассивного клинически значимого кровотечения (НКЗК), определенного в соответствии с Международным обществом по тромбозу и гемостазу (ISTH) между рандомизацией и 12 месяцами после нее [14, 15]. Основным результатом по эффективности представлял собой сочетание смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инсульта (измененное определение Академического исследовательского консорциума по патологии клапанов сердца-2) [16], си-



АВК = антагонист витамина К.

* Один участник был потерян для последующего наблюдения на 14-й день, а другой - на 57-й день.

† Включает в себя отсутствие эффективности и прогрессирующее заболевание.

Рисунок 1. Профиль исследования

стемных эмболических осложнений (СЭО), инфаркта миокарда, а также определенный тромбоз стента (согласно критериям Академического исследовательского объединения) [14, 17]. Другими вторичными исходами, описанными в этой рукописи, были чистая клиническая польза, определенное Международным обществом по тромбозу и гемостазу (ISTH) массивное, немассивное клинически-значимое (НКЗК) и незначительное кровотечения, а также любые кровотечения, определенные Международным обществом по тромбозу и гемостазу (ISTH), внутричерепные и смертельные кровотечения, а также кровотечения согласно определениям Академического исследовательского консорциума по кровотечениям (BARC) [18] и тромболизиса при инфаркте миокарда (TIMI) [19]. Вторичными результатами по эффективности были инсульт, ишемический инсульт, геморрагический инсульт, системные эмболические осложнения, инфаркт

миокарда, определенный тромбоз стента, вероятный тромбоз стента, смертность по любым причинам, смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, а также смерть от сердечно-сосудистой патологии или по необъяснимым причинам. Прочие вторичные клинические исходы будут проанализированы и представлены в другом месте.

Отдельные компоненты составных первичных и вторичных клинических исходов, а также специфических подкатегорий (например, геморрагический, ишемический инсульт, а также инсульт, причина которого не была установлена) были проанализированы в качестве исследовательских результатов. События кровотечения были классифицированы в соответствии с классификациями BARC и TIMI только для описательных целей.

Статистический анализ

Ожидается, что в рамках анти-тромботической схемы на основе

АВК частота возникновения массивных кровотечений и НКЗК в течение 1 года составит примерно 24 % [1, 5, 20]. Мы оценили размер выборки в 750 пациентов на группу, обеспечивающую более чем 80 % возможность продемонстрировать не меньшую эффективность с запасом не меньшей эффективности 1-20 при одностороннем уровне значимости 2-5 %. Предел 1•20 был выбран на основании клинической применимости. Такой размер выборки обеспечивает 80 %-ную способность к выявлению снижения относительного риска на 18 % спустя 1 год при применении схемы антикоагулянтной терапии на основе эдоксабана при двустороннем показателе α , равном 0•05 [14].

Исследование было разработано для проверки гипотезы безопасности того, что схема на основе эдоксабана не будет уступать схеме на основе АВК в отношении частоты первичного клинического исхода массивного кровотечения или НКЗК. В целях недопущения неполноценности верхняя граница двустороннего 95 % доверительного интервала для отношения рисков (ОР) не должна превышать пределы 1 • 20. Если была установлена не меньшая эффективность, схема на основе эдоксабана должна была быть проверена на превосходство по сравнению со схемой на основе АВК. Оба анализа были проведены в популяции всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению (ITT), независимо от того, получали ли они назначенное им лечение. Анализ проводился повторно по причине наличия восприимчивости в популяции пациентов, получавших лечение. События подсчитывались с момента первого приема исследуемого препарата через 3 дня после окончательного прекращения приема назначенного исследуемого препарата (эдоксабан или АВК). Анализ на всех рандомизированных пациентах согласно назначенному лечению и анализ данных в зависимости от

полученного вмешательства были выполнены для второстепенных критериев оценки.

Время с момента проведения рандомизации до первого признанного случая массивного или немассивного клинически значимого кровотечения было проанализировано с использованием модели пропорциональных интенсивностей отказов Кокса, включая схемы лечения, а также три фактора стратификации в качестве независимых переменных (географический регион, клиническая картина и необходимость корректировки дозы в соответствии с инструкцией по применению эдоксабана). ОР для эдоксабана в сравнении с АВК, значения p и соответствующие 95 % доверительные интервалы оценивались на основе модели.

Основной клинический исход по эффективности был статистически проанализирован аналогично первичному результату. Для этих результатов формальная статистическая проверка гипотез не проводилась; были представлены ОР и 95 % доверительные интервалы.

Анализ первичного результата в подгруппах проводился при выполнении тестов на взаимодействие между подгруппами лечения для заранее определенных исходных характеристик [14].

В целях оценки вероятности того, что низкие значения МНО вскоре после рандомизации привели к очевидному нарушению предположения о пропорциональности рисков, мы провели апостериорный анализ частоты события в определенной временной точке в выборке имевших данное событие в другой временной точке, с определенной временной точкой в первые 14 дней. 14 дней были выбраны на основе распределения МНО во времени, а также на основе анализа кривой Каплана-Мейера.

Все статистические анализы проводились в программном обеспечении SAS версии 9.4.

Первичный статистический анализ проводился специалиста-

ми по статистике, нанятыми ОКИ (Chiltern), и проверялся на согласованность вторым специалистом по статистике, нанятым спонсором. Независимая комиссия по мониторингу данных и безопасности регулярно проверяла данные на уровне пациентов без маскировки в ходе испытания, чтобы контролировать безопасность участников исследования. Никаких официальных промежуточных анализов для досрочного прекращения исследования не планировалось.

На отдельных объектах были проведены мониторинговые посещения, а события сверялись с исходными документами. В дополнение к этому за испытанием велось удаленное наблюдение на предмет занижения отчетных показателей. Все предполагаемые клинические исходы были рассмотрены скрытым независимым комитетом, по оценке клинических явлений. Исследование зарегистрировано на портале ClinicalTrials.gov (NCT02866175).

Роль источника финансирования

Спонсор исследования участвовал в разработке исследования, сборе данных, анализе и интерпретации данных, но не в написании отчета. Все авторы имели полный доступ ко всем данным в исследовании и несли полную ответственность за решение об отправке для публикации.

Результаты

С 24 февраля 2017 г. по 7 мая 2018 г. 1506 пациентов, перенесших ЧКВ, страдающих фибрилляцией предсердий, были случайным образом распределены для получения немаскированной схемы лечения на основе эдоксабана ($n = 751$) или схемы на основе АВК ($n = 755$). 746 (99 %) пациентов, которым была назначена схема лечения на основе эдоксабана, и 740 (98 %) пациентов, которым была назначена схема на основе АВК, получили, как минимум, одну дозу назначенного им препарата (рис. 1).

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

	Схема на основе эдоксабана (n=751)	Схема на основе АВК
Возраст, в годах	69 (63-77)	70 (64-77)
Женский	194 (26 %)	192 (25 %)
Мужской	557 (74 %)	563 (75 %)
Масса тела, в кг	80 (7-93)	83 (72-94)
Тип фибрилляции предсердий		
Приступообразная	402 (54 %)	358 (47 %)
Возобновляющаяся	140 (19 %)	146 (19 %)
Многолетняя устойчивая или постоянная	209 (28 %)	250 (33 %)
Пересчитанный показатель CHA2DS2-VASc	4.0 (3.0-5.0)	4.0 (3.0-5.0)
Пересчитанный показатель HAS-BLED	3.0 (2.0-3.0)	3.0 (2.0-3.0)
Пересчитанный клиренс креатинина, мл/мин *	71.8 (53.7-91.1)	71.7 (54.0-90.9)
Данные потеряны	3 (<1 %)	5 (1 %)
Медицинский анамнез		
Инфаркт миокарда	188 (25 %)	177 (23 %)
Предшествующее ЧКВ	199 (26 %)	195 (26 %)
Предшествующее АКШ	46 (6 %)	49 (6 %)
Сердечная недостаточность с застойными явлениями	418 (56 %)	408 (54 %)
Инсульт	97 (13 %)	92 (12 %)
Заболевание периферических артерий	76 (10 %)	82 (11 %)
Системное эмболическое осложнение, не связанное с ЦНС	12 (2 %)	10 (1 %)
Сахарный диабет	259 (34 %)	258 (34 %)
Артериальная гипертония	674 (90 %)	687 (91 %)
Гиперхолестеринемия	497 (66 %)	484 (64 %)
Случаи кровотечения	56 (7 %)	49 (6 %)
Порок клапана сердца	210 (28 %)	221 (29 %)
Злокачественное новообразование	43 (6 %)	46 (6 %)
Географический регион		
Азия	82 (11 %)	87 (12 %)
Восточная Европа	350 (47 %)	349 (46 %)
Западная Европа	319 (42 %)	319 (42 %)
Клиническая картина (задокументирована в IXRS)		
Острый коронарный синдром	388 (52 %)	389 (52 %)
Стабильная ишемическая болезнь сердца	363 (48 %)	366 (48 %)
Вид терапии перед индексным ЧКВ		
АВК	232 (31 %)	224 (30%)
NOAC	176 (23 %)	189 (25%)
Нет	192 (26 %)	221 (29%)
Данные потеряны	151 (20 %)	121 (16%)
Время между окончанием ЧКВ и рандомизацией, ч	45.1 (22.3-75.6)	44.8 (22.1-76.5)
Тип антагониста P2Y12 (задокументирован в IXRS)		
Клопидогрел	696 (93 %)	695 (92 %)
Время между окончанием ЧКВ и рандомизацией, ч	45.1 (22.3-75.6)	44.8 (22.1-76.5)
Прасугрел 5 мг	2 (<1 %)	1 (<1 %)
Прасугрел 10 мг	3 (<1 %)	2 (<1 %)
Тикагрелор	49 (7 %)	57 (8 %)

Данные представляют собой медианное значение (IQR), n (%) или n. АКШ – аортокоронарное шунтирование. IXRS – интерактивная голосовая веб-система ответа. NOAC – пероральный антикоагулянт, не являющийся антагонистом витамина К. ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство. АВК – антагонист витамина К.

*Использован минимум пересчитанного клиренса креатинина в местной лаборатории и пересчитанное значение клиренса креатинина в центральной лаборатории.

Характеристики пациентов на исходном уровне были хорошо сбалансированы между группами (табл. 1). Показанием к индексному ЧКВ был острый коронарный синдром у 777 (52 %) из 1506 пациентов. Средний возраст составлял 70 лет (МКИ 63-77), 386 (26 %) пациентов составляли женщины. 189 (13 %) пациентов перенесли инсульт. Средний балл по шкале CHA2DS2-VASc составлял 4 • 0 (МКИ 3 • 0-5 • 0), а средний балл

HAS-BLED составлял 3 • 0 (МКИ 2 • 0-3 • 0). 456 (30 %) пациентов ранее использовали АВК, а 365 (24 %) пациентов применяли NOAC. Среднее время от ЧКВ до рандомизации составляло 45 • 1 час (МКИ 22 • 2-76 • 2).

После рандомизации группы 1391 (92 %) из 1506 пациентов получали клопидогрел (табл. 1).

147 (20 %) из 746 пациентов, которым было назначено лечение по схеме на основе эдоксабана, на-

чали с приема скорректированной дозы, равной 30 мг. Среди пациентов, которым была назначена схема на основе АВК, получение тройной антитромботической терапии осуществлялось в среднем в течение 66 дней (МКИ 33-188. Среднее время в терапевтическом диапазоне (МНО 2 • 0-3 • 0) составляло 63 • 1 % (МКИ 46 • 3-75 • 6). 130 (17 %) из 746 пациентов преждевременно прекратили прием эдоксабана, а 160 (22 %) из 740 пациентов преждевременно

Таблица 2. Результаты исследования

	Схема на основе эдоксабана	Схема на основе АВК	Отношение рисков (двусторонний 95 % ДИ)	Значение p
Первичный клинический исход массивного кровотечения или НКЗК				
Анализ всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению				
Число пациентов	751	755
Число пациентов с данным исходом	128 (17 %)	152 (20 %)
Частота исходов, рассчитанная на годовой основе	20.7	25.6	0.83 (0.65-1.05)	Не меньшая результативность p = 0 • 0010; превосходство p = 0 • 1154
Анализ данных в зависимости от полученного вмешательства				
Число пациентов	746	740
Число пациентов с данным исходом	124 (17 %)	142 (19 %)
Частота исходов, рассчитанная на годовой основе	20.7	25.5	0.84 (0.66-1.06)	Не меньшая результативность p = 0.0016; превосходство p = 0.1434
Массивное кровотечение (Международное общество по тромбозу и гемостазу)				
Анализ всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению				
Число пациентов	751	755
Число пациентов с данным исходом	45 (6 %)	48 (6 %)
Частота исходов, рассчитанная на годовой основе	6.7	7.2	0.95 (0.63-1.42)	..
Анализ данных в зависимости от полученного вмешательства				
Число пациентов	746	740
Число пациентов с данным исходом	45 (6 %)	48 (6 %)
Частота исходов, рассчитанная на годовой основе	6.7	7.2	0.95 (0.63-1.42)	..
Анализ данных в зависимости от полученного вмешательства				
Число пациентов	746	740
Число пациентов с данным исходом	42 (6 %)	42 (6 %)
Частота исходов, рассчитанная на годовой основе	6.5	6.8	0.98 (0.64-1.49)	..
Основной результат эффективности (сочетание смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инсульта, системного эмболического события, инфаркта миокарда или определенного тромбоза стента)				
Анализ всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению				
Число пациентов	751	755
Число пациентов с данным исходом	49 (7 %)	46 (6 %)
Частота исходов, рассчитанная на годовой основе	7.3	6.9	1.06 (0.71-1.69)	..

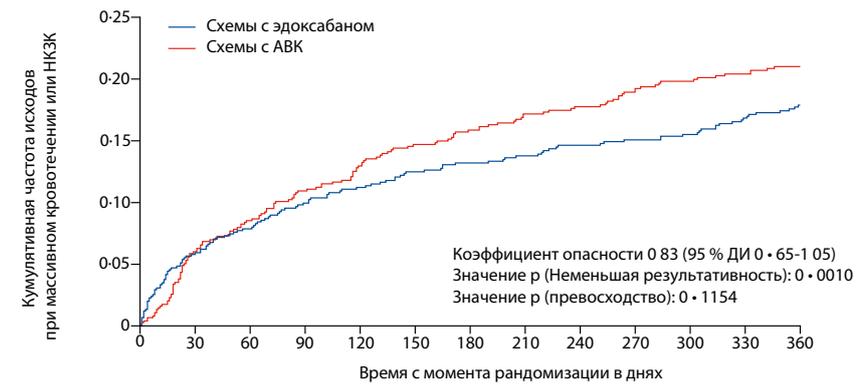
НКЗК – немассивное клинически-значимое кровотечение, ISTH – Международное общество по тромбозу и гемостазу, АВК – Антагонист витамина К

прекратили прием АВК. Два пациента, получавших эдоксабан, были выпали из последующего наблюдения (рис. 1).

Смертельное кровотечение произошло у одного (<1 %) пациента, получавшего лечение по схеме на основе эдоксабана, и у семи (1 %) пациентов, получавших лечение по схеме на основе АВК. Внутричерепное кровотечение произошло у четырех (1 %; 0-6 % в год) и девяти (1 %; 1-3 % в год) пациентов. Частота кровотечений в соответствии с определениями Международного общества по тромбозу и гемостазу (ISTH), тромболизиса при инфаркте миокарда (TIMI) и Академического исследовательского консорциума по кровотечениям (BARC) была достоверной. Анализ подгрупп не выявил каких-либо различий в эффектах лечения первичного исхода кровотечения по заранее заданным исходным характеристикам (приложение, стр. 39-40). Анализ первичных клинических исходов кровотечений, произошедших, когда пациент принимал исследуемый препарат, показал приемлемые результаты (ОР для эдоксабана 0,84 [95 % ДИ 0,66-1,06], $p = 0,0016$ для не меньшей эффективности, $p = 0,1434$ для превосходства; табл. 2).

Спустя 12 месяцев, основной клинический исход по эффективности (сочетание смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, инсульта, системных эмболических осложнений, инфаркта миокарда и определенного тромбоза стента) имел место быть у 49 (7 %) из 751 пациента (среднегодовая частота событий 7,3 %), получавших лечение по схеме на основе эдоксабана, по сравнению с 46 (6 %) из 755 (среднегодовая частота событий 6,9 %) пациентов, получавших лечение по схеме на основе АВК (ОР для эдоксабана) 1,06 [95 % ДИ 0,71-1,69]; табл. 2. Показатели для каждого компонента основного вторичного клинического исхода по эффективности были одинаковыми для разных курсов лечения.

Апостериорный анализ с временной точкой через 14 дней для



Количество под угрозой выбывания													
	751	688	665	646	629	618	609	600	590	584	575	565	506
Эдоксабан	751	688	665	646	629	618	609	600	590	584	575	565	506
АВК	755	678	648	625	603	588	578	568	561	552	543	538	485

Рисунок 2. События первичного исхода массивного кровотечения или НКЗК (популяция, получившая лечение; $n = 1506$)

НКЗК – немассивное клинически значимое кровотечение, АВК – Антагонист витамина К

первичного клинического исхода кровотечения предоставил явный сигнал о неоднородности в отношении эффекта лечения ($p_{\text{взаимное влияние}} < 0,0001$). Для схемы лечения на основе АВК по сравнению со схемой на основе эдоксабана были отмечены незначительно более низкие показатели кровотечений (ОР для эдоксабана 2,42 [95 % ДИ 1,27-4,63]) с последующим значительным снижением частоты первичного клинического исхода кровотечения в пользу схемы лечения на основе эдоксабана (ОР для эдоксабана 0,68 [95 % ДИ 0,53-0,88]; рис. 3А). Доля пациентов, получавших АВК, при субтерапевтическом МНО менее 2 составила 559 (94 %) из 592 пациентов, при наличии этих данных в день рандомизации, 340 (69 %) из 491 на 2-7 дни и 296 (42 %) из 700 на 8-14 дни (рис. 3В).

Обсуждение полученных результатов

Исследование ENTRUST-AF PCI показало, что среди пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий, перенесших ЧКВ успешно, антикоагуляционная терапия при приеме полной дозы эдоксабана в 60 мг один раз в день плюс ингибитор P2Y12 обладает не меньшей эффективностью, чем тройная терапия с использованием АВК (аспирин, назнача-

емый в течение 1-12 месяцев) по отношению к риску возникновения случаев массивных кровотечений или НКЗК по прошествии 12 месяцев. Данное различие для клинического исхода первичного кровотечения в основном обусловлено случаями НКЗК. Схема двойной терапии эдоксабаном и тройная схема с применением АВК показали сходные показатели для основного результата эффективности, совокупности смертей по причине сердечно-сосудистой патологии, инсульта, СЭО, инфаркта миокарда или определенного тромбоза стента. Доза эдоксабана (прием 60 мг один раз в сутки), предложенная в ходе исследования ENTRUST-AF PCI, была одобрена для профилактики инсульта и СЭО у пациентов, страдающих фибрилляцией предсердий, также представлена в исследовании одновременно как безопасная и эффективная.

Первичный клинический исход массивных кровотечений, определенных по шкале Международного общества по тромбозу и гемостазу, или НКЗК, наблюдался у 128 (17 %) из 751 пациента (среднегодовая частота событий 20,7 %) получавших эдоксабан, а также у 152 (20 %) из 755 пациентов (среднегодовая частота событий 25,6 %), получавших лечение по схеме на основе АВК (ОР для эдоксабана

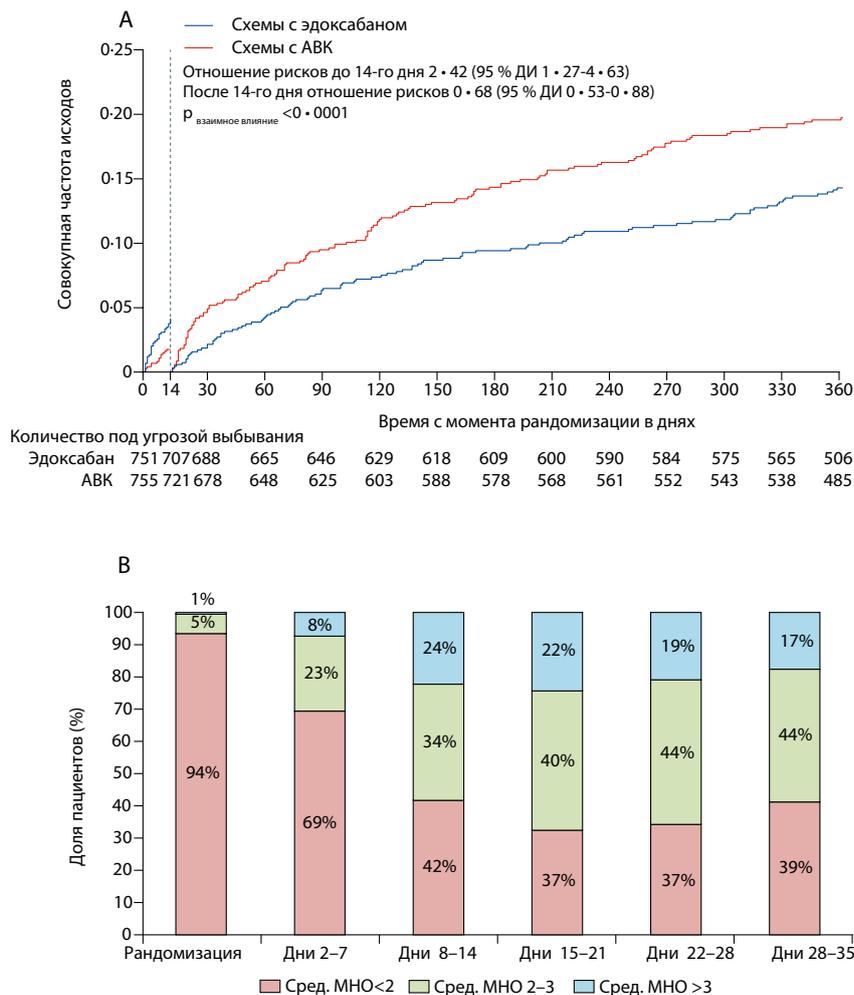


Рисунок 3. Анализ частоты события в определенной временной точке в выборке имевших данное событие в другой временной точке для первичного клинического исхода массивного кровотечения или НКЗК с временной точкой в конце 14-го дня (А) и распределением значений INR в течение периода исследования у пациентов, получавших лечение по схеме с использованием АВК

Расчеты МНО основаны на наблюдаемых значениях МНО. В случае, если у пациента было несколько различных МНО в течение недели, использовалось среднее значение для МНО. МНО – Международное нормализованное отношение. АВК – Антагонист витамина К.

0 • 83 [95 % ДИ 0 • 65-1 • 05], $p = 0 • 0010$ для не меньшей результативности, допустимый предел ОР 1 • 20, $p = 0 • 1154$ для превосходства; табл. 2, рис. 2). ENGAGE AF-TIMI 48 (Эффективная антикоагуляция с фактором Ха следующего поколения при фибрилляции предсердий – тромболитический при инфаркте миокарда) было продемонстрировано, что он одновременно является и безопасным, и эффективным [11]. Предполагалось, что исследование ENTRUST-AF PCI продемонстрирует превосходство в дополнение к не меньшей эффек-

тивности эдоксабана в сочетании с ингибитором P2Y12 по сравнению со схемой на основе АВК по критерию присутствия кровотечения. Нами была обнаружена численно более низкая частота кровотечений без существенных доказательств превосходства. Кривые Каплана-Мейера показали неожиданную картину с неблагоприятным ОР для эдоксабана по сравнению с АВК в течение первых 2 недель, которое преобразовалось в ОР, которое постоянно благоприятствовало эдоксабану на протяжении оставшейся части

периода исследования. Частота кровотечений при применении АВК была неожиданно низкой в первые 2 недели. Подобный результат можно объяснить высокой долей пациентов с МНО менее 2 (69 % на первой неделе и 42 % на второй неделе). Напротив, полный антикоагулянтный эффект эдоксабана проявляется в течение 2 часов после приема препарата [21]. Следует отметить, что 14-дневная частота кровотечений при применении АВК соответствует частоте кровотечений у пациентов, получавших ДАТТ, что указывает на возможную недостаточную антикоагуляцию [22,23]. ENTRUST-AF PCI представляет собой четвертое испытание в серии испытаний НПАК у пациентов с фибрилляцией предсердий, после ЧКВ, обеспечивающее достоверность результатов [8-10]. Учитывая важные различия в дизайне испытаний, невозможно сделать вывод относительно того, было ли снижение риска кровотечений, наблюдаемое при использовании NOAC, связано с использованием нового препарата, снижением дозы или прекращением приема аспирина. Первичные клинические исходы кровотечений были проанализированы в первую очередь на популяции с назначенным лечением, и выполнены повторно по причинам, связанным с чувствительностью, на популяции, находившейся на лечении в данный момент. Для исследования, в котором интересны гипотезы не меньшей эффективности и превосходства, важными являются как анализ на всех рандомизированных пациентах согласно назначенному лечению, так и анализ данных в зависимости от полученного лечения [24, 25]. Анализы первичных клинических исходов кровотечений продемонстрировали согласованные результаты.

Значительных различий в отношении комбинированного клинического исхода относительно летальных исходов по причине сердечно-сосудистой патологии, инсульта, СЭО, инфаркта миокарда

и определенного тромбоза стента либо для отдельных компонентов между двумя группами лечения не наблюдалось. Общая годовая частота инсультов была низкой и схожей с другими исследованиями NOAC AF PCI [8-10]. Следует отметить, что по сравнению с частотой случаев инсульта риск кровотечения согласно нашему определению основного клинического исхода был примерно в 15 раз выше. Наше исследование было недостаточно масштабным для выявления небольших, но потенциально клинически значимых различий между менее частыми исходами ишемии. Тем не менее, слишком раннее увеличение числа ишемических событий (инфаркт миокарда, тромбоз стента и смерть по причине сердечно-сосудистой патологии) было отмечено у пациентов, не получавших аспирин. Согласованность тенденций во время всех исследований NOAC AF PCI в отношении численного увеличения инфарктов миокарда и тромбозов стентов у пациентов с очень ранним отказом от терапии аспирином вызывает беспокойство.

Настоящие данные могут быть отнесены на счет вариабельности

ответа и эффективности клопидогреля в качестве единственного антитромбоцитарного препарата, когда заканчивается эффект длительного сохранения последствий лечения от перипроцедуральной антитромбоцитарной терапии (включая аспирин) [26, 27].

Наше исследование следует интерпретировать в свете нескольких ограничений: медианное время терапевтического коридора для пациентов, получавших АВК, было немного меньше, чем в ENGAGE AF-TIMI 48, но аналогично другим исследованиям NOAC AF PCI [8-11]. Тем не менее, наблюдаемое медианное время терапевтического коридора в исследованиях NOAC AF PCI отражает проблемы, связанные с лечением посредством АВК в повседневной клинической практике. Некоторые пациенты принимали более мощный ингибитор P2Y12. Вследствие этого, наше испытание в первую очередь следует рассматривать в качестве сравнения антитромбоцитарной терапии на основе клопидогреля, что согласуется со всеми предыдущими испытаниями NOAC AF PCI. Более того, наше исследование было разработано в качестве ис-

следования с открытой маркировкой, с потенциально возможным возникновением систематической ошибки в лечении или сообщении информации пациентом, что могло бы объяснить, почему большее количество пациентов отказалось от участия в группе, получавшей АВК. Тем не менее, данные пациентов находились под 100 % мониторингом на предмет незарегистрированных событий, а все потенциальные события оценивались вслепую. И, наконец, в соответствии с прочими исследованиями, включение 1506 пациентов в исследование ENTRUST-AF PCI было недостаточно большим, чтобы выявить небольшие, но потенциально важные различия в частоте основного клинического исхода по эффективности.

В заключение следует отметить, что у пациентов, с фибрилляцией предсердий, перенесших ЧКВ, двойная антитромботическая терапия на основе эдоксана не уступала по эффективности по критерию наличия кровотечений по сравнению с тройной антитромботической схемой на основе АВК без значительных различий в ишемических событиях. ■

Список литературы

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893–962.
2. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955–62.
3. Capodanno D, Huber K, Mehran R, et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients undergoing PCI: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 83–99.
4. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019; 40: 87–165.
5. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the task force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018; 39: 213–60.
6. Essebag V, Alturki A, Proietti R, et al. Concomitant anti-platelet therapy in warfarin-treated patients undergoing cardiac rhythm device implantation: a secondary analysis of the BRUISE CONTROL trial. *Int J Cardiol* 2019; 288: 87–93.
7. Lemesle G. Aspirin on top of anticoagulation in patients with concomitant stable coronary artery disease and atrial fibrillation. *Circulation* 2019; 139: 617–19.
8. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377: 1513–24.
9. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016; 375: 2423–34.
10. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019; 380: 1509–24.
11. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–104.

12. Goette A, Kwong WJ, Ezekowitz MD, et al. Edoxaban therapy increases treatment satisfaction and reduces utilization of healthcare resources: an analysis from the Edoxaban vs. warfarin in subjects Undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF) study. *Europace* 2018; 20: 1936–43.
13. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2016; 388: 1995–2003.
14. Vranckx P, Lewalter T, Valgimigli M, et al. Evaluation of the safety and efficacy of an edoxaban-based antithrombotic regimen in patients with atrial fibrillation following successful percutaneous coronary intervention (PCI) with stent placement: Rationale and design of the ENTRUST-AF PCI trial. *Am Heart J* 2018; 196: 105–12.
15. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 692–94.
16. Kappetein AP, Head SJ, Genereux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *Eur Heart J* 2012; 33: 2403–18.
17. Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 2007; 115: 2344–51.
18. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. *Circulation* 2011; 123: 2736–47.
19. Bovill EG, Terrin ML, Stump DC, et al. Hemorrhagic events during therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator, heparin, and aspirin for acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI), phase II trial. *Ann Intern Med* 1991; 115: 256–65.
20. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1433–41.
21. Parasrampur DA, Truitt KE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of edoxaban, a non-vitamin K antagonist oral anticoagulant that inhibits clotting factor Xa. *Clin Pharmacokinet* 2016; 55: 641–55.
22. Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al. 6-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391: 1274–84.
23. Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al. Effect of P2Y12 inhibitor monotherapy vs dual antiplatelet therapy on cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the SMART-CHOICE randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321: 2428–37.
24. Pocock SJ, Clayton TC, Stone GW. Challenging issues in clinical trial design: part 4 of a 4-part series on statistics for clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 2886–98.
25. Pocock SJ, McMurray JJV, Collier TJ. Statistical controversies in reporting of clinical trials: part 2 of a 4-part series on statistics for clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 2648–62.
26. Giusti B, Abbate R. Response to antiplatelet treatment: from genes to outcome. *Lancet* 2010; 376: 1278–81.
27. Wiviott SD, Steg PG. Clinical evidence for oral antiplatelet therapy in acute coronary syndromes. *Lancet* 2015; 386: 292–302.

Отдаленная летальность после антигипертензивной и липидснижающей терапии у пациентов с гипертонией при изучении последствий в англо-скандинавском исследовании по изучению сердечно-сосудистых исходов (ASCOT): результаты 16-летнего наблюдения в рамках рандомизированного факториального исследования (ASCOT Legacy)

А. Гупта, Ю. Макей, Э. Вайтхаус, Т. Годек, Т. Кольер, С. Покок, Н. Поултер, П. Север

Введение. Руководства по ведению пациентов с артериальной гипертонией подчеркивают важность контроля артериального давления, хотя указания относительно целевых показателей артериального давления, особенно систолического давления, остаются противоречивыми. Некоторые руководства выступают в поддержку предпочтительных схем применения препаратов [1, 2] на основании результатов исследований исходов сердечно-сосудистых заболеваний, таких как Англо-скандинавское исследование исходов заболеваний сердца (ASCOT) [3] и избежание сердечно-сосудистых событий посредством комбинированной терапии у пациентов, живущих с систолической гипертонией (ACCOMPLISH) [4, 5], тогда как другие просто сосредоточены на контроле артериального давления независимо от класса применяемого препарата [6–10]. Исследования, на которых базируются руководства, обычно включают последующее наблюдение длительностью около 5 лет.

Краткая информация. Долгосрочные последствия применения различных схем лекарственной терапии для снижения артериального давления и уровня липидов, которые могут являться причиной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и смертности по всем причинам у пациентов с гипертонией, недостаточно хорошо задокументированы, в особенности при проведении клинических испытаний. Англо-скандинавское исследование по сердечно-сосудистым исходам ASCOT Legacy сообщает о летальных исходах после 16-летнего наблюдения за британскими участниками первоначального исследования ASCOT.

Методы. Исследование ASCOT было многоцентровым рандомизированным исследованием с 2×2 факториальным дизайном. Проживающие в Великобритании пациенты с гипертензией наблюдались на предмет смертности от всех причин и от сердечно-сосудистых заболеваний в среднем в течении 15,7 лет (МКИ 9,7–16,4 года). На исходном уровне все пациенты, включенные в АД снижающую ветвь (BPLA) в исследовании ASCOT, были рандомизировано распределены для получения антигипертензивной терапии либо на основе амлодипина, либо на основе ателолола. Далее, те из пациентов, у которых показатель уровня общего холестерина составлял 6,5 ммоль/л или ниже и которые ранее не получали лечение липидснижающими препаратами, были рандомизированы в группы для получения аторвастатина, или плацебо и включены в липидснижающую ветвь (LLA) исследования ASCOT. Из оставшихся пациентов была образована группа, не получавшая липидснижающую терапии – non-LLA ветвь. Команда из двух врачей выносила независимое решение относительно всех причин смертельных исходов.

Результаты. Из 8580 пациентов, проживающих в Великобритании и принимавших участие в исследовании ASCOT, 3282 (38,3 %) умерли, в том числе 1640 (38,4 %) из 4275 распределенных в группы лечения на основе ателолола и 1642 (38,1 %) из 4305 распределенных в группы лечения на основе амлодипина. 1768 из 4605 пациентов в группе LLA умер-

ли, в том числе 903 (39,5 %) из 2288 из группы плацебо и 865 (37,3 %) из 2317 пациентов, которым был назначен аторвастатин. Из всех смертельных случаев 1210 (36,9 %) произошли по причинам, связанным с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Среди пациентов группы BPLA в целом не было отмечено различий при применении того или иного лечения в показателях смертности по всем причинам (скорректированное отношение рисков [ОР] 0,90, 95 % CI 0,81-1,01, $p = 0,0776$), хотя значительно меньшее число смертей от инсульта (скорректированное ОР 0,71, 0,53-0,97, $p = 0,0305$) произошло в группе лечения на основе амлодипина, по сравнению с группой лечения на основе ателнолола. Взаимодействия между назначенным лечением в группах BPLA и LLA не было. Однако у 3975 пациентов в группе non-LLA случаи смерти от сердечно-сосудистых заболеваний были более редкими (скорректированное ОР 0,79, 0,67-0,93, $p = 0,0046$) среди тех, кто получал лечение на основе амлодипина по сравнению с получавшими лечение на основе ателнолола ($p = 0,22$ для критерия взаимодействия между двумя антигипертензивными схемами лечения и назначением липидснижающих препаратов или их отсутствием). В группе LLA значительно меньшее число смертей от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 0,85, 0,72-0,99, $p = 0,0395$) произошло среди пациентов, которым был назначен статин, чем среди получавших плацебо.

Интерпретация. Наши результаты указывают на долгосрочное благоприятное воздействие на показатели смертности антигипертензивной терапии, основанной на лечении блокаторами кальциевых каналов и липидснижающей терапии с применением статина: у пациентов, получавших лечение на основе амлодипина, было меньше смертей от инсульта, а у пациентов, принимавших аторвастатин, было меньше смертей, обусловленных сердечно-сосудистыми заболеваниями в течение более чем 10 лет после окончания исследования ASCOT. В целом, изучение последствий исследования ASCOT свидетельствует в пользу признания того, что снижение артериального давления и уровня холестерина приводит к долгосрочному положительному воздействию на исход сердечно-сосудистых заболеваний.

Исследование в контексте Подтверждающие данные до этого исследования

Мы проводили поиск на PubMed с 1 января 1990 года по 1 мая 2018 года, используя условия поиска «долгосрочные результаты» или «долгосрочные преимущества» в клинических исследованиях, связанных с использованием антигипертензивных препаратов или гиполипидемических статинов. Рандомизированные клинические исследования рассматривались, только если в них присутствовала информация о заболеваемости или смертности. Что касается артериального давления, большинство исследований были плацебо-контролируемыми и, судя по единственному мета-анализу, о котором сообщалось до сих пор, их большая часть не были исследованиями среди пациентов с гипертонией (чаще это были исследования с участием пациентов с сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца). Эти исследования показали, что во время последующего наблюдения, длительностью в среднем 41 месяц, происходило снижение смертности от всех причин на 15 % среди пациентов, которым изначально было назначено активное медикаментозное лечение. На сегодняшний день единственное другое исследование, в котором изучались отдаленные результаты лечения артериального давления в двух или более группах активного лечения это - ALLHAT. В случае ALLHAT, преимущество, полученное в ходе исследования, было очевидным при использовании хлорталидона по сравнению с применением, соответственно, амлодипина и лизиноприла, но оно больше не проявлялось при долгосрочном последующем наблюдении. Мета-анализ восьми исследований по липидснижающим препаратам, в том числе пяти исследований со статинами, показал долгосрочные результаты последующего наблюдения со значительной общей пользой для пациентов, которым было назначено активное лечение.

За среднее время наблюдения 71 месяц, смертность от всех причин была снижена на 10 % у пациентов с ранее назначенным статином по сравнению с пациентами, которым было назначено плацебо. Только в двух исследованиях сообщалось о последующем наблюдении длительностью более 15 лет.

Дополнительная значимость этого исследования

Наши результаты исследования среди пациентов с артериальной гипертензией без коронарного события в анамнезе показывают долгосрочное положительное воздействие антигипертензивного лечения по схеме, предусматривающей использование блокаторов кальциевых каналов и снижение уровня липидов с применением статина. В частности, при назначении амлодипина (с добавлением периндоприла по мере необходимости) проявлялась связь с сокращением числа случаев смерти от инсульта в течение 16 лет наблюдения. Экстраполируя наши выводы из данных, накопленных в течение периода исследования, возможно предположить, что это преимущество не связано с различиями показателей артериального давления при различных схемах лечения. Наши выводы также добавляют дополнительные доказательства долгосрочной положительной роли статинов в снижении риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Это исследование, насколько нам известно, первым сообщило, что как снижение артериального давления, так и гиполипидемическое лечение дают такие долгосрочные положительные результаты. Кроме того, наши выводы по группе, не предусматривающей снижения липидов, – подгруппе с более высоким риском сердечно-сосудистых событий на исходном уровне, показали, что эти пациенты также получают значительную долгосрочную пользу от терапии, снижающей кровяное давление.

Значение всех имеющихся доказательств

Долгосрочные или последующие преимущества

назначения статинов в период клинического исследования в настоящее время установлены достаточно хорошо, эти преимущества действуют на протяжении срока до 20 лет после проведения первоначальных исследований. Механизмы, лежащие в основе этих наблюдений, остаются недоказанными, но возможно, что индуцированная статином стабилизация бляшки происходит в период первоначального исследования, которое обеспечивает долгосрочную пользу.

Долгосрочная польза лечения по схеме, включающей применение блокатора кальциевых каналов, которая, по-видимому, не зависит от средних уровней давления, о которых сообщалось в первоначальном исследовании, свидетельствует о нали-

Ранее проводились исследования, в которых при лечении артериальной гипертензии сравнивали активный препарат с плацебо. В этих исследованиях сообщалось о существенной разнице в показателях артериального давления между двумя группами после рандомизации, и были сделаны выводы о том, что активное лечение связано с долгосрочными преимуществами [11]. Но долгосрочные данные последующего наблюдения после проведения исследований, сравнивавших активные схемы лечения, очень малочисленны [12]. Поэтому неясно, показали ли бы более поздние исследования, в которых сравнивались схемы активного лечения и были продемонстрированы преимущества схемы, основанной на применении блокаторов кальциевых каналов и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента [3, 4], длительный благотворный эффект или нет. Имеются сообщения о нескольких исследованиях долгосрочного последующего наблюдения плацебо-контролируемых испытаний статинов [13, 15], в ходе которых были обнаружены устойчивые преимущества у пациентов, которым ранее были назначены статины, но ни в одном из них не принимали участие пациенты с гипертензией, которым также были назначены вмешательства с применением различных антигипертензивных стратегий. Исследование ASCOT было разработано для сравнения двух гипотензивных стратегий лечения, а также для сравнения аторвастатина с плацебо с использованием факториального дизайна. В этом отчете мы оценивали данные о смертности из когорты пациентов, первоначально включенных в исследование ASCOT в Великобритании (ASCOT Legacy Study), примерно через 16 лет после включения в исследование и через 10 лет после его окончания, чтобы установить, повлекло ли за собой долгосрочные преимущества назначение на первоначальные схемы антигипертензивной терапии или на аторвастатин, сравнивавшийся с плацебо, с точки зрения показателей смертности от всех причин и в зависимости от причинного фактора.

Методы

Дизайн и участники исследования

Опубликован подробный протокол ASCOT, вклю-

чий дополнительных механизмов для долгосрочной защиты. Мы можем только размышлять о природе этих механизмов: с наибольшей вероятностью, существует ощутимое воздействие, которое схема лечения, включающая блокатор кальциевых каналов, оказывает на вариабельность артериального давления, хотя другие предположения включают отрицательное влияние схемы с применением препаратов на основе ателолола на профили метаболизма пациентов. В целом, наши выводы подтверждают мнение, что вмешательства, оказывающие воздействие на показатели артериального давления и уровни холестерина, ассоциируются с долгосрочными преимуществами с точки зрения исходов сердечно-сосудистых заболеваний.

чающий дизайн исследования, описание проведения исследования и исходные характеристики [16], а более подробная информация доступна на веб-сайте ASCOT. Исследование ASCOT было разработано для сравнения двух стратегий антигипертензивного лечения в АД-снижающей ветви (BPLA): применения амлодипина, к которому при необходимости добавлялся периндоприл (лечение на основе амлодипина), и ателолола, к которому при необходимости добавлялся бендрофлу-метиазид (лечение на основе ателолола). Кроме того, используя факториальный дизайн 2×2, в исследовании также сравнивали аторвастатин и плацебо в липид-снижающей ветви (LLA), состоявшей из пациентов с общим уровнем холестерина менее 6,5 ммоль/л, которые в данное время не принимали статины или фибрат.

Исследуемая популяция состояла из мужчин и женщин с артериальной гипертензией в возрасте 40-79 лет, у которых при рандомизации имелись как минимум три дополнительных фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, но не было случаев ишемической болезни сердца в анамнезе, стенокардии, требовавшей лечения в данное время или цереброваскулярного события в течение 3 месяцев после рандомизации. Первичным исходом был не фатальный инфаркт миокарда и смертельная ишемическая болезнь сердца. Первичный набор пациентов был проведен в период между 18 февраля 1998 года и 26 мая 2000 года, в основном врачами семейной практики. В скандинавских странах отдельно взятые пациенты от 686 врачей семейной практики были включены в исследование и прошли рандомизацию, тогда как в Великобритании и Ирландии большинство пациентов, подвергшихся рандомизации, были переданы врачами семейной практики в 32 региональных исследовательских центра. Всего 19257 пациентов были рандомизированы в группу BPLA, из которых 10240 были рандомизированы в группу LLA. В группе non-LLA было 9017 пациентов, из которых около одной трети ранее проходили гиполипидемическую терапию или терапию аспирином.

В конце 2002 года и после среднего периода последующего наблюдения продолжительностью 3,3 года, исследования в группе LLA были остановлены досрочно

[17] по рекомендации совета по мониторингу безопасности данных по причине выявления существенных преимуществ влияния аторвастатина на первичную конечную точку. За пациентами в группе LLA было продолжено наблюдение до окончания исследования в группе BPLA. В этот период этим пациентам предлагалось принимать немаскированный аторвастатин в дополнение к назначенному препарату для снижения артериального давления. Такое же количество пациентов (приблизительно две трети), которым ранее были назначены аторвастатин или плацебо, продолжили получать статины в течение 2,2 года продления наблюдения за группой LLA. Исследование в группе BPLA было также досрочно остановлено по рекомендации совета по мониторингу безопасности данных, в основном из-за значительно более высокой смертности среди пациентов, распределенных на лечение на основе ателолола по сравнению с теми, кто получал лечение на основе амлодипина. Пополнение базы данных было прекращено в июне 2005 года, после завершения последнего периода наблюдения пациентов с декабря 2004 года по апрель 2005 года [3]. Средний период наблюдения в группе BPLA составил 5,5 лет. Исследование проводилось в соответствии с руководствами по надлежащей клинической практике и Хельсинкской декларацией. Протокол и все последующие поправки были рассмотрены и ратифицированы центральными и региональными советами по этике в Великобритании и национальными этическими и уставными органами в Ирландии, Швеции, Дании, Исландии, Норвегии и Финляндии.

Когорта ASCOT Legacy

Когорта ASCOT Legacy состояла из всех 8580 участников исследования ASCOT из Великобритании. Эти пациенты оставались под наблюдением до окончания исследования в группе BPLA, в этот период 717 пациентов умерли. Из оставшихся пациентов 7302 (т.е. пациентов всех исследовательских участков в Великобритании, за исключением двух, на которых согласие пациентов на последующее наблюдение не было получено) были внесены в списки Управления национальной статистики и в Общий реестр Шотландии в целях последующего наблюдения. В этот отчет мы включили все зарегистрированные смертельные случаи по 31 декабря 2015 года включительно. Однако данных о заболеваемости и лечении не было получено после окончания исследования в группе BPLA. Команда из двух врачей (ЮМ и ЭВ) независимо устанавливала причину смерти, используя предварительно установленные критерии, которые соответствовали определениям, использованным в период исследования. В этом анализе мы сообщаем о смертности по всем причинам и смертности от сердечно-сосудистых и не сердечно-сосудистых заболеваний. Все смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в дальнейшем было решено указывать в сообщениях как случаи смерти от ишемической болезни сердца или инсульта. Аналогично, смертельные

случаи, не связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, были разделены на подкатегории, чтобы иметь возможность указывать смертельные случаи, связанные с раковыми заболеваниями.

Статистические методы

Все анализы проводились в соответствии с принципом анализа в зависимости от назначенного лечения, и, следовательно, последующее наблюдение охватывало 561 пациента с двух сайтов Великобритании из тех пациентов, которые не были внесены в соответствующие списки после завершения исследования в группе BPLA и тех, кто рано выбыл из группы BPLA. Для пациентов, которые были живы, цензурирование было определено как завершение последующего наблюдения (31 декабря 2015 г.), или как завершение участия в группе BPLA для тех, кто не согласился на долгосрочное наблюдение. Дата окончания периода исследования в группе LLA была определена как 1 октября 2002 года, и окончанием исследования в группе BPLA было принято считать последнее наблюдение перед датой прекращения пополнения базы данных в июне 2005 года.

И для группы BPLA, и для группы LLA, и для каждого смертельного исхода, были разработаны отдельные модели пропорциональных рисков Кокса для оценки отношения рисков (ОР) и 95 % ДИ для сравнения групп лечения. Был проведен как не скорректированный, так и скорректированный анализ. Для проведения анализа каждая смерть в зависимости от причинно-следственного фактора, все смерти от других причин были обработаны как цензурированные события. Мы внесли поправку на следующие ковариаты, заданные в начале исследования: возраст, пол, этническая принадлежность, возраст на момент окончания очного обучения (что отражает социально-экономический статус), индекс массы тела (ИМТ), систолическое артериальное давление, общий холестерин, наличие диабета, история курения и другие показатели для сравнения лечения (например, для сравнения лечения в группах BPLA мы внесли поправку на статин или плацебо с вспомогательной переменной для тех, кто относился к группе, где не проводилось снижение уровня липидов (non-LLA)).

Для каждой модели Кокса мы проверили предположение о пропорциональности с использованием остатков Шёнфельда [18], и мы не нашли никаких доказательств каких-либо отклонений. Мы предварительно задали критерии взаимодействия между сравнениями двух схем лечения: то есть между схемой лечения, направленной на снижение артериального давления и между применением статинов и плацебо. Критерии взаимодействия были также применены, чтобы установить, проявлялась ли разница в действии двух различных препаратов для снижения артериального давления между подгруппами, такими как группы, различавшиеся по признаку наличия диабета, по возрастным характеристикам, или по распределению в группу LLA.

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов, включенных в когорту исследования ASCOT Legacy

	Группа снижения АД (BPLA) (n = 8580)		Группа снижения уровня липидов (LLA) (n = 4605)	
	Амлодипин (n = 4305)	Атенолол (n = 4275)	Аторвастатин (n = 2317)	Плацебо (n = 2288)
Возраст (лет)	64,8	64,8	64,8	64,8
Мужской пол	3492 (81,1 %)	3468 (81,1 %)	2016 (87,0 %)	2004 (87,6 %)
Этническая принадлежность				
Белые/европейцы	3861 (89,7 %)	3840 (89,8 %)	2045 (88,3 %)	2019 (88,2 %)
Южные азиаты	130 (3,0 %)	109 (2,5 %)	72 (3,1 %)	80 (3,5 %)
Восточные азиаты	7 (0,2 %)	3 (0,1 %)	2 (0,1 %)	2 (0,1 %)
Смешанная/другое	85 (2,0 %)	86 (2,0 %)	36 (1,6 %)	33 (1,4 %)
Африканцы	222 (5,2 %)	237 (5,5 %)	162 (7,0 %)	154 (6,7 %)
Социально-экономический статус (возраст завершения очного обучения) *				
12-14 лет	1282 (30,0 %)	1272 (29,6 %)	682 (29,8 %)	658 (28,4 %)
15-16 лет	2091 (48,9 %)	2165 (50,3 %)	1121 (49,0 %)	1119 (48,3 %)
17-18 лет	484 (11,3 %)	465 (10,8 %)	245 (10,7 %)	287 (12,4 %)
>18 лет	416 (9,7 %)	400 (9,3 %)	239 (10,5 %)	252 (10,9 %)
Данные отсутствуют	2	3	1	1
Индекс массы тела (кг/м ²)	28,9 (4,7)	28,9 (4,6)	28,8 (4,9)	28,8 (4,6)
Активный курильщик	1035 (24,0 %)	1006 (23,5 %)	547 (23,6 %)	541 (23,6 %)
Алкогольный статус				
Не пьет	1088 (25,3 %)	1089 (25,5 %)	574 (24,8 %)	571 (25,0 %)
1-13 единиц в неделю	1816 (42,2 %)	1831 (42,8 %)	1010 (43,6 %)	983 (43,0 %)
≥14 единиц в неделю	1401 (32,5 %)	1355 (31,7%)	733 (31,6%)	734 (32,1 %)
Систолическое давление (мм/Нг)	162 (18)	162 (17)	162 (17)	162 (18)
Диастолическое давление (мм/Нг)	92 (10)	92 (10)	92 (10)	93 (10)
Пульс (ударов в минуту)	71 (13)	71 (12)	71 (12)	71 (13)
Общий холестерин (ммоль/л)	5,9 (1,1)	5,9 (1,1)	5,5 (0,8)	5,5 (0,8)
Холестерин ЛПВП (ммоль/л)	1,3 (0,4)	1,3 (0,4)	1,3 (0,3)	1,3 (0,3)
Холестерин ЛПНП (ммоль/л)	3,8 (1,0)	3,8 (1,0)	3,5 (0,7)	3,5 (0,8)
Триглицериды сыворотки (ммоль/л)	1,6 (1,2–2,3)	1,6 (1,2–2,3)	1,4 (1,0–2,0)	1,4 (1,1–2,0)
Глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)	5,6 (5,1–6,6)	5,6 (5,1–6,6)	5,6 (5,1–6,5)	5,6 (5,1–6,6)
Креатинин сыворотки (мкмоль/л)	99 (89–109)	98 (89–109)	99 (90–109)	99 (90–109)
Наличие сахарного диабета	1139 (26,5 %)	1145 (26,8 %)	621 (26,8 %)	630 (27,5 %)
Число факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний				
3†	2055 (47,7 %)	2044 (47,8 %)	1201 (51,8 %)	1141 (49,9 %)
4	1416 (32,9 %)	1417 (33,1 %)	716 (30,9 %)	746 (32,6 %)
≥5	834 (19,4 %)	814 (19,0 %)	400 (17,3 %)	401 (17,5 %)
Инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе (>3 месяцев назад)	507 (11,8 %)	492 (11,5 %)	233 (10,1 %)	239 (10,4 %)
Заболевание периферических кровеносных сосудов в анамнезе	359 (8,3 %)	383 (9,0 %)	160 (6,9 %)	150 (6,6 %)
Предыдущая антигипертензивная терапия	3961 (92,0 %)	3924 (91,8 %)	2118 (91,4 %)	2106 (92,0 %)
Предыдущая липидснижающая терапия	490 (11,4 %)	478 (11,2 %)	29 (1,3 %)	22 (1,0 %)
Предыдущее применение аспирина	1083 (25,2 %)	1040 (24,3 %)	533 (23,0 %)	519 (22,7 %)
Предыдущая антигипертензивная терапия	3961 (92,0 %)	3924 (91,8 %)	2118 (91,4 %)	2106 (92,0 %)

Данные – n (%), среднее (СО), или медианное (МКИ).

*Данные по социально-экономическому статусу пяти пациентов отсутствовали

†Включая 37 пациентов всего лишь с двумя факторами риска

Статистические испытания были двусторонними, при значениях p меньше 0,05 считались статистически значимыми. Весь статистический анализ был выполнен с использованием Stata 15.

Роль источника финансирования

Спонсор исследования не имел никакого отношения к дизайну исследования, сбору данных, анализу данных, интерпретации данных или написанию отчета. Соответствующий автор имел полный доступ ко всем данным в исследовании и в конечном счете несет ответственность за решение представить материал для публикации.

Результаты

Когорта ASCOT Legacy состояла из 8580 пациентов из Великобритании, средний возраст которых составлял на исходном уровне 64,1 года (СО 8). Исходные характеристики этих пациентов были схожими с харак-

теристиками пациентов из Швеции, Дании, Исландии, Норвегии и Финляндии [16], за исключением того, что пациенты из Великобритании, включенные в когорту ASCOT Legacy, были более этнически разнообразными (10 % – не белые участники по сравнению с 1 %), среди них было больше мужчин (81,1% против 72,9 %) и меньше курильщиков (23,8 % против 36,1%).

В таблице 1 приведены исходные характеристики пациентов когорты ASCOT Legacy. В группе BPLA 4305 пациентов были распределены на лечение препаратами на основе амлодипина и 4275 – на лечение препаратами на основе атенолола. 4605 пациентов были также включены в группу LLA, из них 2317 рандомизированно разделены на группы для лечения аторвастатином и 2288 – для получения плацебо. Остальные 3975 пациентов составили группу non-LLA. По сравнению с группой LLA в группе non-LLA было больше женщин, больше пациентов с более чем четырьмя факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний на исходном

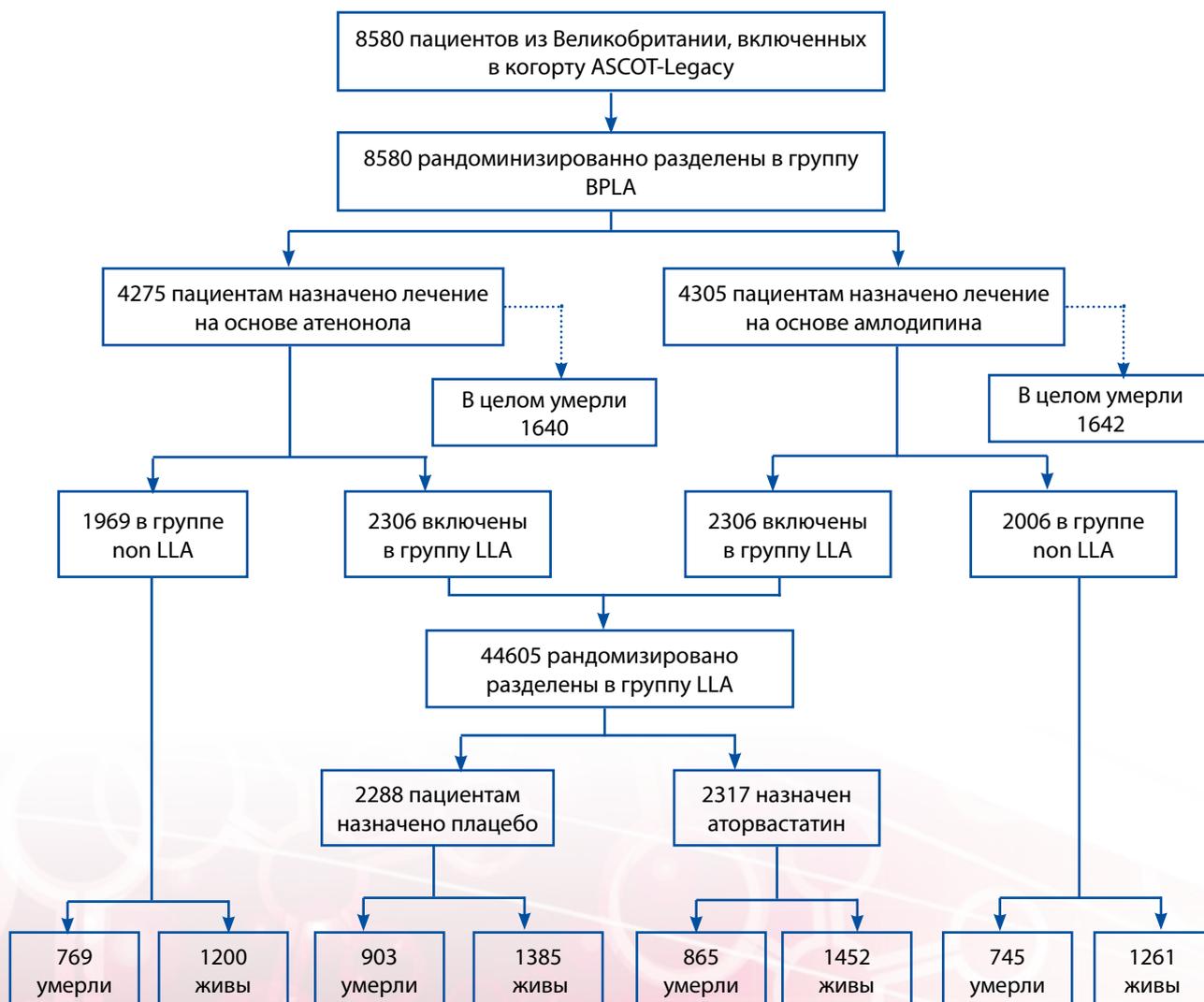


Рисунок 1. Популяция пациентов исследования ASCOT-Legacy, стратифицированная по назначенному лечению
 BPLA – АД-снижающая ветвь
 LLA – липидснижающая ветвь

Таблица 2. Смертность по всем причинам и смертность от определенного заболевания в группе BPLA в когорте исследования ASCOT Legacy

	Период исследования (средний период наблюдения 5,5 лет)				После закрытия группы BPLA (средний период наблюдения 10,7 лет)				Период наблюдения в целом (средний период наблюдения 15,7 лет)			
	лечение на основе атенолола (n=4275)		лечение на основе амлодипина (n=4305)		лечение на основе атенолола (n=3613)		лечение на основе амлодипина (n=3688)		лечение на основе атенолола (n=4275)		лечение на основе амлодипина (n=4305)	
	смерти	число случаев на 100 человеко-лет	смерти	число случаев на 100 человеко-лет	смерти	число случаев на 100 человеко-лет	смерти	число случаев на 100 человеко-лет	смерти	число случаев на 100 человеко-лет	смерти	число случаев на 100 человеко-лет
Смертность по всем причинам	370	1,62	347	1,50	1270	3,97	1295	3,98	1640	2,99	1642	2,95
По причине ССЗ	149	0,65	115	0,50	474	1,48	472	1,45	623	1,13	587	1,05
ИБС	86	0,38	66	0,29	127	0,40	132	0,41	213	0,39	198	0,36
Инсульт	30	0,13	21	0,09	69	0,22	51	0,16	99	0,18	72	0,13
Причины, не связанные с ССЗ	221	0,97	232	1,00	796	2,49	823	2,53	1017	1,85	1055	1,90
Рак	135	0,59	146	0,63	440	1,37	451	1,39	575	1,05	597	1,07

Схема на основе атенолола состояла из атенолола, при необходимости добавляли тиазидный диуретик, а схема на основе амлодипина состояла из амлодипина с добавлением периндоприла по мере необходимости.

BPLA – АД-снижающая ветвь.

уровне и больше пациентов, ранее принимавших гиполипидемическую терапию или имевших сосудистые заболевания в анамнезе, а также имевшие более высокий исходный средний уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП.

На рисунке 1 показано количество пациентов и смертей в когорте ASCOT Legacy, распределенное по схемам лечения. В течение среднего периода наблюдения, 15,7 лет (МКИ 9,7-16,4), 3282 (38,3 %) из всех пациентов умерли, в том числе 1640 (38,4 %) из 4275, которым было назначено лечение на основе атенолола, и 1642 (38,1 %) из 4305, которым было назначено лечение на основе амлодипина. 1768 (53,9 %) из всех смертей произошли у пациентов в группе LLA, в том числе 903 (39,5 %) из 2288 получавших плацебо и 865 (37,3 %) из 2317 получавших аторвастатин. В целом, 1210 (36,9 %) смертей были обусловлены причинами, связанными с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Таблица 2 показывает количество событий и частоту случаев (на

100 человеко-лет) в общей смертности и смертности в зависимости от причинно-следственного фактора при двух схемах лечения артериального давления в период проведения исследования, после его проведения и на протяжении всего периода последующего наблюдения. В течение периода проведения исследования (средний период наблюдения 5,5 лет) среди пациентов, получавших лечение на основе атенолола, было больше смертей по всем причинам и по причинам сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ишемической болезни сердца и компонентов острого нарушения мозгового кровообращения, чем среди тех, кто получал лечение на основе амлодипина. Однако в течение периода после проведения исследования и закрытия группы BPLA (дополнительные 10,7 лет средней продолжительности последующего наблюдения) единственное различие в смертности при разных схемах лечения наблюдалось в показателях смертности от инсульта,

для которых разница в частоте событий между пациентами на двух схемах лечения сохранялась. Таблица 3 и рисунок 2 показывают, что в целом (во время среднего периода наблюдения в течение 15,7 лет), в группе BPLA не было значительной разницы в смертности от всех причин между применяемыми схемами лечения (ОР 0,97, 95 % ДИ 0,90-1,04, $p = 0,3411$). Влияние терапии на основе амлодипина и атенолола на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний снизилось между периодом исследования (0,74, 0, 58-0, 95, $p = 0,0177$) и периодом всего последующего наблюдения (0,90, 0,81-1,01, $p = 0,0776$). Однако в отношении смертности от инсульта влияние терапии на основе амлодипина по сравнению с терапией на основе атенолола в период исследования (ОР 0,69, 0,40-1,21, $p = 0,2013$) было аналогично влиянию в конце периода последующего наблюдения (ОР 0,71, 0,53-0, 97, $p = 0,0305$), становясь статистически значимым по мере возрастания числа событий.

Таблица 3. Смертность от всех причин и в зависимости от причинно-следственного фактора при лечении на основе амлодипина по сравнению с лечением на основе ателолола в группе снижения артериального давления когорты ASCOT Legacy

	Период исследования				Период наблюдения в целом			
	не скорректировано		скорректировано*		не скорректировано		скорректировано*	
	ОР (95%ДИ)	величина р	ОР (95%ДИ)	величина р	ОР (95%ДИ)	величина р	ОР (95%ДИ)	величина р
Смертность по всем причинам	0,93 (0,80–1,07)	0,3130	0,91 (0,78–1,05)	0,2012	0,99 (0,92–1,06)	0,6722	0,97 (0,90–1,04)	0,3411
По причине ССЗ	0,76 (0,60–0,97)	0,0302	0,74 (0,58–0,95)	0,0177	0,93 (0,83–1,04)	0,1909	0,90 (0,81–1,01)	0,0776
ИБС	0,76 (0,55–1,05)	0,0930	0,74 (0,53–1,02)	0,0625	0,92 (0,76–1,11)	0,3786	0,88 (0,73–1,07)	0,2148
Инсульт	0,69 (0,40–1,21)	0,1969	0,69 (0,40–1,21)	0,2013	0,72 (0,53–0,97)	0,0316	0,71 (0,53–0,97)	0,0305
Причины, не связанные с ССЗ	1,04 (0,86–1,25)	0,6965	1,02 (0,85–1,23)	0,8292	1,02 (0,94–1,11)	0,6403	1,01 (0,92–1,10)	0,8880
Рак	1,07 (0,85–1,35)	0,5720	1,06 (0,84–1,34)	0,6101	1,02 (0,91–1,15)	0,7090	1,01 (0,90–1,14)	0,8304

Схема на основе ателолола состояла из ателолола, при необходимости добавляли тиазидный диуретик, а схема на основе амлодипина состояла из амлодипина с периндоприлом, добавляемым по мере необходимости.

ОР – отношение рисков.

* Скорректировано по возрасту на исходном уровне, полу, этнической принадлежности, показателям систолического артериального давления, уровню общего холестерина, индексу массы тела, наличию диабета, статусу курения, возрасту прекращения очного обучения (социально-экономический статус), рандомизации в группу гипополипидемической терапии (плацебо или аторвастатин) или в группу без таковой.

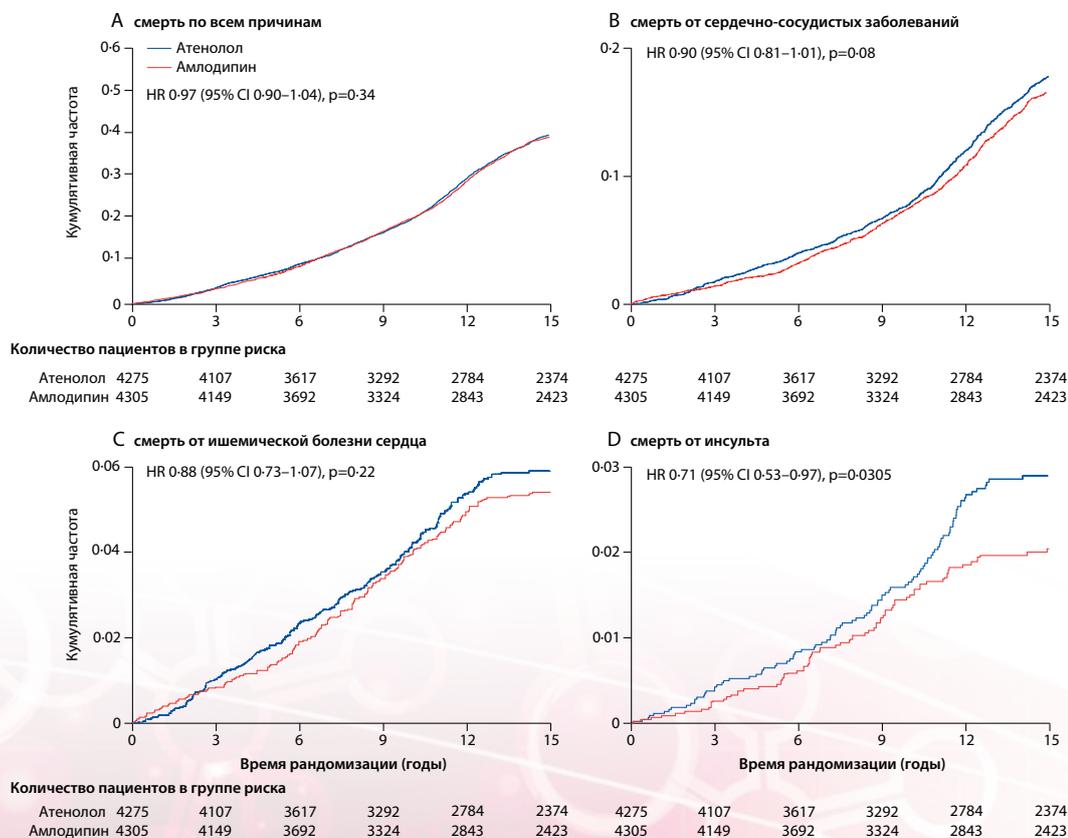


Рисунок 2. Кумулятивная частота случаев смерти от всех причин и в зависимости от причинно-следственного фактора в группе BPLA когорты ASCOT Legacy

Риск смерти от всех причин (А), от сердечно-сосудистых заболеваний (В), от ишемической болезни сердца (С) и инсульта (D), отмеченный среди пациентов в группе BPLA, получавших лечение на основе амлодипина, по сравнению с риском у тех пациентов, которые получили лечение на основе ателолола в течение 16-летнего периода наблюдения когорты ASCOT-Legacy.

BPLA – АД-снижающая ветвь

Взаимодействия между распределением для лечения в группы BPLA и LLA не было. Анализ по другой подгруппе не дал никаких доказательств взаимодействия терапии с возрастом или диабетическим статусом на исходном уровне (данные не представлены). Тем не менее, наблюдались различия в эффекте двух схем лечения артериального давления, в зависимости от того, был ли пациент отнесен к группе LLA или нет ($p = 0,0220$ для взаимосвязи). Таблица 4 показывает количество событий и частоту случаев для смертей от определенных причин в двух группах лечения, стратифицированных по распределению в группу LLA. В группе non-LLA, по сравнению с пациентами, получавшими лечение на основе ателолола, у тех из них, что были направлены на лечение на основе амлодипина, было значительно меньше смертей от сердечно-сосудистых заболеваний (скорректированное ОР 0,79, 95 % ДИ 0,67-0,93, $p = 0,0046$) и ишемической болезни сердца (скорректированное ОР 0,76, 0,59-0,93, $p = 0,0439$),

и численно, но незначительно, меньше смертей от инсульта (скорректированное ОР 0,67, 0,43-1,04, $p = 0,0751$).

Таблица 5 показывает количество событий и частоту случаев смерти от определенных причин среди пациентов, которым были назначены аторвастатин или плацебо в группе LLA когорты ASCOT Legacy, в течение периода исследования, после проведения исследования и на протяжении всего периода последующего наблюдения.

Таблица 6 показывает оценки различий в показателях смертности между аторвастатином и плацебо в группе LLA когорты ASCOT Legacy, в течение периода исследования и всего периода наблюдения. Значительно меньшее число пациентов, которым был назначен аторвастатин, умерли по причине сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 0,85, 95 % ДИ 0,72-0,99, $p = 0,0395$), по сравнению с группой плацебо. Хотя меньше всего смертей по всем причинам и от ише-

Таблица 4. Смертность от всех причин и в зависимости от причинно-следственного фактора у пациентов, которым было назначено лечение на основе амлодипина или ателолола, при включении в группу LLA.

	Лечение на основе ателолола	Лечение на основе амлодипина	Скорректированное отношение рисков (95 % ДИ)*	Величина p	P взаимодействия†
	смерти	число случаев на 100 человеко-лет	смерти	число случаев на 100 человеко-лет	
Смертность по всем причинам					
Группа non-LLA	769	33,05	745	2,84	0,91 (0,83–1,01)
Группа LLA	871	2,93	897	3,05	1,02 (0,93–1,12)
Сердечно-сосудистые заболевания					
Группа non-LLA	325	1,29	275	1,06	0,79 (0,67–0,93)
Группа LLA	298	1,00	312	1,06	1,03 (0,88–1,21)
Ишемическая болезнь сердца					
Группа non-LLA	125	0,50	102	0,39	0,76 (0,59–,99)
Группа LLA	88	0,30	96	0,33	1,06 (0,80–1,42)
Инсульт					
Группа non-LLA	49	0,19	34	0,13	0,67 (0,43–1,04)
Группа LLA	50	0,17	38	0,13	0,76 (0,50–1,16)
Причины, не связанные с ССЗ					
Группа non-LLA	444	1,76	470	1,79	1,00 (0,88–1,14)
Группа LLA	573	1,93	585	1,99	1,01 (0,90–1,13)
Рак					
Группа non-LLA	247	0,98	261	1,00	1,01 (0,85–1,20)
Группа LLA	328	1,11	336	1,14	1,02 (0,87–1,19)

Схема на основе ателолола состояла из ателолола, при необходимости добавляли тиазидный диуретик, а схема на основе амлодипина состояла из амлодипина с периндоприлом, добавляемым по мере необходимости. В группу non-LLA входили все пациенты, не включенные в группу LLA из-за высокого исходного уровня общего холестерина.

LLA – липидснижающая ветвь.

* Скорректировано по возрасту, полу, этнической принадлежности, социально-экономическому статусу, индексу массы тела, показателям систолического артериального давления, уровню общего холестерина, наличию диабета и истории курения. † Значение p из критерия взаимодействия в скорректированных моделях.

Таблица 5. Смертность по всем причинам и смертность в зависимости от причинно-следственного фактора в группе LLA в когорте исследования ASCOT Legacy

	Период исследования (средний период наблюдения 3,53 года)				После закрытия группы LLA (средний период наблюдения 13,2 лет)				Период наблюдения в целом (средний период наблюдения 15,7 лет)			
	плацебо (n = 2288)		Аторвастатин (n = 2317)		плацебо (n = 2198)		Аторвастатин (n = 2234)		плацебо (n = 2288)		Аторвастатин (n = 2317)	
	смерти	число случаев на 100 человеко-лет	смерти	число случаев на 100 человеко-лет	смерти	число случаев на 100 человеко-лет	смерти	число случаев на 100 человеко-лет	смерти	число случаев на 100 человеко-лет	смерти	число случаев на 100 человеко-лет
Смертность по всем причинам	90	1,28	83	1,18	813	3,67	782	3,42	903	3,09	865	2,89
По причине ССЗ	36	0,51	30	0,43	289	1,30	255	1,11	325	1,11	285	0,95
ИБС	19	0,27	19	0,27	84	0,38	62	0,27	103	0,35	81	0,27
Инсульт	8	0,11	6	0,09	35	16	39	0,17	43	0,15	45	0,15
Причины, не связанные с ССЗ	54	0,77	53	0,75	524	2,36	527	2,30	578	1,98	580	1,94
Рак	37	0,53	38	0,54	297	1,34	292	1,28	334	1,14	330	1,10

LLA – липидснижающая ветвь

Таблица 6. Смертность от всех причин и в зависимости от причинно-следственного фактора при использовании аторвастатина в сравнении с плацебо в гиполипидемической группе когорты ASCOT Legacy

	Период исследования				Период наблюдения в целом			
	не скорректировано		скорректировано*		не скорректировано		скорректировано*	
	ОР (95%ДИ)	величина р	ОР (95%ДИ)	величина р	ОР (95%ДИ)	величина р	ОР (95%ДИ)	величина р
Смертность по всем причинам	0,92 (0,68–1,247)	0,5970	0,93 (0,69–1,25)	0,6379	0,93 (0,85–1,02)	0,1211	0,92 (0,84–1,01)	0,0913
По причине ССЗ	0,83 (0,51–1,35)	0,4483	0,85 (0,52–1,38)	0,5128	0,85 (0,73–1,00)	0,0459	0,85 (0,72–0,99)	0,0395
ИБС	0,99 (0,53–1,87)	0,9805	1,02 (0,54–1,92)	0,9594	0,77 (0,57–1,03)	0,0735	0,78 (0,58–1,04)	0,0884
Инсульт	0,75 (0,26–2,17)	0,5995	0,80 (0,27–2,32)	0,6774	1,02 (0,67–1,55)	0,9353	1,02 (0,67–1,55)	0,9238
Причины, не связанные с ССЗ	0,99 (0,67–1,44)	0,9393	0,98 (0,67–1,43)	0,9227	0,97 (0,87–1,09)	0,6420	0,96 (0,86–1,08)	0,5440
Рак	1,03 (0,65–1,62)	0,9011	1,01 (0,64–1,59)	0,9598	0,96 (0,82–1,12)	0,5932	0,95 (0,82–1,11)	0,5023

Схема на основе ателнола состояла из ателнола, при необходимости добавляли тиазидный диуретик, а схема на основе амлодипина состояла из амлодипина с периндоприлом, добавляемым по мере необходимости. ОР – отношение рисков.

* Скорректировано по возрасту на исходном уровне, полу, этнической принадлежности, показателям систолического артериального давления, уровню общего холестерина, индексу массы тела, наличию диабета, статусу курения, возрасту прекращения очного обучения (социально-экономический статус), и рандомизации в группу снижения артериального давления (плацебо или аторвастатин).

мической болезни сердца наблюдалось на фоне аторвастатина по сравнению с плацебо, различия не были значительными (смертность по всем причинам - 0,92, 0,84-1,01, $p = 0,0913$ и смертность от ишемической болезни сердца - 0,78, 0,058-1,04, $p = 0,0884$; рис. 3).

Тем не менее, не было никаких доказательств разницы в лечении с точки зрения смертности от инсульта (рис. 4). Анализ подгрупп по возрасту или наличию диабета на исходном уровне не показал изменения воздействия (данные не представлены).

Обсуждение

Наши результаты, полученные от пациентов с артериальной гипертензией и отсутствием коронарных событий в анамнезе, показывают долгосрочную пользу антигипертензивного лечения с использованием схемы, основан-

ной на блокаторах кальциевых каналов и снижении уровня липидов статинами. В частности, назначение лечения на основе амлодипина (с добавлением периндоприла по мере необходимости) было связано с меньшей смертностью от инсульта в течение 16 лет наблюдения (рис. 2). Наши результаты также подтверждают долгосрочные преимущества терапии статинами в снижении риска смерти от сердечно-сосудистых причин [13-15, 19, 20]. Это исследование является первым, в котором сообщается, что как снижение артериального давления, так и снижение уровня липидов дают такие длительные положительные результаты. Кроме того, данные для подгруппы более высокого риска, группы non-LLA подтвердили долгосрочные преимущества терапии, направленной на снижение артериального давления у таких пациентов. Кроме

того, получаемые преимущества различались при разных режимах снижения артериального давления, несмотря на то, что улучшение контроля артериального давления было одинаковым.

Единственное другое крупное исследование, в котором изучались исходы сердечно-сосудистых заболеваний как при применении антигипертензивной терапии, так и при снижении липидов статинами, это Исследование антигипертензивного и липидснижающего лечения для предупреждения сердечных приступов (ALLHAT) [21, 22], в нем сравнивались различные виды монотерапии со сходными дополнительными антигипертензивными методами лечения. И ASCOT, и ALLHAT оценивали потенциальную пользу статинов у пациентов с гипертензией. В исследовании ASCOT аторвастатин сравнивали с плацебо, тогда как в ALLHAT пра-

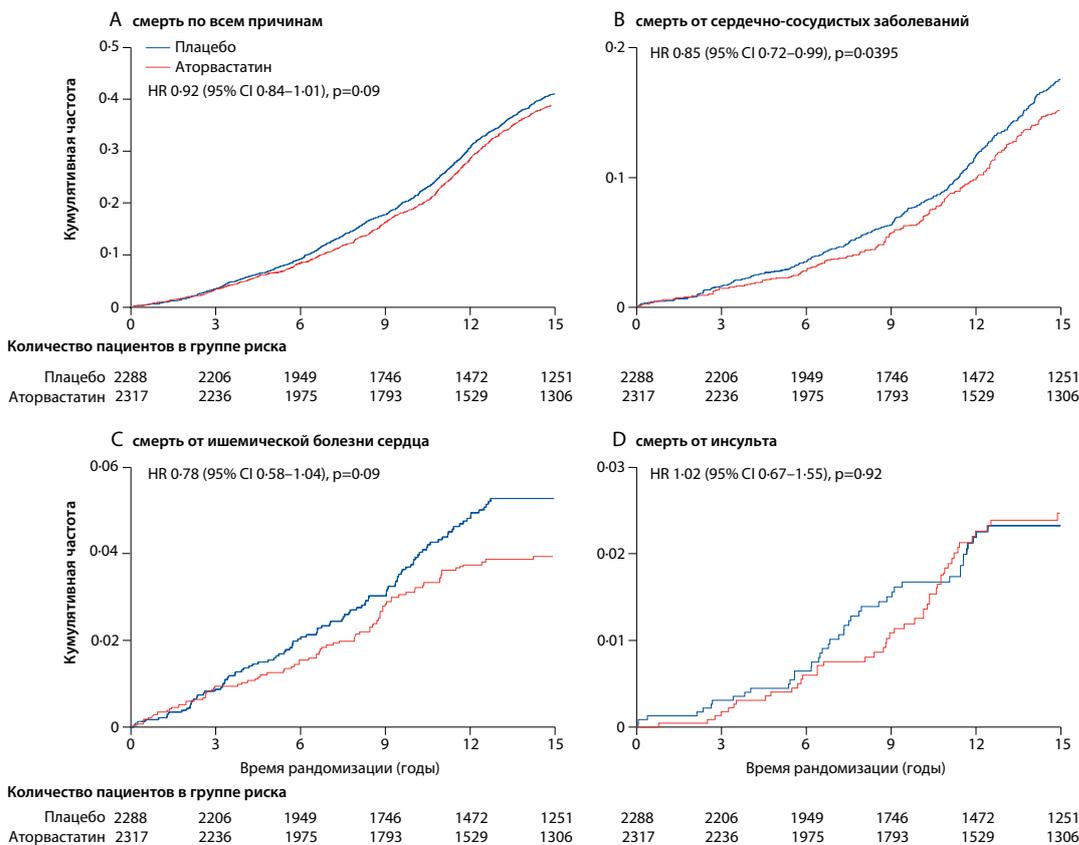


Рисунок 3. Кумулятивная частота случаев смерти от всех причин и в зависимости от причинно-следственного фактора в группе LLA когорты ASCOT Legacy

Риск смерти от всех причин (А), от сердечно-сосудистых заболеваний (В), от ишемической болезни сердца (С) и инсульта (D) отмеченный среди пациентов в группе LLA, получавших лечение аторвастатином по сравнению с риском у тех пациентов, которые получали плацебо в течение 16-летнего наблюдения когорты ASCOT-Legacy.

LLA- липидснижающая ветвь

вастатин сравнивали с обычным лечением. К сожалению, в ALLHAT многие пациенты в группе стандартного лечения получали статины, и между группами лечения была обнаружена лишь небольшая разница в уровнях холестерина, что привело к тому, что в исследовании не было возможности сравнивать влияние на основные сердечно-сосудистые конечные точки [22, 23]. Результаты расширенного наблюдения за пациентами, распределенными на три группы антигипертензивного исследования: хлорталидон, амлодипин и лизиноприл были неоднозначными [24, 25]. В ходе исследования были выявлены преимущества применения хлорталидона против, соответственно, амлодипина и лизиноприла, но эти преимущества больше не проявлялись при долгосрочном последующем наблюдении.

При длительном наблюдении после окончания проведения исследования за пациентами с гипертензией [11], в ходе которого сравнивали активное лечение с плацебо, и при котором различия в показателях артериального давления были связаны с существенным снижением сердечно-сосудистых событий, отмечались последствия или влияние предшествующей терапии [26–29], с долгосрочным снижением – в среднем на 9 % – смертности в группах, ранее получавших активное лечение [11]. Однако в исследовании ASCOT, в котором сравнивались различные активные (альтернативные) стратегии лечения [16], долгосрочные преимущества, связанные с режимом на основе амлодипина не могут быть отнесены к более ранним различиям в показателях артериального давления в период проведения исследования. Во-первых, как ранее сообщалось, основные результаты исследования [3] и последующий анализ [30], выявили лишь небольшую разницу в показателях артериального давления в 2, 9/1, 8 мм рт. ст. между двумя группами терапии. Кроме того, в популяции ASCOT UK Legacy общие средние различия между режимами сни-

жения артериального давления, отразившиеся на его показателях, зарегистрированных в ходе исследования, составляли всего около 1,2/1,6 мм рт. ст. Эта небольшая разница в артериальном давлении не может объяснить устойчивую и значительную разницу в смертности от инсульта, очевидную в этом долгосрочном наблюдательном исследовании.

Первоначально мы связывали преимущества лечения на основе амлодипина с различиями в метаболическом профиле, в том числе с неблагоприятными эффектами гликемии, связанными с терапией на основе атенолола, и с другими различиями, включая небольшие изменения в уровне липидов и электролитов [30]. Однако одних только этих изменений недостаточно, чтобы объяснить наблюдавшееся в ходе исследования влияние на смертность и сердечно-сосудистые события [30]. Впоследствии мы описали другие важные различия между двумя группами лечения, при этом лечение на основе атенолола снижало центральное давление в аорте значительно меньше, чем лечение на основе амлодипина [31]. Кроме того, вариабельность

артериального давления была основной детерминантой сердечно-сосудистого исхода в исследовании ASCOT [32], и уменьшалась в гораздо большей степени при лечении на основе амлодипина по сравнению с режимом на основе атенолола.

Мы полагаем, что эти механизмы и, вероятно, другие, которые в настоящее время неизвестны, являются возможными объяснениями результатов, полученных в исследовании ASCOT в группе BPLA, и что они также вносят свой вклад в долгосрочные преимущества, которые мы обнаружили в популяции ASCOT Legacy. Мы находимся в процессе дальнейшего изучения этих механизмов, наряду с исследованиями потенциальных генетических и других биомаркерных предикторов сердечно-сосудистых событий, которые могут объяснить различия, которые мы наблюдали в течение 16-летнего последующего наблюдения.

В исследовании артериального давления наиболее поразительным было различие между схемами лечения, которое заключалось в уровне смертности от инсульта, которая, согласно нашим более ранним сообщениям [33], тесно связа-

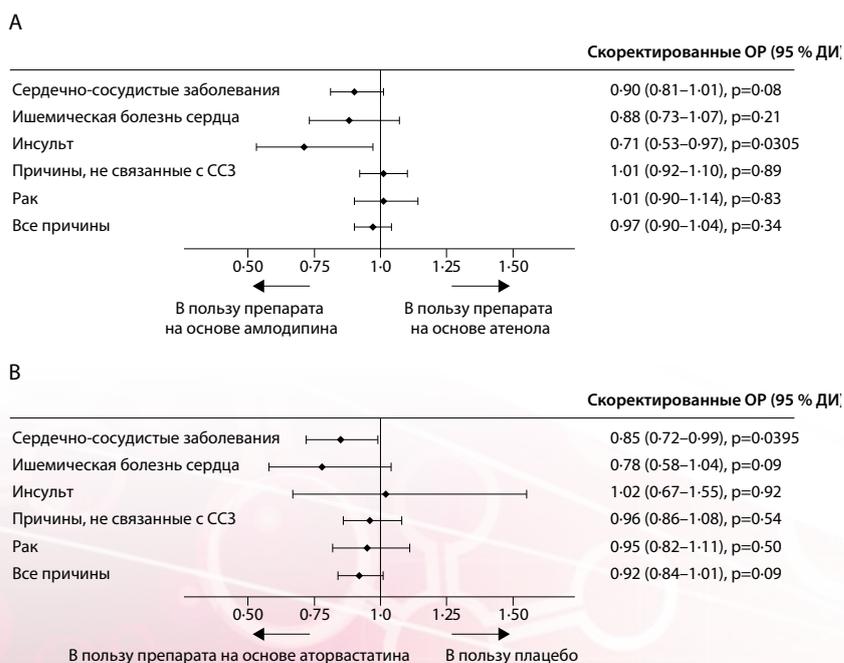


Рисунок 4. Риск смертности от всех причин и от причин, связанных с определенным заболеванием среди пациентов в группах BPLA (А) и LLA (В) когорты исследования ASCOT-Legacy

на с вариабельностью артериального давления. Наши наблюдения также показывают, что, несмотря на значительное снижение в период исследования смертности от сердечно-сосудистых заболеваний при использовании амлодипина по сравнению с атенололом, этот эффект был ослаблен при последующем наблюдении, что не касалось смертности от инсульта, где эффект оставался практически неизменным даже через 10 лет после завершения исследования. Эти эффекты ослабления могут отражать тот факт, что после проведения исследования обе группы пациентов могли получать лечение по сходным общим стратегиям лечения. Тем не менее, постоянство величины эффекта для случаев смерти от инсульта может отражать тесную связь этого исхода с лечением артериального давления.

Мы также наблюдали различный эффект последствий лечения между двумя группами в зависимости от исходного уровня риска пациентов. В нашей оценке частоты событий у пациентов, включенных в группу LLA, и пациентов, не относящихся к группе LLA (табл. 4), среди пациентов, которым было назначено лечение на основе амлодипина, была небольшая разница в показателях смертности от инсульта и от сердечно-сосудистых заболеваний, и небольшая разница в смертности от ишемической болезни сердца. Эти данные свидетельствуют о том, что лечение на основе амлодипина дает одинаковый эффект независимо от исходного уровня риска. Тем не менее, у пациентов, которым назначали лечение на основе атенолола, частота событий была выше среди пациентов в группе без снижения уровня липидов по сравнению с пациентами в группе LLA.

После раннего прекращения исследования в группе LLA благоприятное воздействие аторвастатина на смертность сохранялось, с небольшим ослаблением эффекта в течение длительного периода наблюдения. В когорте ASCOT-LLA Legacy величины влияния на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и смертность от всех причин через 13 лет оставались такими же, как и в конце исследования, но с ростом числа событий преимущества воздействия на смертность стали значительными для показателей смертей от сердечно-сосудистых заболеваний, при незначительной вероятности долгосрочного положительного воздействия на смертность от всех причин и от ишемической болезни сердца. Аналогичные результаты, в частности, связь между использованием статинов и снижением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, были зарегистрированы при долгосрочном наблюдении в других исследованиях [13-15, 19, 20]. Механизм этих долгосрочных последствий лечения остается неясным, но возможно, что индуцированная статином стабилизация бляшек происходит в течение начального периода исследований, что дает долгосрочные преимущества для исходов сердечно-сосудистых заболеваний.

Настоящий анализ имеет несколько недостатков. У нас нет данных о гипотензивных и гиполипидемиче-

ских препаратах или о каких-либо других методах лечения, применявшихся после закрытия исследования. Таким образом, мы не можем достоверно установить, какие различия, если таковые имеются, в показателях артериального давления и методах лечения присутствовали в более долгосрочной перспективе после окончания проведения исследования. Однако, после закрытия группы LLA такое же количество пациентов, ранее назначенных на аторвастатин или плацебо, получали статины в течение последних 2-2 лет продления исследования в группе LLA. Еще один недостаток заключается в том, что у нас нет данных по заболеваемости после закрытия исследования. Наличие таких данных позволило бы провести более всестороннюю оценку, и мы находимся в процессе разработки соответствующих связей с регистрами в целях их получения. Более того, может быть поставлена под сомнение универсальность исследуемой популяции. Пациенты в этой группе имели средний возраст 64 года, они были гипертониками и имели несколько общих факторов риска, которые делали их репрезентативными для лиц подобного возраста в определенном сообществе. Действительно, в предыдущей неопубликованной работе мы сравнили нашу популяцию с пациентами с артериальной гипертензией из территориальной популяции, о которой сообщается в Обзоре здравоохранения Англии, и обнаружили их сходство. Наконец, наши результаты должны быть воспроизведены в других исследованиях. Наиболее сильная сторона этого исследования заключается в том, что оно является первым, сообщившим о большой группе пациентов с артериальной гипертензией и исследовавшим методы как снижения артериального давления, так и снижения уровня липидов, а также их влияние на отдаленную летальность, что позволяет оценить различия в показателях смертности в зависимости от выбранной схемы лечения.

Исходы последствий лечения в рамках исследования ASCOT демонстрируют долгосрочные преимущества антигипертензивного лечения с помощью схемы лечения на основе блокаторов кальциевых каналов и снижения уровня липидов статином, выявленные через 16 лет после начала исследования и более чем через 10 лет после его закрытия. Насколько нам известно, мы впервые сообщаем, что традиционная польза от схемы на основе амлодипина в плане снижения риска смертности от инсульта, по-видимому, не зависит от достигнутого уровня артериального давления. Наши данные подтверждают долгосрочные преимущества статинов в снижении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. В целом, наши результаты подтверждают мнение о том, что вмешательства в целях снижения артериального давления и уровней холестерина связаны с долгосрочными преимуществами для исходов сердечно-сосудистых заболеваний.

Вклад авторов

А. Гупта и П. Север были авторами оригинальной идеи относительно исследования Legacy, разработали

протокол, контролировали сбор данных и статистический анализ, а также написали первоначальные проекты рукописи. Ю. Макей и Э. Вайтхаус провели независимую и слепую классификацию всех смертей и прокомментировали рукопись. Статистический анализ проводили А. Гупта, Т. Годек и Т. Кольер. С. Поккок обеспечил статистический контроль и рассмотрел рукопись. Н. Поултер участвовал в разработке протокола и рецензировал рукопись.

Декларация интересов

А. Гупта сообщает о поддержке со стороны Фонда здорового кровообращения во время проведения исследования и нефинансовой поддержке со стороны компании Сервье, выходящей за пределы представленной работы. Н. Поултер сообщает о грантах

от Pfizer и Сервье во время проведения исследования; грантах и другой поддержке от компании Сервье для обеспечения работы в консультативных советах, выступлений на образовательных встречах и проведения испытания PREMIUM; а также другой поддержке со стороны AstraZeneca и Napi при организации выступлений на образовательных встречах за пределами представленной работы. Кроме того, Н. Поултер является президентом Международного общества гипертензии. П. Север сообщает о грантах и личных взносах от компаний Pfizer и Servier во время проведения исследования, а также о грантах и личных взносах от компаний Pfizer, Servier и Amgen за пределами представленной работы. Все остальные авторы заявляют об отсутствии конкурирующих интересов. ■

Список литературы

1. Krause T, Lovibond K, Caulfield M, McCormack T, Williams B. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *BMJ* 2011; 343: d4891.
2. McManus RJ, Caulfield M, Williams B. NICE hypertension guideline 2011: evidence based evolution. *BMJ* 2012; 344: e181.
3. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, 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 multicenter randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.
4. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008; 359: 2417–28.
5. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial.
6. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014; 311: 507–20.
7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34: 2159–219.
8. Leung AA, Nerenberg K, Daskalopoulou SS, et al. HypertensionCanada's 2016 Canadian hypertension education program guidelines for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol* 2016; 32: 569–88.
9. Stephan D, Gaertner S, Cordeanu EM. A critical appraisal of the guidelines from France, the UK, Europe and the USA for the management of hypertension in adults. *Arch Cardiovasc Dis* 2015; 108: 453–59.
10. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71: e13–115.
11. Kostis WJ, Thijs L, Richart T, Kostis JB, Staessen JA. Persistence of mortality reduction after the end of randomized therapy in clinical trials of blood pressure-lowering medications. *Hypertension* 2010; 56: 1060–68.
12. Chowdhury EK, Owen A, Ademi Z, et al. Short- and long-term survival in treated elderly hypertensive patients with or without diabetes: findings from the Second Australian National Blood Pressure study. *Am J Hypertens* 2014; 27: 199–206.
13. Kostis WJ, Moreyra AE, Cheng JQ, Dobrzynski JM, Kostis JB. Continuation of mortality reduction after the end of randomized therapy in clinical trials of lipid-lowering therapy. *J Clin Lipidol* 2011; 5: 97–104.
14. Ford I, Murray H, McCowan C, Packard CJ. Long term safety and efficacy of lowering LDL-cholesterol with statin therapy: 20-year follow up of West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*. 2016; 133: 1073–80
15. Hague WE, Simes J, Kirby A et al. Long-term effectiveness and safety of pravastatin in patients with coronary heart disease: 16 years of follow-up of the LIPID Study. *Circulation* 2016; 133: 1851–60.
16. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. ASCOT investigators. *J Hypertens* 2001; 19: 1139–47.
17. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, 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; 361: 1149–58.
18. Schoenfeld D. Partial residuals for the proportional hazards regression-model. *Biometrika* 1982; 69: 239–41.

19. Strandberg TE, Pyorala K, Cook TJ, et al. Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 2004; 364: 771–77.
20. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20 536 high-risk individuals: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 2013–20.
21. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. 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; 288: 2981–97.
22. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 2998–3007.
23. Margolis KL, Davis BR, Baimbridge C, et al. Long-term follow-up of moderately hypercholesterolemic hypertensive patients following randomization to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *J Clin Hypertens* 2013; 15: 542–54.
24. Cushman WC, Davis BR, Pressel SL, et al. Mortality and morbidity during and after the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *J Clin Hypertens* 2012; 14: 20–31.
25. Yamal JM, Oparil S, Davis BR, et al. Stroke outcomes among participants randomized to chlorthalidone, amlodipine or Lisinopril in ALLHAT. *J Am Soc Hypertens* 2014; 8: 808–19.
26. Shulman N, Tuttle E, Entwisle G, et al. Persistence of reduction in blood pressure and mortality of participants in the hypertension detection and follow-up program. *JAMA* 1988; 259: 2113–22.
27. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005; 95: 29–35.
28. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, et al. Effects of immediate versus delayed antihypertensive therapy on outcome in the Systolic Hypertension in Europe Trial. *J Hypertens* 2004; 22: 847–57.
29. Nelson MR, Chowdhury EK, Doust J, Reid CM, Wing LM. Ten-year legacy effects of baseline blood pressure ‘treatment naivety’ in the Second Australian National Blood Pressure study. *J Hypertens* 2015; 33: 2331–37.
30. Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B, et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005; 366: 907–13.
31. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213–25.
32. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375: 895–905.
33. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010; 9: 469–80.
34. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016; 387: 957–67.
35. Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial lipid lowering arm: extended observations 2 years after trial closure. *Eur Heart J* 2008; 29: 499–508

Питавастатин (Ливазо) в лечении дислипидемии в рутинной клинической практике. Российская программа Лидер

М.В. Ежов, д.м.н., главный научный сотрудник, и.о. руководителя лаборатории нарушений липидного обмена ФГБУ РКНПК МЗ РФ, Президент Национального общества по атеросклерозу;

И.В. Сергиенко, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, и.о. руководителя лаборатории фенотипов атеросклероза ФГБУ РКНПК МЗ РФ, Директор Национального общества по атеросклерозу;

И.А. Алексеева, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ, Москва

Цель. Изучить эффективность и приверженность терапии препаратом питавастатин (Ливазо) в реальной клинической практике в Российской Федерации.

Материал и методы. Исследование проводилось с января 2018 г. по февраль 2019 г. в 135 исследовательских центрах Российской Федерации. Включали пациентов в возрасте ≥ 18 лет, с установленным диагнозом первичной гиперлипидемии, включая гетерозиготную семейную гиперлипидемию, высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В качестве методов контроля эффективности большинству пациентов исходно и на последующих визитах назначался биохимический анализ крови с оценкой уровня общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП), триглицеридов (ТГ).

Результаты. В исследование было включено 656 пациентов (средний возраст – $59,9 \pm 10,3$ лет, 62,4 % женщин). У 92 % участников, помимо нарушений липидного обмена, были заболевания: артериальная гипертензия – у 80 %, ишемическая болезнь сердца – у 25%, сахарный диабет 2 типа – у 8,4 %. Стартовая доза питавастатина в 57,5 % случаев была 2 мг и терапия продолжалась $12,0 \pm 14,5$ недель. На следующем визите, через 12 недель, в 72,3 % случаев доза не изменялась, в 25 % случаев, – повышалась до 4 мг. Применение питавастатина в течение 6 месяцев наблюдения приводило к значимому снижению концентрации ОХС, ХС ЛНП, ТГ, а также повышению содержания ХС ЛВП, при этом терапия хорошо переносилась и значимых побочных эффектов не было. Целевого уровня ХС ЛНП достигли 237 (56 %) пациентов высокого риска и 30 (18 %) пациентов очень высокого риска ССО.

Заключение. Питавастатин в течение 6 месяцев продемонстрировал высокую гиполипидемическую эффективность и безопасность среди пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска и с первичной гиперлипидемией.

Ключевые слова: гиперлипидемия, дислипидемия, питавастатин, целевой уровень, эффективность, безопасность, приверженность.

M. V. Ezhov, I. V. Sergienko, I. A. Alekseev

FSBI National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

Pitavastatin (Livazo®) in the treatment of dyslipidemia in routine clinical practice in Russia. Russian programme «Leader»

Aim. To assess the effectiveness and adherence to therapy with pitavastatin (Livazo®) in real clinical practice in Russia.

Materials and methods. The study was conducted between January 2018 and February 2019, in 135 leading and regional medical centers of Russia. with primary hypercholesterolemia (and heterozygous familial hypercholesterolemia) with a high and very high risk level were included. Information on patients was recorded in the electronic medical system and contained data on the evaluation of the clinical status and risk factors of atherosclerosis, blood lipid parameters, including total cholesterol level (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol level at baseline and at follow-up of pitavastatin (Livazo®) treatment.

Results. A total number of 656 patients (pts) were included (mean age 59.9 ± 10.3 years, 62.4 % females), 92 % had concomitant diseases including arterial hypertension in 80 %, coronary heart disease in 25 %, diabetes mellitus 2 type in 8.4 % of pts. Starting dose of pitavastatin in 57.5 % of pts was 2 mg and therapy continued for 11.9 ± 14.5 weeks. At next visit, after 12 weeks, in 72.3 % of pts the dose of pitavastatin was not changed, in 25 %, – was titrated to 4 mg. Administration of pitavastatin (Livazo®) during 6 month follow up led to significant lowering of TC, LDL-C, TG levels and raise of HDL-C level, and the therapy was well tolerated. There were no significant side effects. LDL-C target level was reached in 237 (56 %) pts of high risk and 30 (18 %) of pts of very high risk.

Conclusion. Pitavastatin for 6 months has demonstrated high lipid-lowering efficacy and safety among patients with high and very high cardiovascular risk and primary hyperlipidemia.

Key words: hypercholesterolemia, dyslipidemia, pitavastatin, target level, effectiveness, safety, adherence.

Введение

Гиперлипидемия (ГЛП), в частности, повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), – ведущий фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) – основной причины смерти в большинстве экономически развитых стран, в том числе и в России [1]. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), частота гиперхолестеринемии (ГХС) в нашей стране достигает 60 % [2,3]. Основной целью гиполипидемической терапии является снижение ХС ЛНП. В повседневной клинической практике целевой уровень ХС ЛНП зачастую не достигается, что особенно важно для пациентов высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [4]. В соответствии с принципами доказательной медицины и согласно европейским и российским рекомендациям по лечению дислипидемии (ДЛП), основной группой лекарственных препаратов, значимо снижающих уровень ХС ЛНП крови, эффективных для первичной и вторичной профилактики ССЗ и их осложнений, а также замедляющих прогрессирование атеросклероза, являются ингибиторы фермента гидрокси-метил-глутарил-коэнзимА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) – статины [5-7]. На сегодняшний день именно статины широко и эффективно назначаются врачами всего мира. В настоящее время на фармацевтическом рынке России доступны 6 препаратов – аторвастатин, розувастатин, питаваастатин, симвастатин, флувастатин и ловастатин. Проблемой применения статинов в клинической практике в мире, и, в

частности, в России, является или полный отказ врачей от их использования в многокомпонентных схемах современного лечения, в том числе при возникновении минимальных побочных эффектов, или назначение их в низких дозах, по соображениям безопасности, а также недостаточная осведомленность о появлении новых препаратов этой группы. Хотя статины обычно обладают сходным эффектом на уровень ХС ЛНП, различия в химической структуре и фармакокинетическом профиле препарата могут выражаться в спектре плейотропных эффектов, частоте побочных явлений и лекарственных взаимодействий статинов. Одним из новых эффективных и безопасных статинов в России является препарат Ливазо (питаваастатин).

Ливазо (питаваастатин) был зарегистрирован в России в 2015 году. Препарат впервые был одобрен к использованию в 2003 году в Японии для лечения первичной и смешанной ГЛП и с тех пор принят к применению в десятках стран Европы и мира. Питаваастатин представляет собой синтетический липофильный статин, молекула которого содержит уникальную циклопропильную группу, что, в сравнении с другими статинами, обеспечивает ему ряд фармакологических преимуществ. К этим преимуществам относятся: ускоренная всасываемость при пероральном приеме; большая системная биодоступность; более мощное средство к ГМГ-КоА-редуктазе, что выражается в высокой гиполипидемической эффективности в меньших, в сравнении с другими статинами, дозировках, а также в способности достоверно увеличивать уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) [8]. Рекомендованные дозировки препарата Ливазо

(питаваастатин) равны 1; 2 или 4 мг в сутки.

Профиль эффективности и безопасности Ливазо был исследован в крупной программе ряда клинических исследований [9, 10]. Однако наблюдательные исследования являются не менее важными, поскольку они дают ценную информацию об эффективности применения препарата и результатах лечения пациентов в повседневной клинической практике. Также, на настоящий момент нет достаточного количества данных о клинической характеристике пациентов, получающих терапию статинами (в том числе, Ливазо), и об эффективности и безопасности терапии данным препаратом в России, в связи с чем было спланировано настоящее исследование ЛИДЕР (пострегистрационное исследование эффективности и безопасности Ливазо в лечении пациентов с Дислипидемией в рутинной клинической практике в России). Данное исследование явилось многоцентровым, наблюдательным пострегистрационным, проспективным, исследованием у пациентов с ДЛП, которым был назначен препарат питаваастатин в рамках повседневной клинической практики. Исследование было проведено в соответствии с принципами Надлежащей клинической практики и этическими нормами, изложенными в Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации. Одобрение локального этического комитета медицинского учреждения и подписание пациентами информированного согласия являлись обязательными условиями для участия в программе.

Использовался препарат Ливазо (питаваастатин) в виде таблеток, покрытых пленочной оболочкой (владелец РУ: Рекордаги Ирландия Лтд.).

Препарат применялся внутрь, согласно утвержденной инструкции по медицинскому применению, дозировка и режим дозирования назначались врачом. Пациенты приглашались к участию в исследовании только после решения, принятого врачом, основанного на текущей медицинской практике о назначении препарата и до начала лечения. Для отражения вариативности практического применения препарата исследовательские центры отбирались из всех географических регионов России, сведения собирались проспективно из амбулаторных карт пациентов, а также проспективно во время визитов исследования без каких-либо ограничений. Основной целью исследования был сбор информации о лечении Ливазо пациентов в рутинной клинической практике в Российской Федерации (клинические характеристики пациентов, наиболее часто употребляемые дозы лекарственного препарата, режим и длительность лечения). Вторичной целью являлась оценка профиля эффективности и безопасности Ливазо в реальной клинической практике (эффективность – влияние на липидный профиль, безопасность, возможное сочетание с различными группами медикаментозных препаратов со сложным лекарственным взаимодействием).

Материал и методы

Исследование проводилось с начала января 2018 г. по конец февраля 2019 г. в 135 исследовательских центрах Российской Федерации. В исследование включали пациентов в возрасте ≥ 18 лет, с установленным диагнозом первичной ГЛП, включая гетерозиготную семейную ГХС, смешанную ГХС и гипертриглицеридемию (ГЛП IIa и IIb, а также IV типа по классификации Фредриксона), высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, лечащий врач которых принял решение о назначении Ливазо в рамках рутинной клинической практики и которые собираются начать лечение, а также подписавших информированное согласие. Не включались в исследование пациенты, уже принимающие Ливазо, или имевшие противопоказания к его назначению в соответствии с инструк-

цией по медицинскому применению препарата. В дальнейшем пациент считался выбывшим из исследования: в случае отказа от дальнейшего участия на любом этапе исследования; в случае потери контакта с пациентом, отсутствия данных о последующих визитах, кроме исходного; если пациент не принимал препарат Ливазо, несмотря на назначения врача. У включенных в программу пациентов анализировались рутинные демографические данные, включая возраст, пол, рост, вес; данные медицинского анамнеза; диагноз основного заболевания и его длительность; сопутствующие заболевания и проводимая терапия; назначение ранее терапии статинами и ее переносимость. Исходно и в динамике анализировались основные показатели липидного профиля: ОХС, триглицериды (ТГ), ХС ЛВП, ХС ЛНП. Также исходно и в динамике определялись общепризнанные показатели оценки безопасности приема препарата: уровень трансаминаз (аспарагин-аминотрансферазы (АСТ), аланин-аминотрансферазы (АЛТ)), а также уровень креатинфосфокиназы (КК). Также анализировались доза, режим и длительность терапии препаратом Ливазо, используемые методы контроля эффективности и безопасности терапии, число пациентов с нежелательными явлениями (НЯ). Длительность лечения препаратом Ливазо определялась врачом.

Статистические методы. Данные всех включенных в исследование пациентов заносились в электронную базу данных – проводилось заполнение ЭИРК. Анализ проводился в следующих популяциях: все включенные в исследование пациенты (все пациенты, подписавшие форму информированного согласия, и в отношении которых было начато заполнение ЭИРК). Эта группа использовалась для описания участников исследования; группа анализа безопасности (все пациенты, подписавшие форму информированного согласия, принявшие хотя бы одну дозу препарата Ливазо, и у которых есть данные хотя бы одного визита после визита исходной оценки); полный набор данных для анализа (все пациенты, подписавшие форму информиро-

ванного согласия, соответствующие критериям отбора в исследование, у которых были получены исходные и последующие данные для анализа хотя бы одной переменной исследования). Эта популяция использовалась для анализа эффективности, методов контроля эффективности и безопасности терапии.

Статистический анализ выполнялся с использованием программного обеспечения R Project (<https://www.r-project.org/>) с применением адаптированной и валидированной версии (<https://www.r-project.org/doc/R-FDA.pdf>). Описательная статистика использовалась для обобщения всех собранных данных по оцениваемому переменным для пациентов, включенных в исследование. Применялись стандартные методы описательной статистики (вычисление средней (M), стандартного отклонения (SD), и пр.), известные критерии значимости (парный t-критерий Стьюдента или парный критерий Уилкоксона в зависимости от нормальности распределения показателя). Непрерывные величины представлены в виде $M \pm SD$. Кроме того, были использованы методы аналитической статистики: дисперсионный анализ повторных измерений (RM ANOVA).

Результаты

Всего в исследование было включено 656 пациентов из 135 исследовательских центров в Российской Федерации. В популяцию всех включенных пациентов вошли 656 (100 %) пациентов, в популяцию полного анализа (FAS) – 633 (96,5 %) пациентов, в популяцию безопасности – 655 (99,9 %) пациентов. Завершили участие по протоколу 609 (93 %) пациента. Длительность наблюдения за пациентами составила до 6 месяцев. Основными причинами выбывания из исследования были отказ от дальнейшего участия в исследовании и неприменение препарата Ливазо пациентами.

Характеристика пациентов

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Всего в данный анализ включено 656 больных – 247 (37,7 %) мужчин,

409 (62,4 %) женщин, средний возраст около 60 лет. Средний индекс массы тела пациентов был равен $29,0 \pm 4,2$ кг/м², т.е. большинство участников были с избыточной массой тела. Среди включенных в исследование пациентов 79,6 % никогда не курили, 10,4 % курили на момент включения в исследование и 10 % в прошлом. Также участники редко или совсем не употребляли алкоголь, при этом среднее потребление алкоголя составило $1,9 \pm 4,2$ единиц алкоголя в неделю (табл. 1).

Сопутствующие заболевания были у 92 % пациентов. В основном это были (почти 92 %) заболевания сердца и сосудов, среди которых на первом месте была артериальная гипертония (у 80 % пациентов). Из других ССЗ, наиболее часто встречалась ИБС (25 %), в том числе – стенокардия (у 13 % пациентов), инфаркт миокарда (у 10 % пациентов), а также фибрилляция предсердий (7 % пациентов), хроническая сердечная недостаточность (6,6 % пациентов), перемежающаяся хромота – у 2 %. У 8 % был сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек – у 1 %. Ранее 260 (40 %) пациентов получали статины (рис. 1).

По поводу сопутствующих заболеваний около 92 % пациентов принимали различные медикаментозные препараты. Наиболее часто при этом назначались препараты следующих групп: бета-адреноблокаторы – (у 46 % пациентов), антитромботические средства – (у 40 %); ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – (у 32 %), антагонисты ангиотензина II (у 31 % больных) (табл. 1).

Режимы назначаемого лечения питавастатином

В группе полного анализа (633 больных) на визите 1 в большинстве случаев – 364 (57,5 %) пациентам была назначена стартовая доза 2 мг питавастатина, 144 (22,8 %) пациентам – 1 мг и 125 (19,7 %) пациентам – 4 мг питавастатина. Средняя длительность приема питавастатина на визите 1 составляла $12,0 \pm 14,5$ недель. Большинство больных (87,2 %) принимали препарат вечером. На визите 2 у большинства (72 %) пациентов доза не менялась, у 25 % больных доза была увеличена, у 2,6 % доза была уменьшена и у 1 пациента (0,2 %) препарат был отменен (рис. 2).

Основной причиной титрации дозы была недостаточная степень снижения показателей липидного профиля, в первую очередь ХС ЛНП у 75,0 % пациентов, отмены препарата – наличие нежелательного явления (НЯ) у 1 пациента (0,6 %). Таким образом, на визите 2 доза 2 мг была назначена 50,7 % пациентов, доза 4 мг – 34,2 %, а доза 1 мг – 15,0 % пациентов. Средняя длительность приема питавастати-

Таблица 1. Характеристики пациентов

Параметры	Значения
Участники – всего:	656 (100 %)
-мужчины	247 (37,6 %)
-женщины	409 (62,4 %)
Возраст, годы	$59,9 \pm 10,2$
Индекс массы тела, кг/м ²	$29,0 \pm 4,2$
Статус курения:	
-никогда не курили	522 (79,6 %)
-курит в настоящее время	68 (10,4 %)
-бывший курильщик	66 (10,0 %)
Среднее потребление алкоголя, единиц алкоголя в неделю	$1,9 \pm 4,2$
Сопутствующие заболевания	
-всего:	606 (92 %)
ССЗ:	603 (91,9 %)
-артериальная гипертония	527 (80 %)
-ИБС	164 (25 %)
-инфаркт миокарда	65 (10 %)
-стенокардия	87 (13 %)
-реваскуляризация миокарда	6 (1 %)
-фибрилляция предсердий	48 (7 %)
-ХСН	43(6,6 %)
-перемежающаяся хромота	11 (2 %)
-сахарный диабет 2 типа	55 (8 %)
-хроническая болезнь почек	6 (1 %)
Сопутствующая терапия:	
-всего:	600 (92 %)
-бета-адреноблокаторы:	302 (46 %)
-иАПФ	207 (32 %)
-ААП	206 (31 %)
-статины, из них:	260 (40 %)
-аторвастатин	175 (27 %)
-розувастатин	82 (12,5 %)

Примечание: ССЗ- сердечно-сосудистые заболевания; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ААП – антагонисты ангиотензина II. Данные представлены как $M \pm SD$, где M – среднее, SD – стандартное отклонение и n (%).

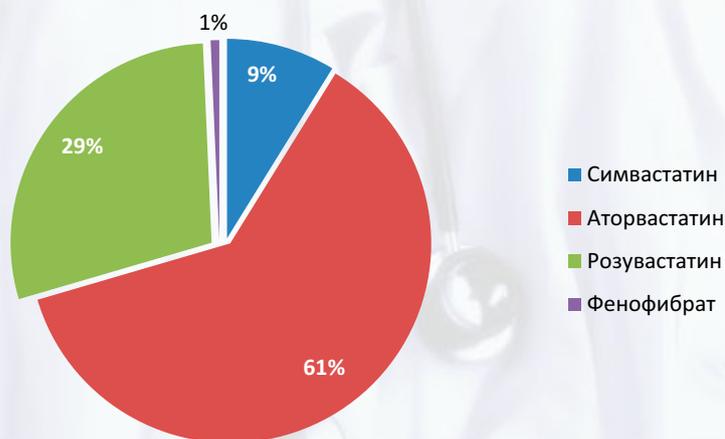


Рисунок 1. Частота применения различных гиполлипидемических препаратов

на на визите 2 составляла $16,5 \pm 11,7$ недель. При оценке приверженности терапии на визите 2 было отмечено, что 614 (99,2 %) пациентов соблюдало режим назначенной терапии.

На визите 3 дозу 2 мг принимали 51,5 % пациентов, дозу 4 мг – 33,5 %, дозу 1 мг – 14,9 % пациентов. Средняя длительность приема питавастатина на визите 3 составляла $20,9 \pm 15,0$ недель (рис. 3).

Контроль эффективности и безопасности терапии

На визите 1 в качестве контроля эффективности были назначены: оценка уровня ОХС – у 99,8 %, ХС ЛНП – у 95,4 %, ХС ЛВП – у 92,6 %, ТГ – у 90,1 % пациентов. В качестве контроля безопасности были назначены: в большинстве случаев (97,8 %) – определение уровня АСТ и АЛТ и КК – у 42,6 % пациентов. На визите 2 были назначены: оценка уровня ОХС – 97,1 %, ХС ЛНП – 94,5 %, ХС ЛВП – 90,0 %, ТГ – 85,59 % пациентов. В качестве контроля безопасности были назначены: оценка уровня АСТ и АЛТ – 94,8 % и КК – 46,5 % пациентов. На визите 3 были назначены: оценка уровня ОХС – 98,4 %, ХС ЛНП – 95,6 %, ХС ЛВП – 93,2 %, ТГ – 87,3 % пациентов. В качестве контроля безопасности были назначены: оценка уровня АСТ и АЛТ – 96,3 % и КК – 49,7 % пациентов.

В качестве методов контроля безопасности большинству пациентов назначался биохимический анализ крови с оценкой концентрации АЛТ и АСТ, и менее чем в половине случаев в оценку включалась концентрация КК. На визите 1 концентрация АСТ составила $23,8 \pm 10,3$ ед/л, концентрация АЛТ – $24,9 \pm 13,6$ ед/л, а концентрация КК составила $107,2 \pm 52,6$ ед/л. Различия средних значений концентрации АСТ, АЛТ и КК на последующих визитах были статистически незначимы.

Нежелательные явления

В популяции безопасности было зарегистрировано 17 НЯ у 16 пациентов. У 4 (0,6 %) пациентов отмечались несерьезные НЯ, вследствие обострения хронического бронхита в 1-м случае и инфекции верхних

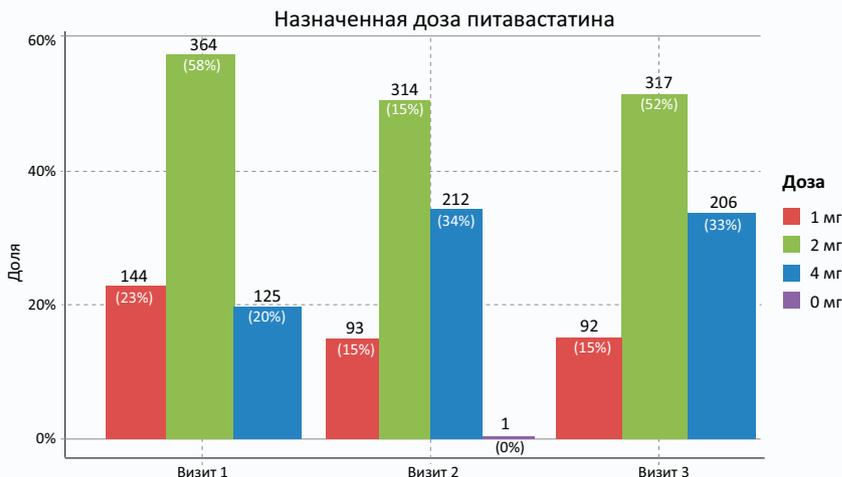


Рисунок 2. Частота назначения различных доз питавастатина (популяция FAS)

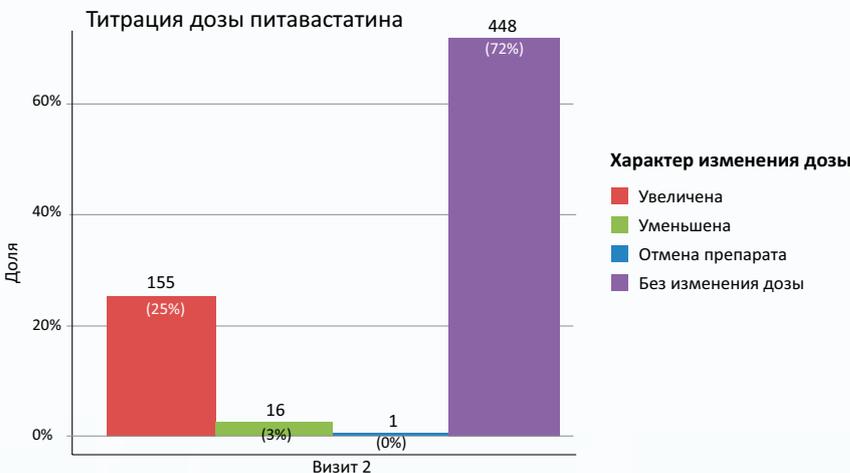


Рисунок 3. Частота титрации дозы питавастатина (популяция FAS)

дыхательных путей в 3-х случаях, у 4 (0,6 %) пациентов отмечались несерьезные НЯ, в виде отклонений лабораторных показателей (по 1 случаю – повышение КК, повышение глюкозы крови, повышение трансаминаз). У 3 (0,5 %) были зарегистрированы несерьезные НЯ, относившиеся к классу «Общие расстройства». Также были зарегистрированы 5 несерьезных НЯ, относившиеся к следующим классам: «Нарушения со стороны сердца», «Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта», «Нарушения со стороны обмена веществ и питания», «Нарушения со стороны нервной системы», «Нарушения психики», «Нарушения со стороны сосудов» (по 1 пациенту в каждом классе).

Пять НЯ были классифицированы исследователями как связанные с применением препарата.

Эффективность терапии, популяция FAS

ОХС. Исходно средний уровень ОХС у пациентов составил $6,6 \pm 1,2$ ммоль/л, далее на фоне лечения препаратом Ливазо на визите 2 средний уровень ОХС достоверно снизился до $4,9 \pm 0,9$ ммоль/л ($p < 0,001$), а на визите 3 – до $4,4 \pm 0,8$ ммоль/л ($p < 0,001$), различия значений уровня ОХС на визитах статистически значимы (RM ANOVA, $p < 0,001$). При этом за период наблюдения среднее изменение уровня ОХС составило – $2,2 \pm 1,3$ ммоль/л (снижение на 33 %).

ХС ЛНП. Исходно средний уровень ХС ЛНП у пациентов составил $4,1 \pm 1,1$ ммоль/л. На фоне лечения препаратом Ливазо на визите 2 средний уровень ХС ЛНП достоверно снизился до $2,8 \pm 0,8$ ммоль/л

($p < 0,001$), а на визите 3 – до $2,4 \pm 0,7$ ммоль/л (по сравнению с визитом 1, $p < 0,001$). Различия значений уровня ХС ЛНП на визитах статистически значимы (RM ANOVA, $p < 0,001$). За период наблюдения среднее изменение уровня ХС ЛНП составило $1,8 \pm 1,1$ ммоль/л (снижение на 44 %).

ХС ЛВП. Исходно средний уровень ХС ЛВП у пациентов составил $1,35 \pm 0,5$ ммоль/л. На визите 2 средний уровень ХС ЛВП достоверно повысился до $1,5 \pm 3,2$ ммоль/л ($p < 0,001$), а на визите 3 составил $1,43 \pm 0,37$ ммоль/л. За период наблюдения среднее изменение концентрации холестерина ЛПВП составило $0,1 \pm 0,5$ (увеличение на 7,4 %) ммоль/л.

ТГ. Исходно средний уровень ТГ у пациентов составил $2,1 \pm 1,1$ ммоль/л. На визите 2 он достоверно снизился до $1,6 \pm 0,7$ ммоль/л, ($p < 0,001$). На визите 3 средний уровень ТГ составил $1,9 \pm 7,1$ ммоль/л. (по сравнению с визитом 1, $p < 0,001$). Различия средних значений концентрации ТГ на визитах статистически незначимы (RM ANOVA, $p = 0,358$). За период наблюдения среднее изменение уровня ТГ составило $0,2 \pm 7,3$ (снижение на 9,5 %) ммоль/л.

При оценке эффективности у всех пациентов было показано, что применение питавастатина в течение 6 месяцев наблюдения приводило к значимому снижению концентрации ОХС, ХС ЛНП, ТГ и апоВ, а также повышению содержания ХС ЛВП.

Достижение целевых уровней ХС ЛНП у пациентов высокого и очень высокого риска ССО

Основная цель гиполипидемической терапии – снижение уровня ХС ЛНП. При анализе динамики показателя, при разделении пациентов на подгруппы высокого и очень высокого риска ССО, средний уровень ХС ЛНП в подгруппе высокого риска исходно составил $4,2 \pm 1,1$ ммоль/л, на визите 2 – достоверно снизился до $2,8 \pm 0,8$ ммоль/л ($p < 0,001$), на визите 3 – составил $2,4 \pm 0,7$ ммоль/л (по сравнению с визитом 1, $p < 0,001$). Целевого уровня ХС ЛНП $< 2,6$ ммоль/л,

соответствующего категории высокого риска, достигли 237 (56 %) пациентов. Средний уровень ХС ЛНП в подгруппе очень высокого риска исходно составил $3,8 \pm 1,2$ ммоль/л, на визите 2 – достоверно снизился до $2,7 \pm 0,8$ ммоль/л ($p < 0,001$), на заключительном визите составил $2,2 \pm 0,7$ ммоль/л (по сравнению с визитом 1, $p < 0,001$). Лишь 30 (18 %) пациентов очень высокого риска достигли целевого уровня ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л.

Обсуждение

Клиническая практика на сегодняшний день такова, что, несмотря на использование статинов, целевые уровни ХС ЛНП зачастую не достигаются. Так, исследователи EUROASPIRE IV (24 европейских страны) и EUROASPIRE V (27 европейских стран) показали, что большинство пациентов с ИБС не достигают рекомендуемого целевого уровня ХС ЛНП, т.е. у 70-80 % подобных пациентов уровень ХС ЛНП ≥ 70 мг/дл ($\geq 1,8$ ммоль/л) [11, 12]. Это может быть связано с применением статинов в неадекватных дозах, опасением возможных побочных эффектов препаратов, в том числе у коморбидных пациентов, принимающих многокомпонентные схемы препаратов с различным лекарственным взаимодействием. Также, определенной проблемой, особенно у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа, является атерогенная ДЛП, включая повышенный уровень ТГ и сниженный уровень ХС ЛВП [13, 14]. Оптимальным ведением пациентов с ДЛП является применение препаратов, наиболее благоприятно воздействующих на повышенный уровень ХС ЛНП, ТГ и пониженный уровень ХС ЛВП. Безусловно, выбор препарата должен исходить из индивидуальных особенностей конкретного пациента. В настоящее время, помимо широко применяемых двух основных статинов с доказанной эффективностью и безопасностью, а именно, – аторвастатина и розувастатина, перспективным является применение относительно нового для России статина – питавастатина (Ливазо).

Исследования III и IV фазы, выполненные в странах Европы и Азии с применением питавастатина в дозировках 1, 2 и 4 мг однократно, продемонстрировали высокую эффективность препарата по снижению уровня ХС ЛНП на 34 %, 42 % и 47 %, соответственно [15], с сохранением снижающей ХС ЛНП эффективности до 60 недель терапии препаратом [16]. В исследованиях, сравнивавших 4 мг питавастатина и 40 мг симвастатина, была продемонстрирована схожая эффективность по снижению уровня ХС ЛНП. Снижение уровня ТГ и повышение уровня ХС ЛВП было более значительным в подгруппе питавастатина. В исследованиях, сравнивавших эффективность применения питавастатина 4 мг и аторвастатина в дозировках 20 и 40 мг, было показано, что препараты сопоставимы по своей эффективности и безопасности [17, 18].

Самым большим и длительным наблюдательным исследованием по оценке эффективности и переносимости питавастатина в реальной клинической практике стало исследование LIVES (Livazo Effectiveness and Safety Study), включившее 20000 пациентов и длившееся 104 недели [19]. За время исследования препарат продемонстрировал мощный и стабильный эффект по снижению уровня ХС ЛНП. Также у пациентов с повышенным уровнем ТГ и сниженным уровнем ХС ЛВП исходно препарат снизил уровень ТГ и повысил уровень ХС ЛВП на 22,7 % и 19,9 %, соответственно; при этом существенных побочных эффектов в ходе исследования отмечено не было. В ходе дополнительного анализа исследования LIVES было показано, что уровень ХС ЛВП повысился на 5,9 % у всех пациентов и на 24,6 % у пациентов с исходно низким уровнем ХС ЛВП (< 1 ммоль/л) ($p < 0,0001$). Терапия питавастатином именно у пациентов с исходно низким ХС ЛВП приводила к увеличению уровня ХС ЛВП на 14,0 % и 24,9 % на 12-й и 104-й неделе исследования, соответственно. Напротив, другие исследования показали противоречивый эффект в отношении уровня ХС ЛВП других статинов (повышение на

0 %-12 %) [10, 19]. Дальнейший анализ исследования LIVES у пациентов, длительно принимавших питавастатин, продемонстрировал улучшение гликемического статуса у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и улучшение скорости клубочковой фильтрации у пациентов с хронической болезнью почек [10].

Проведенные клинические исследования показали высокую гиполипидемическую эффективность питавастатина в малых дозах, способность значимо повышать уровень ХС ЛВП и низкий риск лекарственных взаимодействий, наряду с благоприятным спектром переносимости. Кроме того, питавастатин доказал свою эффективность во вторичной профилактике ССО. Так, в крупномасштабном исследовании REAL-CAD питавастатин снижал относительный риск инфаркта миокарда на 43 % и смерти от всех причин на 19 % [20]. Эти качества делают препарат привлекательным для клинической практики и дают дополнительные возможности в терапии по снижению риска ССЗ и ССО. Питавастатин является хорошей альтернативой и новой возможностью лечения

у больных с гиперхолестеринемией и комбинированной ДЛП, особенно при низком уровне ХС ЛВП и при повышенном риске лекарственных взаимодействий в случае необходимости назначения многокомпонентного лечения.

Исследование ЛИДЕР дало уникальную возможность оценить эффективность, безопасность, переносимость, а также приверженность терапии препаратом питавастатин (Ливазо) в рутинной клинической практике в различных медицинских центрах по всей России. В ходе исследования было показано, что препарат эффективно снижает и длительно (до 6 месяцев) поддерживает уровень ХС ЛНП. Приверженность терапии и переносимость была хорошей, серьезных побочных явлений отмечено не было. Исследование продемонстрировало достижение целевых уровней ХС ЛНП при применении Ливазо у пациентов высокого и очень высокого риска ССО в 56 % и 18 % случаев, соответственно, что является хорошим результатом, если сопоставить наши данные с результатами ранних ис-

следований по оценке эффективности статинов в России в реальной клинической практике [21, 22]. По нашему мнению, результаты могли бы быть еще более впечатляющими, если бы практикующие врачи титровали дозу статина до достижения целевых значений ХС ЛНП. Исследование ЛИДЕР убедительно доказало, что оригинальный питавастатин (Ливазо) может безопасно использоваться в стартовой дозе 4 мг для быстрого достижения целевого уровня ХС ЛНП. У тех больных, где монотерапии статином недостаточно, возможно применение комбинированной гиполипидемической терапии.

Заключение

Высокий профиль эффективности и безопасности Ливазо позволяет использовать его в максимальной дозировке 4 мг у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в условиях реальной клинической практики.

Конфликт интересов

Исследование выполнено при поддержке ООО «Русфик». ■

Список литературы

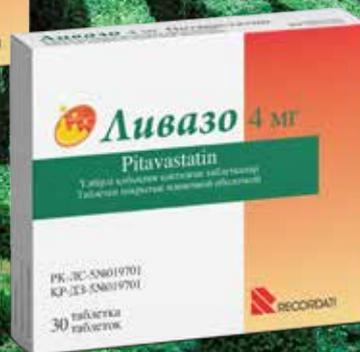
1. Yach D., Hawkes C., Gould C.L., Hofman K.J. The global burden of chronic diseases: overcoming impediments to prevention and control. *JAMA*. 2004; 291:2616-2622. doi: 10.1001/jama.291.21.2616.
2. Metelskaya V.A., Shalnova S.A., Deev A.D., Perova N.V., Gomyranova N.V., Litinskaya O.A., Evstifeeva S.E., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Grinshtein Yu.I., Duplyakov D.V., Efanov A.Yu., Zhernakova Yu.V., Il'in V.A., Libis R.A., Minakov A.V., Nevzorova V.A., Nedogoda S.V., Romanchuk S.A., Rotary O.P., Trubacheva I.A., Shlyakhto E.V., Boytsov S.A. An analysis of the prevalence of indicators characterizing the atherogenicity of the lipoprotein spectrum in residents of the Russian Federation (according to the ESSE-RF study). *Prophylactic medicine*. 2016; 19 (1): 15-23. Russian (Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Перова Н.В., Гомыранова Н.В., Литинская О.А., Евстифеева С.Е., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М., Гринштейн Ю.И., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В. Ильин В.А., Либис Р.А., Минаков А.В., Невзорова В.А., Недогода С.В., Романчук С.А., Ротарь О.П., Трубаева И.А., Шлякто Е.В., Бойцов С.А. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеинов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЭС-РФ). DOI:10.17116/profmed201619115-23.
3. Shalnova S.A., Conradi A.O., Karpov Y.A., Kontsevaya A.V., Deyev A.D., Kapustina A.V., Khudyakov M.B., Shlyakhto Ye.V., Boytsov S.A. Analysis of mortality from cardiovascular disease in 12 regions of the Russian Federation, participating in the study «Epidemiology of cardiovascular disease in different regions of Russia». *Russian Journal of Cardiology* 2012; 5:6-11. Russian. (Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А., Концевая А.В., Деев А.Д., Капустина А.В., Худяков М.Б., Шлякто Е.В., Бойцов С.А. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология Сердечно-сосудистые заболевания в разных регионах России». *Российский кардиологический журнал*, 2012, 5: 6-11). <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2012-5-6-11>.
4. Алексеева И.А., Колмакова Т.Е., Ежов М.В. Фиксированная комбинация «розувастатин + эзетимиб» – удобство, безопасность и эффективность. *Медицинский совет*. 2019; 16:21-26. doi: 10.21518/2079-701X-2019-16-21-26.
5. Catapano A.L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M.J., Drexel H., et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 2016; 37: 2999-3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
6. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Бажан С.С., Балахонова Т.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Бубнова М.Г., Воевода М.И., Галявич А.С., Горнякова Н.Б., Гуревич В.С., Драпкина О.М., Дупляков Д.В., Ерегин С.Я., Зубарева М.Ю., Карпов Р.С., Карпов Ю.А., Козиолова Н.А., Коновалов Г.А., Константинов В.О.,

- Космачева Е.Д., Мартынов А.И., Небиеридзе Д.В., Покровский С.Н., Рагино Ю.И., Скибицкий В.В., Смоленская О.Г., Чазова И.Е., Шальнова С.А., Шапошник И.И., Кухарчук В.В. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VI пересмотр, Москва, 2017 год. Атеросклероз и дислипидемии. 2017;(3):5-22. Режим доступа: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/noa.pdf>. Ezhov MV, Sergienko IV, Aronov DM, Arabidze GG, Akhmedzhanov NM, Bazhan SS, Balakhonova TV, Barbarash OL, Boytsov SA, Bubnova MG, Voevoda MI, Galyavich AS, Gornyakova NB, Gurevich VS, Drapkina OM, Duplyakov D.V., Yeregin S.Ya., Zubareva M.Yu., Karpov R.S., Karpov Yu.A., Koziolova N.A., Konovalov G.A., Konstantinov V.O., Kosmacheva E.D., Martynov A.I., Nebieridze D.V., Pokrovsky S.N., Ragino Yu.I., Skibitsky V.V., Smolenskaya O.G., Chazova I.E., Shalnova S.A., Shaposhnik I.I., Kukharchuk V.V. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Revision VI. Ateroskleroz i Dislipidemii = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2017;(3):5-22. (In Russ.) Available at: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/noa.pdf>.
7. Mach F, Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L., Chapman M.J., De Backer G.G., Delgado V., Ference B.A., et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41:111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
 8. Catapano A.L. Pitavastatin: a different pharmacological profile. *Clinical Lipidology*. 2012;7(3):3–9.
 9. Hoy S.M. Pitavastatin: A Review in Hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2017 ;17(2):157-168. doi: 10.1007/s40256-017-0213-8.
 10. Teramoto T. Pitavastatin: clinical effects from the LIVES Study. *Atheroscler Suppl*. 2011; 12:285–8. doi: 10.1016/S1567-5688(11)70888-1.
 11. Kotseva K., Wood D., De Bacquer D., De Backer G., Rydén L., Jennings C., Gyberg V., Amouyel P., Bruthans J., Castro Conde A., Cifková R., Deckers J.W., De Sutter J., Dilic M., Dolzhenko M., Erglis A., Fras Z., Gaita D., Gotcheva N., Goudevenos J., Heuschmann P., Laucovic A., Lehto S., Lovic D., Miličić D., Moore D., Nicolaides E., Oganov R., Pajak A., Pogossova N., Reiner Z., Stagno M., Störk S., Tokgözoğlu L., Vulic D. 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;23(6):636–648. doi: 10.1177/2047487315569401.
 12. De Backer G., Jankowski P., Kotseva K., Mirrakhimov E., Reiner Ž., Rydén L., Tokgöz oğlu L., Wood D., De Bacquer D. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019; 285:135–146. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014.
 13. Chapman M.J., Ginsberg H.N., Amarengo P., Andreotti F., Boren J., Catapano A.L., Descamps O.S., Fisher E., Kovanen P.T., Kuivenhoven J.A., Lesnik P., Masana L., Nordestgaard B.G., Ray K.K., Reiner Z., Taskinen M.R., Tokgozogl L., TybjaergHansen A., Watts G.F.: Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011, 32:1345-1361.
 14. Kontush A., Chapman M.J.: Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. *Pharmacol Rev* 2006, 58:342-374.
 15. Saito Y., Yamada N., Teramoto T., Itakura H., Hata Y., Nakaya N., et al. Clinical efficacy of pitavastatin, a new 3- hydroxy3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, in patients with hyperlipidemia. Dose-finding study using the double blind, three-group parallel comparison. *Arzneimittelforschung* 2002; 52:251–255.
 16. Stender S., Budinski D., Hounslow N. Pitavastatin demonstrates long-term efficacy, safety and tolerability in elderly patients with primary hypercholesterolaemia or combined (mixed) dyslipidaemia. *Eur. J. Prev. Cardiol* 2013; 20:29–39. doi: 10.1177/2047487312437326.
 17. Weng T-C, Kao Yang Y-H, Lin S-J, Tai S-H. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins 2010;35(2):139-51. doi: 10.1111/j.1365-2710.2009.01085. x.
 18. Chan P, Shao L, Tomlinson B, Zhang Y, Liu Z An evaluation of pitavastatin for the treatment of hypercholesterolemia, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2019;20:103-113, DOI: 10.1080/14656566.2018.1544243.
 19. Yokote K., Shimano H., Urashima M., Teramoto T. Efficacy and safety of pitavastatin in Japanese patients with hypercholesterolemia: LIVES study and subanalysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2011;9(5): 555–62. [https://doi.org/10.1016/S1567-5688\(11\)70888-1](https://doi.org/10.1016/S1567-5688(11)70888-1)
 20. Taguchi I., Iimuro S., Iwata H. Et al. High-Dose Versus Low-Dose Pitavastatin in Japanese Patients with Stable Coronary Artery Disease (REAL-CAD): a randomized superiority trial. *Circulation*. 2018; 137:1997–2009. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032615.
 21. Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., Выгодин В.А., Шураев А.Ю., Ткачева О.Н., Лишута А.С. Гиполипидемическая терапия в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(2):147-153. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-147-153>. Akhmedzhanov N.M., Nebieridze D.V., Safaryan A.S., Vygodin V.A., Shuraev A.Yu., Tkacheva A.N., Lishuta A.S. Lipid-lowering therapy in outpatient practice (according to the ARGO-2 study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(2):147-153. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-2-147-153>
 22. Ежов М.В., Близнюк С.А., Алексева И.А., Выгодин В.А. Распространенность гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование АЙСБЕРГ – диагностирование пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза. Атеросклероз и дислипидемии, 2017; 4:5-18. Ezhov M.V., Bliznyuk S.A., Alekseeva I.A., Vygodin V.A. The prevalence of hypercholesterolemia and the use of statins in outpatient practice in the Russian Federation. ICEBERG study – diagnostics of patients with hypercholesterolemia in outpatient practice at an early stage in order to improve the cardiovascular prognosis. *Ateroskleroz i Dislipidemii = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2017;(4):5-18. (In Russ.)



ЛИВАЗО

ПИТАВАСТАТИН



ЛИВАЗО

ЛИВАЗО

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- первичная гиперхолестеринемия (для снижения повышенного содержания холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, включая гетерозиготную наследственную гиперхолестеринемия)
- комбинированная (смешанная) дислипидемия (при неэффективности диетотерапии и других немедикаментозных мер).



ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ
С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА

Ливазо

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Питавастатин

СОСТАВ

Одна таблетка содержит:

питавастатин кальция 1.045 мг эквивалентно питавастатину 1.0 мг

питавастатин кальция 2.090 мг эквивалентно питавастатину 2.0 мг

питавастатин кальция 4.180 мг эквивалентно питавастатину 4.0 мг

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Для перорального приема. Таблетку не следует разжевывать. Ливазо можно принимать в любое время суток, независимо от приема пищи. Желательно, чтобы пациент принимал таблетку в одно и то же время ежедневно. Терапия статинами, как правило, является более эффективной вечером в связи с циркадным ритмом липидного обмена. Пациенты должны находиться на диете со сниженным содержанием холестерина до начала лечения. Важно, чтобы пациенты продолжали соблюдать диету во время лечения. Обычная начальная доза составляет 1 мг 1 раз в сутки. Коррекцию дозы необходимо проводить с интервалом в 4 недели или более. Дозы следует подбирать индивидуально согласно уровню ЛПНП-Х, схеме терапии и состоянию пациента. Для большинства пациентов оптимальным является доза 2 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 4 мг.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Часто:

- головная боль
- запор, диарея, расстройство пищеварения, тошнота
- миалгия, боль в суставах

Нечасто:

- анемия
- анорексия
- бессонница
- головокружение, притупление вкусовых ощущений, сонливость
- звон в ушах
- боль в животе, сухость во рту, рвота
- повышение трансаминаз (аспартат-аминотрансфераза, аланиновая аминотрансфераза)
- кожный зуд, сыпь
- мышечные спазмы
- поллакиурия, астения, недомогание, слабость
- периферические отеки

Редко:

- снижение остроты зрения
- синдром жжения рта, острый панкреатит
- холестатическая желтуха, нарушение функции печени, нарушение со стороны печени
- миопатия, рабдомиолиз
- крапивница, эритема

Следующие побочные эффекты были выявлены при применении некоторых статинов:

- нарушение сна, включая кошмары
- потеря памяти
- сексуальная дисфункция
- депрессия
- единичные случаи интерстициального заболевания легких, особенно при длительной терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата и другим статинам
- активные заболевания печени, устойчивое повышение трансаминазы сыворотки неизвестной этиологии (в 3 раза превышающие верхнюю границу нормы)
- миопатия
- одновременный прием циклоспорина
- беременность и период лактации
- женщины детородного возраста, не принимающие соответствующие контрацептивные средства
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- наследственный синдром непереносимости галактозы, синдром мальабсорбции

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Циклоспорин: Ливазо противопоказан пациентам, получающим лечение циклоспорином.

Эритромицин: Рекомендуется приостановить применение Ливазо на время лечения эритромицином или другими макролидными антибиотиками.

Гемфиброзил и другие фибраты: Ливазо следует принимать с осторожностью одновременно с фибратами.

Ниацин: монотерапия ниацином ассоциировалась с развитием миопатии и рабдомиолизом. Следует с осторожностью назначать Ливазо одновременно с ниацином.

Фузидовая кислота: Рекомендуется приостановить применение Ливазо на время лечения фузидовой кислотой.

Рифампицин: одновременное применение Ливазо приводило к увеличению AUC питавастатина в 1.3 раза вследствие снижения всасывания в печени. (концентрация AUC уменьшается на 20 %).

Ингибиторы протеаз: одновременное применение Ливазо может привести к незначительным изменениям в AUC питавастатина.

Атазанавир является ингибитором OATP1B1 и глюкуроилтрансфераз печени UGT1A3 и UGT2B7 (отвечают за метаболизм питавастатина). Одновременный прием атазанавира и Ливазо приводило к увеличению AUC питавастатина в 1.3 раза, но не влияло на концентрацию атазанавира (увеличение AUC в 1.1 раза).

Эзетимиб Одновременное применение с питавастатином не влияет на уровень концентрации эзетимиба или его метаболита глюкуронида в плазме крови, а эзетимиб не влияет на концентрацию питавастатина в плазме крови.

Ингибиторы CYP3A4: исследования лекарственного взаимодействия с итраконазолом и соком грейпфрута, известными ингибиторами CYP3A4, не оказали клинически значимого эффекта на концентрацию питавастатина в плазме крови.

Дигоксин, не взаимодействует с питавастатином.

Варфарин: равновесные фармакокинетические и фармакодинамические свойства (INR и PT) варфарина у здоровых добровольцев не зависели от одновременного применения Ливазо в дозе 4 мг/сут. Однако, как и в случае применения других статинов, у пациентов, принимающих варфарин, необходимо контролировать протромбиновое время или международное нормализованное соотношение при включении препарата Ливазо в схему терапии.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Влияние на мышцы

Наряду с другими ингибиторами ГМГКоА-редуктазы (статины) вызывает развитие миалгии, миопатии, реже рабдомиолиза. Пациентов необходимо предупредить о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при появлении каких-либо симптомов в мышцах. При появлении у пациентов мышечных болей или мышечной слабости, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой, требуется определение уровня креатинкиназы.

Креатинкиназу не следует измерять после физических нагрузок или при наличии каких-либо других возможных причин увеличения креатинкиназы, которые могут ввести в замешательство при интерпретации результатов. После выявления повышенной концентрации креатинкиназы (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы) в течение 5-7 дней требуется провести контрольный анализ и при необходимости прекратить прием препарата.

До лечения

Ливазо назначают с осторожностью пациентам с предрасполагающими факторами риска развития рабдомиолиза. В следующих случаях требуется измерение уровня креатинкиназы для установления стандартных исходных данных:

- почечная недостаточность
- пониженная функция щитовидной железы
- личный или семейный анамнез наследственных мышечных нарушений
- предыдущий случай мышечной токсичности от фибратов или других статинов
- заболевание печени в анамнезе или злоупотребление алкоголем
- пожилые пациенты (старше 70 лет) с другими предрасполагающими факторами риска рабдомиолиза.

В процессе лечения

При возникновении тяжелых мышечных симптомов следует прекратить терапию, даже если уровень креатинкиназы меньше чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы. Если симптомы прекращаются, а уровень креатинкиназы возвращается в норму, то можно возобновить прием Ливазо в дозе 1 мг/сут и при тщательном контроле.

Влияние на печень

Ливазо следует применять с осторожностью у пациентов с заболеванием печени в анамнезе или у пациентов, злоупотребляющих алкоголем. До начала лечения препаратом Ливазо и периодически во время всего курса терапии необходимо контролировать показатели функции печени. Лечение необходимо прекратить пациентам со стойким повышением плазменных трансаминаз (АЛТ и АСТ) более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы.

Влияние на почки

Ливазо необходимо с осторожностью назначать пациентам с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени. Повышение дозы нужно проводить только при тщательном мониторинге функции почек после постепенного титрования дозы. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью не рекомендуется применять дозу 4 мг.

Интерстициальное заболевание легких

Сообщалось об интерстициальных заболеваниях легких во время применения некоторых статинов, особенно при длительной терапии. Выраженные признаки могут включать одышку, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния здоровья (усталость, потеря массы тела и лихорадка). В случае подозрения на развитие интерстициального заболевания легких у пациента терапию статинами необходимо прекратить.

Особенности влияния на способность управлять транспортным средством и потенциально опасными механизмами

Нет данных относительно влияния на способность к вождению транспортного средства и управлению движущимися механизмами

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту

РК-ЛС-5 №019699 от 19.11.2018 до 19.11.2023

РК-ЛС-5 №019700 от 16.11.2018 до 19.11.2023

РК-ЛС-5 №019701 от 19.11.2018 до 19.11.2023

Разрешение №2922 от 27.02.2020

Наименование, адрес и контактные данные организации, принимающей претензии от потребителей по качеству лекарственных средств, на территории РК:

Представительство ТОО «FIC MEDICAL» (ФИК МЕДИКАЛЬ)

в Республике Казахстан, ул. Толе би 69, офис 33, 050000, Алматы, Казахстан

тел.: +7 (727) 272 93 08

факс: +7 (727) 272 90 25

e-mail: fic_kz@ficmedical.kz

САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ

Дефицит магния – недооцененный фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также других хронических патологий

О.О. Мартышин

Дефицит магния в организме человека является довольно распространенным явлением. В связи с этим ученые Соединенных Штатов Америки провели обзор ранее опубликованных исследований, в рамках которого изучили распространенность этого состояния, причины, последствия и взаимосвязь дефицита магния с развитием различных хронических заболеваний. Результаты этой работы опубликованы 13 января 2017 г. в разделе «Open Heart» Британского медицинского журнала «The BMJ».

Прежде всего стоит отметить, что уровень магния в сыворотке крови не всегда отображает количество внутриклеточного микроэлемента, которое составляет более 99 % общего количества магния в организме человека, поэтому большинство случаев дефицита магния в обычных клинических ситуациях не диагностируют. Кроме того, из-за хронических заболеваний, приема лекарственных средств, снижения содержания магния в продовольственных товарах, употребления очищенных и обработанных пищевых продуктов подавляющее большинство людей в современных условиях подвержены риску развития дефицита магния.

Некоторым людям необходим дополнительный прием препаратов магния, чтобы предотвратить субоптимальный дефицит этого микроэлемента, особенно в профилактических целях в отношении развития некоторых хронических заболеваний, так как даже субклинический дефицит магния повышает риск возникновения многих заболеваний сердечно-сосудистой системы. Отмечается, что более 50 % пациентов, госпитализированных по поводу одного из следующих патологических состояний, скорее всего, имеют

дефицит магния в организме: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная патология, заболевания желудочно-кишечного тракта и алкоголизм.

Указывается, что у 80 % пациентов, принимающих некоторые мочегонные препараты (в основном петлевые и тиазидные диуретики), выявляют дефицит магния в организме, несмотря на нормальный или даже повышенный уровень этого микроэлемента в сыворотке крови. Известно, что дефицит витамина B6, а также избыток кальция и витамина D могут привести к дефициту магния. Также имеются данные об ассоциациях дефицита магния с повышенными физическими нагрузками, а также метаболическим синдромом, сахарным диабетом, депрессией, галлюцинациями и другими заболеваниями эндокринологического и психоневрологического профиля.

Магний оказывает прямое влияние на релаксационную способность клеток гладких мышц сосудов и участвует в регуляции других микроэлементов, воздействующих на уровень артериального давления, таких как натрий, калий и кальций, в результате чего он как непосредственно, так и опосредованно может играть

важную роль в развитии артериальной гипертензии. Также дефицит магния может predispose к усиленной реакции на применение сосудосуживающих средств, таких как ангиотензин II и катехоламины.

Низкий уровень магния может приводить к развитию эндотелиальной дисфункции, потенциально повышая риск возникновения тромбоза и атеросклероза. Гипомагниемия может нарушать высвобождение оксида азота из эндотелия коронарных сосудов, в то время как прием препаратов магния может улучшить эндотелийзависимую вазодилатацию у пациентов с ишемической болезнью сердца. Поскольку оксид азота является одновременно сосудорасширяющим агентом и ингибитором агрегации тромбоцитов, это делает применение препаратов магния перспективным видом фармакотерапии при лечении пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. Более того, прием препаратов магния может способствовать высвобождению простаглицлина из сосудистой стенки.

Указывается, что дефицит магния может приводить к повышенной кальцификации и прогрессированию фиброза в

различных органах, а также негативно модифицировать липидный профиль. Более того, ранее уже было доказано, что клинически дефицит магния может проявляться развитием нарушений сердечного ритма и судорогами, а на основании результатов многочисленных исследований клиницистам рекомендуют рассматривать необходимость дополнительного внутривенного введения препаратов магния пациентам, у которых не достигается необходимый ответ на традиционную антиаритмическую терапию при развитии рецидивирующей желудочковой тахикардии/фибрилляции на фоне острого инфаркта миокарда, идиопатической дилатационной кардиомиопатии или застойной сердечной недостаточности.

Ученые отмечают, что дополнительный прием препаратов магния может быть эффективным при лечении пациентов с рефрактерной желудочковой тахикардией, фибрилляцией желудочков, мультифокальной предсердной тахикардией, фибрилляцией предсердий и суправентрикулярной тахикардией, пролапсом митрального клапана I степени, регургитацией, суправентрикулярной или желудочковой экстрасистолией, а также пароксизмальной суправентрикулярной тахикардией.

Аутопсийные исследования демонстрируют низкое содержа-

ние магния как в некротизированных, так и в не затронутых инфарктом участках миокарда у умерших по причине острого инфаркта миокарда, а результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о повышении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в регионах с низким содержанием магния в питьевой воде.

Как известно, магний необходим для образования и активации аденозинтрифосфата и является неотъемлемой частью формирования сократительной способности сердечной мышцы и реакций окислительного фосфорилирования в митохондриях кардиомиоцитов. В одном из изученных исследований указывают, что внутривенное введение сульфата магния сразу после завершения тромболитической терапии значительно снизило смертность от всех причин, а также частоту развития последующих желудочковых аритмий и повторного инфаркта миокарда.

Показано, что дополнительный прием препаратов магния ингибирует тромбообразование у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца на 35 %, и этот эффект является аддитивным по отношению к ацетилсалициловой кислоте и не зависит от агрегации тромбоцитов. Все это указывает на то, что магний является антитромботическим и

антиагрегантным агентом и что дефицит магния может обуславливать тромботические процессы.

В заключение исследователи пришли к выводам, что субклинический дефицит магния является довольно распространенной и явно недооцененной проблемой во всем мире. Важно отметить, что субклинический дефицит магния не проявляется в виде клинически выраженной симптоматики и, следовательно, не так легко распознается клиницистом. Несмотря на этот факт, субклинический дефицит магния, вероятно, приводит к развитию артериальной гипертензии, нарушений сердечного ритма, повышенной кальцификации стенок артериальных сосудов, атеросклероза, сердечной недостаточности и повышенному риску тромбоза.

Это говорит о том, что субклинический дефицит магния является одним из основных, но недооцененным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с этим авторы считают необходимым приложить еще больше усилий в области общественного здравоохранения для информирования как пациентов, так и практикующих врачей о распространенности, вреде и необходимости своевременного выявления субклинического дефицита магния. ■

Клинический случай: опыт применения Эспиро у пациента с кардиологическими жалобами после перенесенной коронавирусной инфекции



А.С. Клименко, Н.О. Данилина
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

11 марта 2020 года ВОЗ объявила пандемию новой коронавирусной инфекции, и по сей день ежедневно регистрируется рост заболеваемости. Коронавирус уже сильно изменил нашу жизнь. У пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией COVID-19 часто возникают сердечно-сосудистые осложнения во время острого периода или уже после клинического выздоровления.

Госпитализированные пациенты с повышенным уровнем тропонина уже на стадии первичного обследования имеют достаточно неблагоприятный прогноз [1]. Причиной поражения миокарда может быть не только ишемия вследствие тромботической коронарной обструкции, большое значение имеет и имеющаяся хроническая сердечная недостаточность, легочная эмболия, тахикардия и сепсис. Наряду с повышением уровня биомаркеров сердечного повреждения, у 70 % госпитализированных пациентов на повторном эхокардиографическом исследовании (это характерно и для пациентов, у которых не было замечено патологии сердца при первичном эхокардиографическом исследовании) отмечается дисфункция миокарда [2].

Все эти особенности характерны и для вируса COVID-19, который проявляется преимущественно поражением легких, но, как можно судить по ряду клинических наблюдений, в равной степени поражает и сердечно-сосудистую систему. На сегодняшний день существует только несколько публикаций, свидетельствующих о пер-

вичных проявлениях COVID-19 в виде миокардита. Установить связь коронавируса с инфильтрацией мононуклеарными клетками или индукцией экспрессии цитокинов для пациентов без клинически выраженного миокардита до конца не представляется возможным.

Исследователи в Германии представили результаты двух наблюдений, продемонстрировавших, что COVID-19 вовлекает в патологический процесс и сердце, нанося ущерб сердечной ткани, создавая угрозу долгосрочных последствий даже после клинического выздоровления пациентов, включая тех, кто перенес коронавирус в очень легкой форме.

Puntmann и соавторы представили результаты сравнительного анализа МРТ органов грудной клетки (с прицельным вниманием на сердце) 100 человек, клинически выздоровевших от COVID-19, и 100 человек того же возраста, питания и физической нагрузки, но не болевших коронавирусом [3].

Более чем через два месяца после наступления клинического выздоровления у инфицированных пациентов вероятность появления сердечных патологий была выше,

чем у контрольной группы. У 78 пациентов были выявлены структурные изменения сердца, у 76 в крови было зафиксировано повышение уровня биомаркеров, свидетельствующих о повреждении сердечной ткани (данные биомаркеры более характерны для инфаркта миокарда), и у 60 пациентов были признаки воспаления [4].

Исследователи склоняются к мысли о том, что у многих пациентов, перенесших COVID-19, коронавирус может стать отправной точкой для развития сердечной недостаточности. Данным недостаточно и необходимо проведение проспективных рандомизированных клинических исследований. Кардиологи всего мира обеспокоены, что кардиологические последствия COVID-19 могут быть не временным, а постоянным состоянием у переболевших пациентов. [5]

Еще с начала пандемии было отмечено, что люди с сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца или сердечная недостаточность, подвергаются более высокому риску заражения и более высокому риску неблагоприятного исхода. Связь

между COVID-19 и риском возникновения тромбозов стала обсуждаться несколько позже, когда одновременно с коронавирусом у пациентов в зоне сердечно-сосудистого риска начали манифестировать инсульты, тромбоэмболия легочной артерии и сердечные приступы. Проблемы с сердцем у выздоравливающих пациентов могут принадлежать к типу затяжных симптомов [6].

В настоящее время растет выявляемость признаков и симптомов вовлечения в патологический процесс сердца даже у молодых и относительно здоровых пациентов, заболевших новой коронавирусной инфекцией. Возможно это означает, что у большинства пациентов, даже если течение COVID-19 никак не проявляет себя классическими кардиологическими симптомами, такими как стенокардия, боль в груди, одышка, тахикардия и слабость, заболевание новой коронавирусной инфекцией нужно принимать как дебют возможных сердечно-сосудистых проявлений и своевременно начинать реализацию адекватных терапевтических и профилактических стратегий с целью предотвращения развития поражения сердца.

До настоящего времени нет общепринятых алгоритмов ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией, тем более нет таких алгоритмов с целью профилактики кардиологических осложнений новой коронавирусной инфекции. Анализ литературы выявил интересные данные о течении вирусных инфекций. Вирусные инфекции всегда ассоциированы с иммуновоспалительным повреждением, при котором значимо возрастает уровень оксидативного стресса, который в свою очередь оказывает негативное влияние на функционирование множества органов. Описываемый антиоксидантный эффект мелатонина делает его потенциально действенным препаратом для уменьшения выраженности симптомов вирусных инфекций. Однако следует особо подчеркнуть, что сам мелатонин не в состоянии

обусловить ни элиминацию вируса, ни уменьшение его репликации или транскрипции. Добавление мелатонина может улучшать выживаемость пациентов, что в свою очередь дает дополнительный шанс иммунной системе пациентов для восстановления и элиминации вируса. В исследовании продемонстрировано, что аналогичные эффекты отмечены у антагониста минералокортикоидных рецепторов эплеренона, который обладает сходными противовоспалительными эффектами, как и у мелатонина [7, 8]. Учитывая вышеизложенное, мы начали реализацию пилотного исследования для оценки влияния эплеренона на течение кардиологических проявлений у пациентов, заболевших новой коронавирусной инфекцией. Поскольку применение данного препарата было офф-лейбл, все участники подписывали добровольное информированное согласие. В исследование на настоящий момент включено 15 пациентов без известного анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний и 8 пациентов с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями. В качестве яркого примера приводим клиническое наблюдение одного из пациентов.

Пациентка 35 лет без известных факторов риска, без установленных сердечно-сосудистых заболеваний, с диагнозом пневмония, вызванной новой коронавирусной инфекцией. Во время болезни, помимо стандартного регламентированного обследования, пациентке выполня-

лось ЭКГ и эхокардиографическое исследование, при этом не было выявлено отклонений. Течение пневмонии было неосложненное, период наблюдения составил 28 дней. Через 7 дней после окончания периода наблюдения в связи с коронавирусной инфекцией пациентка обратилась повторно с жалобами на одышку, снижение переносимости физической нагрузки. Повторное обследование не выявило рецидива коронавирусной инфекции или признаков любого другого воспалительного процесса. На ЭКГ при обращении: ритм синусовый, ЧСС 50-64/мин, горизонтальное положение электрической оси сердца, PQ = 0,18 с, QRS = 0,08 с, QT = 0,42 с. В сравнении с ЭКГ, снятой во время пневмонии, была зарегистрирована отрицательная динамика в виде отрицательных зубцов Т в отведениях V₁-V₄. По результатам эхокардиографического исследования: полости сердца не расширены, сократительная способность левого желудочка удовлетворительная, ФВ по Симпсону 56 %, зон нарушения локальной сократимости не визуализировалось, незначительная митральная регургитация, незначительная трикуспидальная регургитация. Глобальная продольная деформация миокарда -17,6 %, при этом выявлено снижение стрейна до -13-14 % в базальном и среднем передне-перегородочном сегментах, до -14 % в базальном и среднем передне-боковом сегментах (рис. 1).

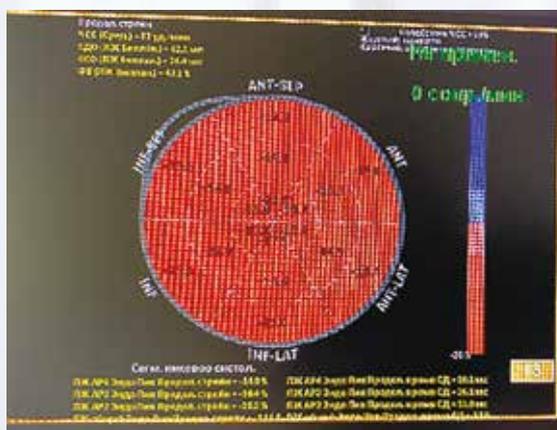


Рисунок 1. Оценка глобальной продольной деформации миокарда при ухудшении состояния

Учитывая отсутствие значимой органической патологии со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, отсутствие признаков общевоспалительного синдрома, лабораторно-воспалительного синдрома, пациентке решено было назначить Эспиро в дозе 12,5 мг ежедневно в течение 1 месяца. Доза Эспиро была выбрана с учетом отсутствия установленных сердечно-сосудистых заболеваний у пациентки, как половинная от рекомендованной в качестве стартовой для пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью. На фоне проводимой терапии через 28 дней была отмечена выраженная положительная динамика в виде регресса всех жалоб со стороны пациентки, при этом на ЭКГ отмечена незначительная положительная динамика в виде уменьшения глубины отрицательных зубцов Т в отведениях V1-V4, на эхокардиографии отмечена выраженная положительная динамика в виде улучшения параметров глобальной продольной

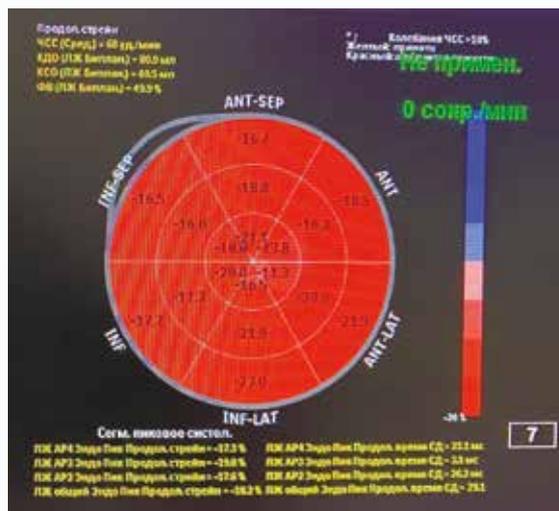


Рисунок 2. Динамика глобальной продольной деформации миокарда на фоне терапии

деформации миокарда $-17,9\% \rightarrow -18,2\%$, улучшения в базальном и среднем передне-перегородочном сегментах $-13-14\% \rightarrow 16,0-16,5\%$, в базальном и среднем передне-боковом сегментах $-14\% \rightarrow -20\%$ (рис. 2). Нежелательные явления в ходе наблюдения не были зарегистрированы.

Полученные данные позволяют думать о положительном эффек-

те терапии Эспиро у пациентов с кардиологическими проявлениями после перенесенной коронавирусной инфекции. Данный аспект и влияние терапии антагонистом минералокортикоидных рецепторов эплеренона требуют дальнейшего изучения и подтверждения эффективности и безопасности в ходе тщательно спланированного клинического исследования. ■

Список литературы:

1. How Does COVID-19 Affect the Heart? - Cardiac/ Heart Health, COVID-19, Featured, Health Topics (2020, August 13). Retrieved September 29, 2020, from <https://www.hackensackmeridianhealth.org/HealthU/2020/08/13/how-does-covid-19-affect-the-heart/>
2. Szekely Y, Lichter Y, Taieb P et al. The spectrum of cardiac manifestations in coronavirus disease 2019 (covid-19): a systematic echocardiographic study. *Circulation*. Published online May 29, 2020, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971
3. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. Published online July 27, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.3557
4. World Heart Day 2020: Cardiovascular Complications of (n.d.). Retrieved September 29, 2020, from <https://www.steadyhealth.com/articles/world-heart-day-2020-cardiovascular-complications-of-covid-19-in-physically-active-individuals-and-professional-athletes>
5. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(7):618-625.
6. Cooney E. Giving blood thinners to severely ill Covid-19 patients is gaining ground. Retrieved September 29, 2020, from <https://www.statnews.com/2020/05/06/giving-blood-thinners-to-severely-ill-covid19-patients-gaining-ground>.
7. Jie Xiao, Miho Shimada, Wenling Liu et al. Anti-inflammatory effects of eplerenone on viral myocarditis. Published online <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfp023>
8. Yadi Zhou, Yuan Hou, Jiayu Shen et al. Network-based drug repurposing for novel coronavirus 2019-nCoV/SARS-CoV-2. *Cell Discovery*, 2020, volume 6, article number: 14.

Министерство здравоохранения РК
ОО «Казахстанский альянс медицинских организаций»
ОО «Медицинское объединение профессионального роста»
АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования»
Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова
Ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК
Ассоциация международных фармацевтических производителей в РК

19 ноября
2020

онлайн

II Международный Евразийский Конгресс «Метаболический синдром: взгляд гастроэнтеролога, кардиолога и эндокринолога»

Приглашаем принять участие во II Международном Евразийском Конгрессе «Метаболический синдром: взгляд гастроэнтеролога, кардиолога и эндокринолога», который будет проходить на территории Республики Казахстан в онлайн-режиме 19 ноября 2020 года с 14:00 до 18:00.

Страница Конгресса: <https://met.sindrom.webwebinar.online/>

Регистрация открыта с 10.10 по 19.11.2020 г.

Участие – БЕСПЛАТНО!

Научные партнеры:



Информационная поддержка

Человек и Лекарство –
Казахстан
chil.kz

Технический организатор



+7(727) 327 72 45, +7 (775) 820 41 44

laura.abayeva@mail.ru

[chelovekilekarstvokz](https://chelovekilekarstvokz.kz)

doi: 10.17116/terarkh2016881183-90

Оценка фармакоэкономической эффективности препарата престанс при лечении больных артериальной гипертонией на основе результатов программы Потенциал

И.Н. Дьяков¹, М.Г. Глезер²¹ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия;²ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Москва, Россия

Цель исследования. Фармакоэкономическая оценка применения фиксированной комбинации периндоприл + амлодипин при лечении больных артериальной гипертонией (АГ).

Материалы и методы. Фармакоэкономическое исследование проведено на основании данных отечественной постмаркетинговой наблюдательной открытой программы ПОТЕНЦИАЛ. Включает оценку прямых и непрямых затрат, связанных с добавлением фиксированной комбинации периндоприл + амлодипин к обычной терапии АГ у пациентов, не достигших адекватного контроля артериального давления (АД). Используются методы оценки разницы затрат, определение показателя затраты–эффективность, оценки влияния на бюджет.

Результаты. Добавление к обычной терапии АГ препарата престанс позволяет снизить суммарные затраты в 5,2–5,8 раза, прямые затраты, необходимые для достижения 1 % пациентов адекватного контроля АД, – в 20,5–42,1 раза, и прямые затраты на улучшение состояния пациента на 1 балл по визуальной аналоговой шкале – в 1,03–2,11 раза. При 5-летнем исследовании применение препарата престанс может снизить затраты на терапию АД и сопутствующих инсультов в 1,39–1,46 раза. **Заключение.** За счет высокой эффективности препарат престанс (амлодипин + периндоприл) является фармакоэкономически предпочтительной альтернативой применения только обычной терапии АГ даже в случае применения наименее затратных дженериков, как в краткосрочной, так и в среднесрочной перспективе.

Ключевые слова: периндоприл А, амлодипин, комбинированная терапия, артериальная гипертония, фармакоэкономическое исследование, затраты–эффективность, влияние на бюджет.

I.N. Dyakov¹, M.G. Glezer²¹I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia;²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Evaluation of the pharmacoeconomic efficacy of prestance in the treatment of hypertensive patients on the basis of the results of the Potential program

Aim. To pharmacoeconomically estimate the use of a fixed-dose combination of perindopril and amlodipine in the treatment of hypertensive patients.

Materials and methods. A pharmacoeconomic study was conducted on the basis of the Russian postmarketing observational open program POTENTIAL, which included the estimation of direct and indirect costs associated with the addition of a fixed-dose combination of perindopril and amlodipine to conventional therapy for hypertension in patients who had not achieved adequate blood pressure (BP) control. Cost-difference, cost-effectiveness, and budget-impact analyses were carried out.

Results. The addition of prestance to conventional therapy for hypertension can reduce total costs by 5.-5.8 times, direct costs required to achieve 1 % of patients with adequate BP control by 20.5-42.1 times, and direct costs to improve a patient's status by one visual analogue scale score by 1.03-2.11 times. Within a 5-year horizon, the administration of prestance can decrease the cost of therapy for high BP and related strokes by 1.39-1.46 times.

Conclusion. Due its high efficacy, prestance (amlodipine + perindopril) is a pharmacoeconomically preferred alternative only to the conventional therapy for hypertension even if the least costly generics are used, in both the short and medium term.

Keywords: perindopril A, amlodipine, combined therapy, hypertension, pharmacoeconomic study, cost-effectiveness, budget impact.

АГ – артериальная гипертония
АГП – антигипертензивные препараты

АД – артериальное давление
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ДАД – диастолическое АД

САД – систолическое АД

СМП – скорая медицинская помощь

Артериальная гипертония (АГ) – одно из наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, которое служит одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в частности инсультов, инфарктов и сердечной недостаточности. В связи с этим для снижения риска развития таких осложнений требуется адекватная эффективная терапия АГ [1, 2]. Чаще всего для снижения артериального давления (АД) до целевых уровней требуется применение нескольких антигипертензивных препаратов (АГП).

В то же время зачастую добиться снижения АД до целевого уровня при использовании стандартной фармакотерапии не удается, причем это может быть обусловлено причинами, которые носят субъективный характер. Одна из таких причин – недостаточно широкое применение комбинированных лекарственных средств. Так, при монотерапии или терапии с применением свободных комбинаций антигипертензивных препаратов степень соблюдения схемы назначенной терапии снижается на 25 % по сравнению с таковой при лечении комбинированными лекарственными средствами [3].

Результаты исследований показывают, что использование фиксированных комбинаций приводит к значительному дополнительному снижению АД и увеличивает число пациентов, достигающих целевых уровней АД. Это также подтверждено в программе ПОТЕНЦИАЛ, в ходе которой проводилась оценка эффективности перевода больных

АГ, плохо отвечающих на стандартную терапию, на применение фиксированной комбинации периндоприла А и амлодипина (престанс, «Сервье») с ранее неэффективной терапии с использованием свободных комбинаций АГП. В программе ПОТЕНЦИАЛ продемонстрирована целесообразность более широкого использования комбинированного АГП престанс не только в качестве начальной терапии, но и у пациентов с недостаточно эффективной предшествующей обычной терапией. Это особенно актуально для лиц с высоким риском развития осложнений [4].

Однако в современных экономических условиях помимо эффективности лечения важными факторами, влияющими на выбор терапии, являются стоимость лечения и влияние его на бюджет в среднесрочной перспективе. Провести комплексную оценку эффективности терапии с учетом требующихся затрат позволяет фармакоэкономическое исследование, которое дает возможность сопоставить затраты на терапию с ее эффективностью, а также оценить нагрузку на бюджет в будущем при использовании анализируемого подхода.

Цель настоящей работы – фармакоэкономическая оценка применения фиксированных комбинаций лекарственных средств периндоприл + амлодипин (престанс) при лечении больных АГ.

Таблица 1. Структура стандартной терапии по данным программы ПОТЕНЦИАЛ

Группа пациентов	Число пациентов, получавших терапию
Ингибиторы АПФ	896
Диуретики	786
β-Адреноблокаторы	601
Антагонисты кальция	417
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	359
Агонисты II-имидазолиновых рецепторов	41
Другие АГП	4

Примечание. АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

Материалы и методы

В качестве основы для проведения исследования взяты результаты крупной отечественной постмаркетинговой наблюдательной открытой программы ПОТЕНЦИАЛ, цель которой состояла в оценке в условиях клинической практики эффективности и безопасности терапии, основанной на фиксированной комбинации препаратов периндоприл А + амлодипин (престанс, «Сервье») у больных АГ, не достигших контроля с помощью свободных комбинаций АГП.

Краткая характеристика программы ПОТЕНЦИАЛ. В данное наблюдение включен 1351 пациент (527 мужчин – 39 % и 824 женщины – 61 %), окончили программу 1298. Средний возраст пациентов составил $59,4 \pm 11,1$ года, причем 51 % из них экономически активны и работали.

Согласно данным программы ПОТЕНЦИАЛ до перехода на препарат престанс пациенты получали терапию свободными комбинациями АГП, которая не позволяла добиться адекватного контроля АД. Состав стандартной терапии в программе ПОТЕНЦИАЛ приведен в табл. 1.

Длительность терапии препаратом престанс в программе ПОТЕНЦИАЛ составляла 3 мес. За это время пациенты совершили 5 визитов к врачу. Режим применения препарата престанс приведен в табл. 2.

Таблица 2. Режим назначения разных дозировок препарата престанс

Параметр	Число, пациентов, получивших препарат по визитам			
	В1	В2	В3	В4
Номер визита				
Длительность периода до следующего визита, сут	14	14	28	28
Дозировки периндоприл А/амлодипин, мг				
10/10	249	302	312	310
10/5	426	479	476	466
5/10	89	87	80	83
5/5	534	430	430	439
5/2,5	1	1	0	2
2,5/2,5	0	2	3	4
20/10	0	0	1	0

Таблица 3. АД у пациентов, получавших престанс, на разных визитах

Визит	Срок визита	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	Число пациентов, достигших АД менее 140/90 мм рт. ст.
В1	На момент включения	159,8 ± 11,9 (160)	92,4 ± 8,9 (92)	34 (2,62)
В2	2 нед	142,1 ± 13,1 (141)	84,4 ± 8,5 (85)	469 (36,13)
В3	4 нед	134,2 ± 11,0 (133)	80,5 ± 7,1 (80)	817 (62,94)
В4	8 нед	130,2 ± 9,7 (130)	79,0 ± 7,5 (80)	1028 (79,20)
В5	12 нед	126,8 ± 8,5 (125,5)	77,3 ± 7,0 (80)	1179 (90,83)

В табл. 3 отражены показатели эффективности лечения препаратом престанс: уровень АД на разных визитах и процент пациентов, достигших целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.) в различные сроки исследования.

Терапия престансом (фиксированная комбинация периндоприл А + амлодипин) значительно увеличивала степень соблюдения больными схемы назначенной терапии. При этом оценка самочувствия пациентов увеличилась с 48,5 ± 18,3 балла по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) на момент перехода на престанс до 84,3 ± 11,7 балла через 12 нед его применения. Досрочно выбыли из программы 53 (3,92%) пациента, из-за развития нежелательных явлений – 16 (1,1 % от общего числа включенных в программу).

Согласно данным программы ПОТЕНЦИАЛ в течение 3 мес до перехода на престанс у 1298 пациентов отмечено 55 госпитализаций по поводу гипертонического криза. После перехода на препарат престанс в течение 12 нед (3 мес) случаи госпитализации по причине повышенного

АД отсутствовали. Сходная картина наблюдается в отношении числа визитов к врачу и общего числа дней нетрудоспособности. Так, на фоне обычной терапии нетрудоспособность более 30 дней отмечена у 10 человек, от 7 до 15 дней – у 114, менее 7 дней – у 42. Число дополнительных визитов к врачу по поводу АД за 12 нед обычной терапии составило для 19 человек более 10 визитов, для 116 – от 5 до 9 визитов, для 77 – 4 визита, для 154 – 3 визита, для 261 – 2 визита, для 206 – 1. После перехода на препарат престанс пропуска рабочих дней, как и дополнительных визитов к врачу среди пациентов, не выявлено.

Модель исследования и использованные методы. При проведении фармакоэкономического анализа расчет проводили для группы из 1298 человек, которая соответствовала числу пациентов, окончивших наблюдение. Проводили фармакоэкономическую оценку затрат на 12-недельный курс терапии АД, а также оценку влияния на бюджет при использовании препарата престанс по сравнению с обычной терапией.

Затраты на 12-недельный курс терапии. Срок исследования составил 12 нед. Сопоставляли затраты на 12-недельный курс терапии препаратом престанс или обычной терапией. Перечень препаратов для обычной терапии приведен в табл. 4. При оценке стоимости терапии учитывали следующие типы затрат: прямые затраты, включающие «лекарственные» затраты на использованные препараты и нелекарственные – на пребывание в дневном стационаре, вызов бригады скорой медицинской помощи (СМП), дополнительные визиты к врачу; непрямые затраты – затраты на выплату пособия по временной нетрудоспособности и объем недополученного ВВП.

Данные о затратах на визит к врачу, вызов бригады СМП, пребывание в дневном стационаре взяты из Тарифного соглашения на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2016 г. от 25 декабря 2015 г.

Затраты на оплату временной нетрудоспособности рассчитывали с помощью онлайн-приложения

Таблица 4. Препараты, использованные для проведения расчетов

Группа препаратов	МНН, использованные в расчетах	Суточная доза, принятая для расчетов, мг/сут	Наименее затратные дженерики		Оригинальные препараты	
			торговое название, упаковка	стоимость упаковки, руб.	торговое название, упаковка	стоимость упаковки, руб.
Ингибиторы АПФ	Эналаприл	5	Эналаприл, таблетки 5 мг №20	50,60	Ренитек, таблетки 5 мг № 14	83,64
Диуретики	Гидрохлоротиазид	25	Гидрохлоротиазид, таблетки 25 мг №20	61,44	Гипотиазид, таблетки 25 мг №20	108,22
Бета-блокаторы	Бисопролол	5	Бисопролол, таблетки 5 мг № 50	111,14	Конкор, таблетки 5 мг № 50	375,76
Антагонисты кальция	Амлодипин	5	Амлодипин, таблетки 5 мг №90	173,34	Норваск, таблетки 5 мг №30	637,06
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	Лозартан	50	Блоктран, таблетки 50 мг №60	402,53	Козаар, таблетки 50 мг №14	318,87
Агонисты I ₁ -имидазолиновых рецепторов	Моксонидин	0,2	Физиотенз*, таблетки 0,2 мг №14	314,17	Физиотенз, таблетки 0,2 мг №14	314,17
Другие АГП			Не учитывались			

Примечание.* — дженерик препарата физиотенз в РФ не зарегистрирован.

«Калькулятор больничных от Контур. Бухгалтерии» [5] из расчета средней заработной платы в 2013 и 2014 гг. При расчете учитывали, что он не имеет фиксированного значения и зависит прежде всего от заработка и стажа работника:

- при стаже 8 лет и более – 100 % от среднего заработка;
- при стаже 5–8 лет – 80 % от среднего заработка;
- при стаже менее 5 лет – 60 % от среднего заработка.

Поскольку средний возраст участников исследования составил $59,4 \pm 11,1$ года, при расчете размера оплаты временной нетрудоспособности учитывали, что рабочий стаж составил более 8 лет, т.е. больничный лист оплачивался в размере 100 %. Поскольку расчет проводили на 2015 г., использовали данные о средней заработной плате за 2013 и 2014 г. Согласно данным Федеральной службы государственной статистики, средний размер оплаты труда в 2013 г. составлял 29 792 руб. в месяц, в 2014 г. – 29 960 руб. в месяц. Исходя из этого стоимость

оплаты 1 дня нетрудоспособности составила 875,47 руб.

Размер недополученного ВВП рассчитывали по формуле:

$$C_{\text{УВВП}} = N_{\text{ВУТ}} \cdot C_{\text{ВВП}} / N_{\text{РАБ}} / N_{\text{ДНЕЙ}}$$

где $C_{\text{УВВП}}$ – недополученный (упущенный) вклад в ВВП в результате невыходов работников на работу; $N_{\text{ВУТ}}$ – число дней временной нетрудоспособности в связи с болезнью, дни; $C_{\text{ВВП}}$ – годовой ВВП, руб.; $N_{\text{РАБ}}$ – число занятых (работающих), человек; $N_{\text{ДНЕЙ}}$ – число рабочих дней в году.

Статистические данные по размеру ВВП, численности населения РФ, размеру заработной платы взяты с официального сайта Федеральной службы государственной статистики РФ. Поскольку данных о ВВП и численности населения РФ в 2015 г. в настоящее время не обнародовано, для расчетов использовали показатели 2014 г.

Анализ затраты-эффективности. Данный анализ применяется при проведении фармакоэкономического сравнения

медицинских технологий, обладающих различной эффективностью. При этом определяется показатель затраты-эффективность (CER – cost-effectiveness ratio) по формуле: $CER = (DC+IC)/Ef$, где DC – прямые затраты на медицинскую технологию (в данном случае суммарные прямые затраты на лечение больных АГ в группе), IC – непрямые затраты на медицинскую технологию (в данном случае суммарные прямые затраты на лечение АГ в группе), Ef – эффективность медицинской технологии (эффективность лечения больных АГ), выраженная в единицах эффективности. В настоящей работе за единицу эффективности принят 1 пациент, достигший целевого уровня АД <140/90 мм рт. ст. Таким образом, CER указывает на размер затрат, необходимых для достижения 1 пациентом целевого уровня АД.

Частный вариант анализа затраты-эффективность – анализ полезности затрат (CUR – cost-utility ratio). Он позволяет оценить затраты на достижение единицы по-

лезности и рассчитывается по формуле: $CUR = (DC+IC)/Ut$, где DC и IC, как и в предыдущей формуле представляют собой прямые и непрямые затраты соответственно, Ut – полезность медицинской технологии, выраженная в единицах полезности. В качестве критерия полезности выбрано самочувствие пациента. Единицу полезности при этом составил 1 балл по ВАШ. В этом случае CUR указывает на размер затрат, необходимых для повышения оценки самочувствия пациента на 1 балл по ВАШ.

Оценка влияния на бюджет. Срок исследования составил 5 лет. При прогнозировании затрат в фармакоэкономических исследованиях длительностью более 1 года применяют коэффициент дисконтирования, свидетельствующий о снижении значимости затрат с течением времени. Согласно рекомендациям ВОЗ для фармакоэкономических исследований длительностью менее 5 лет следует использовать коэффициент дисконтирования 3 %. Данное значение коэффициента применено в представленной работе.

Для оценки фармакоэкономической эффективности применения анализируемых режимов терапии оценивали вероятные затраты, ассоциированные с инсультом как одним из наиболее тяжелых заболеваний, связанных с АГ. Источник данных для определения исходной частоты инсульта – Global Burden of Disease Study 2010.

Учитывая средний возраст пациентов в программе ПОТЕНЦИАЛ, при проведении расчетов

приняли, что после перенесенного инсульта работающий пациент прекращает трудовую деятельность и в последующие годы в пределах срока исследования не вносит вклад в ВВП.

Таким образом, при оценке влияния на бюджет учитывали затраты на лекарственную терапию АГ, госпитализацию по поводу инсульта, оплату временной нетрудоспособности и потери ВВП в результате смерти пациента или утраты им трудоспособности. Для расчета этих показателей использовали данные программы ПОТЕНЦИАЛ о размере группы пациентов (1298 человек) и доле работающих (51 %). Потери ВВП и затраты на оплату временной нетрудоспособности рассчитывали только для работающих пациентов. Вероятность развития инсульта принята одинаковой как среди работающих, так и среди неработающих пациентов.

Стоимость анализируемых препаратов. В настоящее время на рынке доступны как высококачественные оригинальные лекарственные средства, так и различные дженерические препараты, которые зачастую значительно дешевле оригинальных. В условиях современного здравоохранения стоимость терапии является важным фактором, влияющим на подбор препаратов, тем не менее дженерические препараты, несмотря на предъявляемые к ним требования, зачастую оказываются менее качественными. В связи с этим в исследовании проводили сравнение клинико-экономической эффективности применения ори-

гинального препарата престанс с обычной терапией с использованием как оригинальных препаратов, так и дешевых дженериков (при их наличии на рынке РФ). Стоимость препаратов, использованная для расчетов, взята с портала pharminindex.ru. (дата обращения 16.01.16). Данные по стоимости препарата престанс в дозировках 5/2,5, 2,5/2,5 и 20/10 в фарминдекс отсутствовали, поэтому, учитывая также малое число пациентов, получавших препарат в таких дозах, решили при расчетах учесть таких пациентов, как получающих препарат в дозировке 5/5.

Результаты

Затраты на 12-недельный курс терапии АГ препаратом престанс по сравнению с обычной терапией. При оценке затрат на 12-недельный курс терапии АГ учли прямые и непрямые затраты, как указано в материалах и методах. «Лекарственные» затраты на лечение АГ препаратом престанс и при обычной терапии определяли, учитывая структуру терапии, использованную в программе ПОТЕНЦИАЛ и указанную в табл. 1, 2, а также стоимость препаратов и режим их применения для проведения расчетов (см. табл. 4). Как упоминалось, при оценке прямых «нелекарственных» затрат определены затраты на госпитализацию и дополнительные визиты к врачу. При расчете стоимости госпитализации принято, что каждая госпитализация включала затраты на вызов бригады СМП и на последующее амбулаторное лечение. Согласно данным про-

Таблица 5. Число дополнительных визитов к врачу по поводу АГ до и после перехода на препарат престанс

Критерий согласно программе ПОТЕНЦИАЛ	Среднее число визитов, использованное при проведении расчетов	Число пациентов и суммарное число дополнительных визитов к врачу в группе в течение 12 нед	
		при обычной терапии	при лечении препаратом престанс
Не менее 10 визитов	10	19	0
От 5 до 9 визитов	7	116	0
4 визита	4	77	0
3 визита	3	154	0
2 визита	2	261	0
1 визит	1	206	0
Суммарно визитов		2500	

Таблица 6. Число дней нетрудоспособности до и после перехода на препарат престанс

Критерий согласно программе ПОТЕНЦИАЛ	Среднее число визитов, использованное при проведении расчетов, дни	Число пациентов и суммарное число дополнительных визитов к врачу в группе в течение 12 нед	
		при обычной терапии	при лечении препаратом престанс
Более 30 дней	40	10	0
От 15 до 30 дней	20	50	0
От 7 до 15 дней	10	114	0
Менее 7 дней	5	42	0
Суммарно		2750	

Таблица 7. Суммарные затраты на 12-недельный курс терапии

Статья затрат	Обычная терапия, руб.		Терапия препаратом престанс, руб.
	наименее затратными дженериками	оригинальными препаратами	
Прямые затраты			
«Лекарственные»	852 521	2 694 265	2 950 056
На вызов СМП		271 255	0
На пребывание в дневном стационаре		340 225	0
На дополнительные визиты к врачу		279 022	0
Непрямые затраты			
На оплату временной нетрудоспособности		2 407 543	0
Потери ВВП в связи с невыходом на работу		11 112 970	0
Суммарно	15 263 536	17 1013 178	2 950 056
На 1 человека	11 759	5 280	2273

граммы ПОТЕНЦИАЛ в течение 3 мес до перехода на престанс у 1298 пациентов было 55 госпитализаций по поводу гипертонического криза. Согласно «Стандарту первичной медико-санитарной помощи при первичной артериальной гипертензии (гипертонической болезни)» 708н от 9 ноября 2012 г., средняя продолжительность амбулаторного лечения составляет 10 дней. Согласно Тарифному соглашению на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2016 г. от 25 декабря 2015 г., стоимость вызова, выполненного общепрофильной врачебной выездной бригадой СМП, составляет 4489,65 руб., одного дня пребывания в дневном стационаре терапевтического профиля – 618,59 руб. Исходя из этих данных затраты на госпитализацию пациентов в группе обычной терапии за 12 нед

составили 611 479 руб. После перехода на препарат престанс госпитализации по поводу обострения АГ отсутствовали.

Для определения затрат на дополнительные визиты к врачу использовали данные программы ПОТЕНЦИАЛ (табл. 5, см. Материалы и методы). Для проведения расчетов взяты средние значения диапазонов, указанных в результатах программы (табл. 6). Расчет числа дополнительных визитов к врачу за 12 нед приведен в табл. 6. Затраты на прием кардиолога лечебно-диагностический, повторный (амбулаторно) составляют 100 руб. Таким образом, в группе обычной терапии затраты на дополнительные визиты к врачу составили 250 000 руб., тогда как на фоне применения препарата престанс дополнительные визиты к врачу, связанные с АГ, следовательно и затраты на них, отсутствовали.

Следует отметить, что 51 % па-

циентов, включенных в исследование, были экономически активны и работали на момент проведения программы. Недостаточный контроль АД при обычной терапии АД приводил к ухудшению состояния больных, в результате чего они были вынуждены не выходить на работу, что приводит к недополучению прибыли ВВП и потерям на оплату временной нетрудоспособности. В табл. 6 приведен расчет числа пропущенных рабочих дней по причине нетрудоспособности. После перехода на препарат престанс не зафиксировано пропусков рабочих дней.

Размер недополученного ВВП рассчитывали, как указано в Материалах и методах. Он составил 4041,08 руб. за один пропущенный рабочий день. Затраты на оплату временной нетрудоспособности рассчитывали с помощью онлайн-приложения «Калькулятор больничных от Контур. Бухгалтерии»

[2], как указано в Материалах и методах. Средний размер оплаты 1 дня временной нетрудоспособности составил 875,47 руб. Расчет суммарных затрат на лечение АГ с применением рутинной терапии и препарата престанс представлен в табл. 7.

Из представленных данных видно, что суммарные затраты, ассоциированные с лечением АГ препаратом престанс, в 5,2-5,8 раза ниже, чем при применении обычной терапии. Таким образом, с экономической точки зрения использование препарата престанс является предпочтительной альтернативой стандартной терапии.

Оценка показателя затраты-эффективность. Сравнимые подходы к терапии АГ обладают разной эффективностью, что определяет необходимость проведения в рамках фармакоэкономического исследования анализа затраты-эффективность. Показатель CER рассчитывали, как указано в Материалах и методах. В качестве единицы эффективности принят 1 % пациентов, достигших целевых уровней АД. При определении показателя CER решено учитывать только суммарные прямые затраты. Результаты расчета CER приведены в табл. 8.

Другими словами, для 1298 человек исследуемой группы (исходно плохо отвечающих на обычную терапию) на достижение у 1 % пациентов целевых уровней АД при использовании обычной терапии придется затратить более 0,67-1,37 млн руб., тогда как при применении престанса – менее 32,5 тыс. руб., т.е. в 20,5-42,1 раза меньше.

Частный случай анализа затраты-эффективность – анализ затраты-полезность (CUR), позволяющий оценить уровень затрат, необходимый для достижения 1 единицы полезности. В настоящей работе в качестве критерия полезности выбрана характеристика самочувствия пациента по ВАШ, а единицей полезности – 1 балл по ВАШ. В связи с этим при расчете использовали данные только

Таблица 8. Значение показателя CER при обычной терапии и лечении препаратом престанс

Режим терапии	Число пациентов, достигших целевого уровня АД, %	CER
Обычная терапия:		
наименее затратными дженериками	2,62	665 276
оригинальными препаратами		1 368 232
Престанс	90,83	32 479

Таблица 9. Показатель CUR при обычной терапии и лечении препаратом престанс

Режим терапии	Оценка по ВАШ, баллы	CER
Обычная терапия:		
наименее затратными дженериками	48,5	27,69
оригинальными препаратами		56,94
Престанс	84,3	26,96

прямых затрат из расчета на 1 пациента. По результатам программы ПОТЕНЦИАЛ, самочувствие пациентов, получавших препарат престанс, значительно улучшалось по сравнению с самочувствием на этапе обычной терапии – оценка ВАШ возрастала почти в 2 раза: с 48,5 до 84,3 балла. Результаты расчета показателя CUR приведены в табл. 9. Как видно из представленных данных, прямые затраты на улучшение состояния пациента на 1 балл по ВАШ при терапии престансом в 1,03-2,11 раза ниже, чем при обычной терапии.

Таким образом, за счет высокой эффективности препарат престанс является фармакоэкономически предпочтительной альтернативой обычной терапии АГ даже в случае применения наименее затратных дженериков. По сравнению с обычной терапией оригинальными лекарственными средствами применение препарата престанс обеспечивает значительную экономию средств (более чем в 2 раза), что является особенно актуальным в современных экономических условиях.

Оценка влияния на бюджет. Важной фармакоэкономической характеристикой лекарственного средства является оценка влияния на бюджет, позволяющая оценить, какую нагрузку на бюджет может

оказать его применение в течение нескольких лет. Наиболее предпочтительный горизонт исследования при оценке влияния на бюджет для лекарственных препаратов в среднесрочной перспективе составляет 5 лет. В фармакоэкономических исследованиях сроком более 1 года принято вводить коэффициент дисконтирования, позволяющий учесть снижение значимости затрат с течением времени. Согласно рекомендациям ВОЗ для фармакоэкономических исследований длительностью до 5 лет коэффициент дисконтирования составляет 3 % [6].

При оценке влияния на бюджет учитывают «лекарственные» затраты и затраты на лечение пациентов при ухудшении их состояния, а также не прямые затраты, ассоциированные с нетрудоспособностью пациентов по причине заболевания или смерти.

Поскольку длительность применения препарата престанс в программе ПОТЕНЦИАЛ составляет 12 нед, экстраполирование данных о частоте госпитализации, смертности и сроках нетрудоспособности на длительный период времени (5 лет) в данной работе не применимо. Для оценки фармакоэкономической эффективности применения анализируемых режимов терапии решено оценить веро-

Таблица 10. Влияние на бюджет при лечении больных АГ с использованием препарата престанс с учетом затрат и финансовых потерь, ассоциированных с развитием инсульта

Показатель	Значения по годам				
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й
Коэффициент дисконтирования					
Число пациентов:					
общее	1298	1294	1290	1286	1282
работающих	662	660	658	656	654
Число инсультов:					
общее в группе	9	9	9	9	9
у работающих пациентов	5	5	5	5	5
Ожидаемое число летальных исходов во всей группе	4	4	4	4	4
Затраты, руб.: на терапию препаратом престанс на терапию инсульта с учетом вызова неврологической бригады СМП	2 950 056	2 852 736	2 758 600	2 667 545	2 579 471
На оплату больничного	634 876	615 830	597 355	579 434	562 051
Потери ВВП, обусловленные невыходом на работу или потерей трудоспособности, руб.	393 962	382 143	370 678	359 558	348 771
Влияние на бюджет за 5 лет	1 818 486	10 801 807	19 785 128	28 768 449	37 751 769
			117 578 707		

Таблица 11. Влияние на бюджет при лечении больных АГ с использованием обычной терапии с учетом затрат и финансовых потерь, ассоциированных с развитием инсульта

Показатель	Значения по годам				
	1-й	2-й	3-й	4-й	5-й
Коэффициент дисконтирования					
Число пациентов:					
общее	1298	1294	1290	1286	1282
работающих	662	660	658	656	654
Число инсультов:					
общее в группе	14	14	14	14	14
у работающих пациентов	7	7	7	7	7
Ожидаемое число летальных исходов во всей группе	6	6	6	6	6
Затраты, руб.: наименее затратными дженериками	852 521	823 123	794 721	767 283	740 776
на обычную терапию оригинальными препаратами	2 694 265	2 601 356	2 511 597	2 424 883	2 341 111
на терапию инсульта с учетом вызова неврологической бригады СМП	981 394	951 952	923 393	895 692	868 821
На оплату больничного	551 546	535 000	518 950	503 381	488 280
Потери ВВП, обусловленные невыходом на работу или потерей трудоспособности, руб.	2 545 880	16 519 935	30 493 990	44 468 044	58 442 099
Влияние на бюджет за 5 лет при терапии наименее затратными дженериками			163 666 780		
Влияние на бюджет за 5 лет при терапии оригинальными препаратами			172 261 569		

ятные затраты, ассоциированные с инсультом как одним из наиболее тяжелых заболеваний, связанных с АГ. Зависимость частоты развития инсульта от уровня АД определяли по данным Кохрейновского обзора [7], согласно которому увеличение ДАД на 5 мм рт. ст. увеличивает частоту развития инсульта

на 34 %, на 7,5 мм рт. ст. – на 46%, на 10 мм рт. ст. – на 56 %. Соответственно можно ожидать, что снижение АД будет уменьшать вероятность развития инсульта на сходные величины. Так, в ходе программы ПОТЕНЦИАЛ ДАД у пациентов снижалось с $92,4 \pm 8,9$ до $77,3 \pm 7,0$ мм рт. ст., т.е. в среднем на

15,1 мм рт. ст. Поскольку данные об изменении риска развития инсульта при изменении ДАД более чем на 10 мм рт. ст. нет, для оценки изменения частоты развития инсульта в пределах срока исследования принято, что на фоне постоянного применения препарата престанс риск развития инсульта на 56 % ниже,

чем в группе обычной терапии. При этом поскольку до перехода на престанс пациенты длительно получали обычную терапию АГ, но уровень АД на момент начала программы ПОТЕНЦИАЛ оставался повышенным, принято, что в группе обычной терапии вероятность инсульта в пределах срока исследования не снижалась. Исходные данные о распространенности инсульта взяты из Global Burden of Disease Study 2010 для Российской Федерации [8]: число инсультов в РФ в 2010 г. 971 382 (соответственно частота инсультов с учетом численности населения на 2010 г. – 680:100 000); коэффициент летальных исходов в РФ при инсульте 0,45.

Для оценки затрат на лечение больных инсультом учитывали стоимость вызова неврологической бригады СМП и стоимость 1 случая лечения инфаркта мозга (Тарифное соглашение на оплату медицинской помощи, оказываемой по территориальной программе обязательного медицинского страхования города Москвы на 2016 г. от 25 декабря 2015 г.).

На момент начала исследования работали 51 % пациентов. При проведении исследования сделаны допущения, что доля работающих пациентов на протяжении 5 лет будет оставаться постоянной и инсульт развивается с одинаковой вероятностью у всех пациентов. Учитывая средний возраст пациентов, включенных в программу (>59 лет), при проведении расчетов приняли, что после перенесенного инсульта пациент прекращает трудовую деятельность, т.е. в последующие годы не вносит вклад в ВВП. Размер потерь ВВП при невыходе на работу за 1 день считали одинаковым в пределах всего горизонта исследований.

Суммарный расчет влияния на бюджет при лечении больных АГ с использованием престанса или обычной терапии с учетом затрат и финансовых потерь, ассоциированных с развитием инсульта, представлен в табл. 10, 11 соответственно.

Таким образом, в 5-летней перспективе затраты на терапию

АД и сопутствующих инсультов при применении препарата престанс могут быть более чем в 1,39-1,46 раза меньше, чем затраты при обычной терапии, несмотря на исходно ее высокую стоимость.

Это обусловлено тем, что значительно большая эффективность препарата престанс по сравнению с обычной терапией обеспечивает снижение АД до целевых уровней почти в 100 % случаев, что повышает выживаемость пациентов, сохранение ими трудоспособности, снижает частоту развития инсультов и улучшает общее самочувствие пациентов. Все это приводит к значительному снижению затрат на лечение инсультов (из-за снижения АД) и снижению потерь ВВП, обусловленных смертью или потерей трудоспособности пациентами.

Заключение

В среднесрочной 5-летней перспективе терапия препаратом престанс будет фармакоэкономически более чем в 1,4 раза эффективнее обычной терапии. ■

Список литературы

1. Lewington S, Clarke R, Quizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903–1913.
2. Neal B, MacMahon S, Chapman N; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet*. 2000;356(9246):1955-1964.
3. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli F H. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med*. 2007;120(8):713-719.
4. Глезер М.Г. Программа ПОТЕНЦИАЛ: использование фиксированной комбинации периндоприла а/амлодипина обеспечивает высокую приверженность к терапии, эффективное и безопасное снижение артериального давления у пациентов с ранее неэффективной комбинированной терапией. *Кардиология*. 2015;12:17-24.
5. www.b-kontur.ru/profi/calculator-sick#
6. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Серпик В.Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований. *Фармакоэкономика*. 2009;2(4):10-13.
7. MacMahon S, Peto R, Cutler J et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335(8692):765-774.
8. Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2053-2070.

Ревматоидный артрит: влияние воспаления и противовоспалительной терапии на кардиоваскулярные факторы риска



Д.И. Трухан, д.м.н., Д.С. Иванова, к.м.н., К.Д. Белус
ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ России, Омск, Россия

Ревматоидный артрит является частым и одним из наиболее тяжелых иммуновоспалительных заболеваний человека, что определяет большое медицинское и социально-экономическое значение этой патологии. Одной из приоритетных проблем современной кардиоревматологии является повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите. У пациентов с ревматоидным артритом выражены традиционные кардиоваскулярные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (метаболический синдром, ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, сахарный диабет, курение и гиподинамия) и генетическая предрасположенность. Определенное влияние оказывают и их специфические особенности: «липидный парадокс» и «парадокс ожирения».

Однако ведущую роль в заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний при ревматоидном артрите занимает хроническое воспаление как ключевой фактор развития прогрессирования атеросклероза и эндотелиальной дисфункции. В представленном обзоре рассмотрены влияние хронического воспаления и его медиаторов на традиционные кардиоваскулярные факторы риска и его самостоятельное значение в развитии ССЗ.

Определенное влияние на кардиоваскулярные факторы риска у пациентов с РА оказывает и лекарственная терапия (нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды, базисные противовоспалительные препараты, генно-инженерные биологические препараты) основного заболевания. Проведенный обзор исследований по этой проблеме позволяет предполагать позитивное влияние фармакологического вмешательства при ревматоидном артрите на кардиоваскулярные факторы риска, их снижение до уровня, сопоставимого с популяциями пациентов, не страдающих ревматоидным артритом. Взаимодействие ревматологов, кардиологов и врачей первого контакта (терапевта и врача общей практики) в изучении механизмов развития атеросклероза у больных ревматоидным артритом позволит в реальной клинической практике разработать адекватные методы своевременной диагностики и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов ревматоидным артритом.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, факторы риска, эндотелиальная дисфункция, хроническое воспаление, лекарственная терапия.

D.I. Trukhan, Dr. of Sci. (Med.), D.S. Ivanova, Cand. of Sci. (Med.), K.D. Belus, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Omsk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Rheumatoid arthritis: influence of inflammation and anti-inflammatory therapy on cardiovascular risk factors

Rheumatoid arthritis is a frequent and one of the most severe immuno-inflammatory diseases in humans, which determines the great medical and socio-economic importance of this pathology. One of the priority problems of modern cardiac rheumatology is an increased risk of cardiovascular complications in rheumatoid arthritis.

In patients with rheumatoid arthritis, traditional cardiovascular risk factors for cardiovascular diseases (metabolic syndrome, obesity, dyslipidemia, arterial hypertension, insulin resistance, diabetes mellitus, smoking and hypodynamia) and a genetic predisposition are expressed. Their specific features also have a certain effect: the "lipid paradox" and the "obesity paradox".

However, chronic inflammation as a key factor in the development of progression of atherosclerosis and endothelial dysfunction plays a leading role in morbidity and mortality from cardiovascular diseases in rheumatoid arthritis.

This review discusses the effect of chronic inflammation and its mediators on traditional cardiovascular risk factors and its independent significance in the development of CVD. Drug therapy (non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticosteroids, basic anti-inflammatory drugs, genetically engineered biological drugs) of the underlying disease also has a definite effect on cardio-vascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis.

A review of studies on this problem suggests a positive effect of pharmacological intervention in rheumatoid arthritis on cardiovascular risk factors, their reduction to a level comparable to the populations of patients not suffering from rheumatoid arthritis. The interaction of rheumatologists, cardiologists and first-contact doctors (therapist and general practitioner) in studying the mechanisms of the development of atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis will allow in real clinical practice to develop adequate methods for the timely diagnosis and prevention of cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis.

Key words: *rheumatoid arthritis, cardiovascular disease, atherosclerosis, risk factors, endothelial dysfunction, chronic inflammation, drug therapy.*

Введение

Ревматоидный артрит (РА) является частым и одним из наиболее тяжелых иммуновоспалительных (аутоиммунных) заболеваний, что определяет большое медицинское и социально-экономическое значение этой патологии [1, 2]. РА вызывает стойкую потерю трудоспособности у половины пациентов в течение первых 3-5 лет от начала болезни и приводит к существенному сокращению продолжительности их жизни за счет высокой частоты развития сердечно-сосудистой патологии, а также онкологических заболеваний и тяжелых инфекций, а также характерных для РА осложнений, связанных с системным иммуновоспалительным процессом: ревматоидного васкулита, АА-амилоидоза, интерстициальной болезни легких и ряда других [2, 3].

У пациентов с РА имеются выраженные традиционные сердечно-сосудистые факторы риска: метаболический синдром (МС), ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), инсулинорезистентность (ИР), сахарный диабет (СД), курение, гиподинамия и генетическая предрасположенность, которые в определенной степени связаны и отягощены системным воспалительным процессом при РА. В нидерландском проспективном когортном исследовании CARRÉ (исследование ССЗ и РА) изучаются ССЗ и факторы его риска у 353 пациентов с длительным РА. Конечные точки ССЗ оценивались в начале исследования и через 3, 10 и 15 лет после начала исследования и сравнивались с контрольной группой (n = 2 540), включая большое количество пациентов

с СД 2 типа. Частота сердечно-сосудистых событий в установленном РА была более чем в два раза выше, чем среди населения в целом. У пациентов с РА риск ССЗ даже выше, чем у пациентов с СД. Этот риск остался после корректировки на традиционные факторы риска ССЗ, что подтверждает, что системное воспаление является независимым и высокозначимым фактором риска ССЗ у пациентов с РА [4].

Влияние хронического воспаления на сердечно-сосудистый риск

Наиболее выражена связь хронического системного воспаления при РА с эндотелиальной дисфункцией. Результаты современных исследований позволяют считать, что эндотелиальная дисфункция является одним из ключевых независимых факторов риска практически всех ССЗ, включая ИБС, атеросклероз, АГ, а также СД, заболевания воспалительного, аутоиммунного и опухолевого характера [5]. Эндотелиальная дисфункция – это прежде всего дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны (NO, простагландин, тканевой активатор плазминогена, С-тип натрийуретического пептида, эндотелиального гиперполяризирующего фактора), и вазоконстриктивных, протромботических, пролиферативных факторов (эндотелин, супероксид-анион, тромбоксан А2, ингибитор тканевого активатора плазминогена) – с другой [6].

В многочисленных исследованиях отмечается, что атеросклероз не

является пассивным накоплением липидов в стенках сосудов, а представляет собой активное воспаление сосудов [7]. Дисфункция эндотелия сосудов является отличительной чертой большинства состояний, связанных с атеросклерозом, и, следовательно, ранним признаком атерогенеза [8]. Предполагается, что первоначально в основе развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) стоит как общее системное воспаление, так и воспаление сосудистой стенки [9]. Высокая воспалительная активность при РА играет важную роль в регуляции липидного обмена, тем самым увеличивая риск атеросклероза и сердечно-сосудистой смертности [9, 10].

Системное воспаление у пациентов с РА способствует развитию большей выраженности процессов эндотелиальной и металлопротеиназной активации с увеличением содержания в крови растворимой межклеточной молекулы адгезии-1 (sICAM-1) и матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9). Наиболее информативными признаками, детерминирующими степень атеросклеротического поражения коронарных и сонных сосудов у пациентов с РА, являются: показатели воспалительной активности (уровни высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ)), значение индекса DAS 28, содержание мозгового натрийуретического пептида (МНУП), возраст и наличие АГ [11].

Роль медиаторов воспаления

Повышенные уровни цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (TNF- α), интерлейкин-17 (IL-17), ин-

терлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-1 β (IL-1 β), обнаруживаются и при ССЗ, но при РА их уровни существенно повышены [12-14]. Эти цитокины участвуют в активации эндотелиальных клеток, что является важным шагом для формирования паннуса в синовиальной ткани и в патогенезе атеросклеротического ССЗ [12, 15, 16].

Эндотелиальная активация индуцирует клеточную экспрессию хемокинов и молекул адгезии, которые обеспечивают миграцию лейкоцитов в полость сустава или интиму сосудов, что способствует дальнейшему привлечению нейтрофилов, дальнейшей активации и распространению локального воспалительного процесса [17-20]. IL-17 индуцирует эндотелиальные клетки для экспрессии хемокинов, которые способствуют рекрутированию (привлечению) нейтрофилов [21].

Локальные хелперные клетки T1 выделяют интерферон-гамма (IFN- γ), который вместе с IL-17 и TNF- α вызывает апоптоз эндотелиальных клеток [22, 23], нивелируя антитромботические свойства эндотелиальных клеток [24, 25]. В условиях активного воспаления при РА атеросклеротические бляшки особенно нестабильны и подвержены разрыву [26, 27].

IL-17 и TNF- α также предотвращают синтез оксида азота и тромбомодулина и в сочетании с IL-1 увеличивают продукцию и активацию тканевого фактора [28-32]. Сходным образом IL-6 повышает уровни сигнальных путей рецептора фибриногена и рецептора IL-6, которые играют причинную роль при ишемической болезни сердца [28, 33]. В совокупности эти действия способствуют формированию гиперкоагулянтной среды в просвете сосудов.

Результаты исследований, направленных на изучение эффектов противовоспалительной терапии, подтверждают эту концепцию *in vivo*, демонстрируя роль цитокинов и системного воспаления в патогенезе РА. Так, блокада TNF- α улучшает эндотелиально-зависимую сосудистую функцию у пациентов с РА [34]. Анти-IL-1 β -терапия у пациентов с

ИБС значительно снижает частоту последующих сердечно-сосудистых событий, вне зависимости от снижения уровня липидов [35]. Кроме того, ингибирование рецептора IL-6 уменьшает воспалительный ответ и высвобождение тропонина-Т после острого ИМ [36].

В дополнение к прямым проатерогенным эффектам TNF- α и IL-17 увеличивают резистентность к инсулину, изменяют уровни и функцию липидов и создают окислительный стресс [37]. IL-17 также влияет на кардиомиоциты, вызывая воспаление и апоптоз, которые приводят к ремоделированию миокарда из-за повышенной активности фибробластов сердца и выработки коллагена [38-41], что может способствовать развитию кардиомиопатии и сердечной недостаточности [42].

Отмечена и связь ИР с повышением TNF- α , IL-6, СОЭ и СРБ, показателями активности заболевания РА, а также кальцификацией коронарных артерий [43]. В другом исследовании отмечена связь ИР и СД 2 типа с интерлейкином-1 β (IL-1 β) и TNF- α [44-46].

Провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухолей альфа (TNF- α), интерлейкин-1 (IL-1) и интерлейкин-6 (IL-6), при активном иммуновоспалительном процессе связаны с высоким артериальным давлением [47].

Наличие сосудистой дисфункции с нарушением вазодилатации коррелирует с повышенными маркерами воспаления, такими как СРБ [48-51]. Кроме того, в популяции РА снижается резерв коронарного кровотока и увеличивается толщина интима-медиа сонной артерии [52]. В британском исследовании процент обнаруженных атеросклеротических бляшек был более распространенным в группе РА (53,1 % против 37,0 % у лиц без РА) и связан с уровнями IL-6 [53].

Таким образом, провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-6, IL-1, IL-17), ассоциированные с РА, являются значимыми факторами в развитии атеросклероза [54, 55].

МС и измененные паттерны секреции провоспалительных адипоки-

нов могут рассматриваться в качестве связующего звена между ССЗ и РА. Кроме того, активация при РА провоспалительных сигнальных путей приводит к индукции ряда биологических маркеров хронического воспаления, способствующих развитию ССЗ [56, 57]. Кроме этого, в многочисленных исследованиях выявлена прямая связь между концентрацией лептина и активностью РА: уровень сывороточного лептина повышен у пациентов с активным РА [58, 59].

Для прогнозирования у пациентов с РА 10-летнего риска фатального сердечно-сосудистого события EULAR (European League Against Rheumatism) представила модифицированный индекс оценки системного коронарного риска (SCORE) [60]. Помимо курения, АГ и дислипидемии, которые рассматривались для расчета сердечно-сосудистого риска, у пациентов с РА SCORE должен быть адаптирован после умножения на 1,5 у пациентов при наличии трех критериев: длительность РА более 10 лет; серопозитивность по ревматоидному фактору или наличие АЦЦП; внесуставные проявления РА [55, 61].

Влияние лекарственной терапии ревматоидного артрита на факторы риска сердечно –сосудистых заболеваний

Одной из фундаментальных базисных причин коморбидности в настоящее время рассматривается «болезнь как осложнение лекарственной терапии другой болезни» [62]. Соответственно, и лекарственная терапия РА может оказывать влияние на выраженность тех или иных факторов риска ССЗ.

Каждый отдельный класс лекарственных препаратов по-разному влияет на сердечно-сосудистый риск.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

НПВП относятся к широко применяемым лекарственным препаратам в клинической практике. Кар-

диотоксичность НПВП относится к класс-специфической патологии, может определяться степенью селективности к действию на фермент циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) и имеет для многих препаратов дозозависимое и курсовое влияние. По результатам ряда мета-анализов и крупных клинических и наблюдательных исследований (регистров) применение НПВП может приводить к повышению уровня АД (более 5 мм рт. ст.) и развитию АГ (от 10 до 29 %), а также противодействовать эффекту антигипертензивных препаратов (бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов медленных кальциевых каналов). По данным крупных мета-анализов, НПВП повышают риск развития инфаркта миокарда, инсульта, декомпенсации сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, смертности. Эти риски повышены как для селективных ингибиторов ЦОГ-2, так и традиционных неселективных НПВП. Неблагоприятное влияние НПВП на сердечно-сосудистые исходы увеличивается при высоком сердечно-сосудистом риске [63, 64].

Одним из способов снижения кардиоваскулярного риска при использовании НПВП может быть активное использование местных трансдермальных форм. Так, в исследовании американских и тайваньских ученых при местном применении НПВП кардиоваскулярный риск у пациентов с РА был на 36 % ниже по сравнению с пероральным приемом [65].

Вместе с тем необходимо отметить, что НПВП могут снижать интенсивность воспаления, что является независимым фактором риска развития ССЗ. Поэтому продолжают исследования, направленные на поиск НПВП, который может оказывать нейтральное или даже позитивное действие на сердечно-сосудистую систему, в т.ч. с учетом возможного антиагрегантного эффекта препаратов этой группы [66-69].

Глюкокортикостероиды (ГКС). ГКС часто назначают пациентам с

РА при обострениях заболевания [70], однако применение ГКС связано с ИР, АГ, дислипидемией, ожирением и СД, которые, в свою очередь, связаны с развитием ССЗ. ГКС повышают риск ССЗ у пациентов с РА (до 47 %) по всем типам сердечно-сосудистых событий, включая инфаркт миокарда, и эта негативная связь также отмечается в других группах населения без РА [71].

На основании различных наблюдательных исследований даже низкие дозы ГКС 5-10 мг в преднизолоновом эквиваленте в день несут дополнительный сердечно-сосудистый риск. Высказано предположение, что существует связь между ГКС и смертностью от любых причин, которая зависит от дозы, с порогом, начинающимся с 8 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте [72].

В шотландском исследовании авторы показали дозозависимое повышение вероятности развития сердечно-сосудистых осложнений под влиянием ГКС с 5-кратным увеличением риска у пациентов с заболеваниями суставов, получающих ГКС в дозе > 7,5 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте [73].

Монотерапия ГКС у больных РА приводит к увеличению риска ССЗ в 1,3–1,5 раза по сравнению с пациентами, принимающими метотрексат [74, 75]. Длительное (>6 мес.) использование средних доз ГКС (7,5 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте и более) при РА ассоциируется с развитием новых случаев СД [75] и более высокой частотой АГ по сравнению с таковой у больных, не использующих ГКС или принимающих более низкие дозы в течение короткого периода времени, независимо от других факторов риска – АГ и тяжести заболевания [76].

Тем не менее, некоторые исследования показывают, что ГКС могут оказаться полезными в снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний путем контроля воспаления. Так, в рандомизированном исследовании шведские ученые продемонстрировали, что низкие дозы ГКС (<7,5 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте) оказывают существенное влияние на функцию эндотелия

и степень атеросклеротического поражения сосудов, оцененную по величине толщины интима-медиа и диаметру сонных артерий, у больных РА [77]. Использование ГКС в низких дозах (<7,5 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте) в комбинации с базисной терапией РА приводит к снижению синтеза основных медиаторов воспаления, нормализации индекса атерогенности, улучшению функции эндотелия, снижению ИР параллельно со снижением активности болезни [78, 79].

По данным исследования QUESTRA, применение ГКС независимо ассоциируется со снижением риска всех ССЗ (OR = 0,95) [80], в то же время длительное (более 10 лет) применение низких доз ГКС (<10 мг/сут) ассоциируется с увеличением риска смертности на 69 % [81]. У пациентов с РА, вынужденных длительно принимать ГКС, целесообразно мониторировать уровень АД и активно лечить АГ.

Базисные противовоспалительные препараты (БПП)

Традиционные базисные БПП (метотрексат, гидроксихлорохин, сульфасалазин) могут оказывать защитную роль в развитии ССЗ [82] за счет выраженного противовоспалительного действия при хроническом иммуновоспалительном процессе [82-84].

Метотрексат. В настоящее время метотрексат рассматривается в качестве «золотого стандарта» в лечении РА [2, 60, 85]. При использовании метотрексата при РА повышаются уровни ОХС, ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов, но главным образом ЛПВП, что приводит к менее атерогенному отношению ОХС /ЛПВП [60, 86].

В проспективном исследовании американских ученых показано, что использование метотрексата у больных РА ассоциируется с 60 %-ным снижением всех случаев кардиоваскулярной смертности [83]. В двух независимых систематических обзорах американских ученых также продемонстрировано снижение частоты сердечно-сосудистых собы-

тий у пациентов, получающих метотрексат [87, 88].

В систематическом обзоре и мета-анализе канадских исследователей отмечается, что кардиопротективное действие метотрексата может быть обусловлено блокадой эффектов проатеросклеротических цитокинов, таких как IL-1, IL-6 и TNF- α , что приводит к улучшению эндотелиальной функции и гомеостаза сосудов [89].

В систематическом обзоре международной исследовательской группы, опубликованном в конце 2019 г., отмечается, что метотрексат является препаратом выбора у пожилых пациентов с РА для управления риском ССЗ ввиду его позитивного воздействия как на системное воспаление, так и на сосудистый гемостаз и артериальное давление [90]. С учетом позитивных системных сердечно-сосудистых эффектов метотрексат следует рассматривать как важный терапевтический агент не только для контроля активности заболевания при РА, но и для снижения сердечно-сосудистого риска и смертности [91].

Гидроксихлорохин. Противовоспалительный эффект гидроксихлорохина сочетается с гиполипидемическим и антитромботическим действием [92-94]. Мета-анализ французских ученых показал, что гидроксихлорохин может улучшать метаболический профиль и снижать риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с РА [95]. Гидроксихлорохин у пациентов с РА снижает ОХС, повышает ЛПВП, что приводит к более благоприятному атерогенному отношению ОХС/ЛПВП [96, 97].

Многофакторный анализ, проведенный китайскими учеными, показал, что использование гидроксихлорохина является защитным фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний при РА [98]. Кроме этого, использование гидроксихлорохина при РА ассоциируется со снижением общей смертности пациентов [99].

Применение гидроксихлорохина в комплексной терапии РА продемонстрировало снижение риска раз-

вития СД и ИР [99-101], ИБС [102], АГ [103]. Однако при совместном применении гидроксихлорохина с ГКС его кардиопротективный эффект нивелируется [104].

Сульфасалазин. В популяционном ретроспективном когортном исследовании сульфасалазин снижал риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с анкилозирующим спондилитом [105]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с ИБС было отмечено, что контроль индуцированной воспалением эндотелиальной дисфункции и ремоделирования сонной артерии сульфасалазином может помочь в улучшении терапевтического исхода заболевания [106].

В совместном исследовании ирландских и канадских ученых продемонстрировано ингибирование индуцированной агрегации тромбоцитов сульфасалазином, сравнимое с ацетилсалициловой кислотой у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов [107], что может лежать в основе кардиопротективного эффекта сульфасалазина при РА [108, 109].

Профиль кардиоваскулярного риска других препаратов из группы БПП (лефлуномида и циклоспорина) остается неопределенным [70, 110, 111].

Тройная противовоспалительная терапия РА (метотрексат + гидроксихлорохин + сульфасалазин) в многоцентровом исследовании американских ученых была тесно связана с более высокими уровнями ЛПВП ($p < 0,001$), более низкими уровнями ЛПНП и снижением атерогенного индекса по сравнению с монотерапией метотрексатом или терапией «метотрексат + этанерцепт» в течение 2-летнего периода наблюдения [110].

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП)

Оригинальные ГИБП действуют как рецепторы (этанерцепт) или как антитела против TNF (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб, пэгол, голimumаб). Ингибирование

действия TNF приводит к уменьшению воспаления и снижает риск ССЗ благодаря антиатерогенным эффектам ГИБП: подавлению синтеза провоспалительных и проатерогенных медиаторов [46, 112]; коррекции дислипидемии [4, 37]; уменьшению ИР [37, 46, 100]; улучшению эндотелиальной функции [34, 113, 114]; снижению жесткости сосудистой стенки [115-119]; замедлению прогрессирования атеросклероза сонных артерий [120, 121].

В итальянском исследовании применение моноклональных антител к TNF- α (адалимумаб, этанерцепт, инфликсимаб) продемонстрировало их активную роль в изменении влияния дисрегуляции липидного профиля и уровней глюкозы у пациентов с РА. Авторы считают, что ингибирование TNF- α может быть потенциальной стратегией для предотвращения развития МС и может играть существенную роль в снижении сердечно-сосудистого риска при РА [46].

В шведском исследовании у пациентов, получавших ГИБП, скорректированный по возрасту риск развития первого сердечно-сосудистого события составил 14,0/1000 человеко-лет в группе риска (95 % ДИ 5,7-22,4) по сравнению с 35,4/1000 человеко-лет (95 % ДИ 16,5-54,4) у тех, кто не принимал ГИБП [122].

Отмечено, что риск инфаркта миокарда был ниже у пациентов с РА, получающих оригинальные ГИБП, по сравнению с субъектами, не получающими лечения (ОР 0,85, 95 % ДИ 0,76-0,95) [123, 124], а также по сравнению с пациентами, принимающими обычные БПП [125]. Это может быть связано с прямым воздействием ГИБП на атеросклеротический процесс или улучшением общего контроля заболевания [125], однако у пациентов, прекративших биологическую терапию, снижения риска ССЗ не наблюдалось [124].

В то же время на фоне лечения пациентов с РА оригинальными ГИБП отмечен ряд негативных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы. В итальянском исследовании у пациентов с РА на фоне длительного лечения инфликсимабом отме-

чено увеличение толщины интимедиа общей сонной артерии [126]. Результаты другого итальянского исследования указывают на возможность у ряда пациентов повышения риска развития желудочковых аритмий при внутривенном введении инфликсимаба [127]. Американские ученые указывают на возможность утяжеления клинических проявлений хронической сердечной недостаточности (ХСН) III или IV функционального класса NYHA на фоне применения инфликсимаба [128].

ГИБП с другим механизмом действия (ритуксимаб, абатацепт, тоцилизумаб, анакинра) в аспекте влияния на кардиоваскулярные факторы риска в настоящее время еще недостаточно изучены. В российских клинических рекомендациях [3] отмечена необходимость определения липидного профиля (ХХС, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, триглицериды, коэффициент атерогенности) пациентам с РА при планировании назначения тоцилизумаба и тофациитиниба в связи с повышением уровня холестерина и ЛПНП на фоне терапии данными препаратами [129, 130]. В исследовании израильских ученых отмечается благоприятное влияние ритуксимаба на липидный профиль пациентов с РА и другими болезнями суставов [131].

Применение тоцилизумаба в сравнении с оригинальными ГИБП связано с позитивным влиянием на уровень липопротеина (а) и на отношение «лептин – адипонектин», характеризующее состояние инсулинорезистентности у пациентов с РА [132]. В испанском исследовании показано, что внутривенное введение тоцилизумаба (моноклональное антитело к человеческому рецептору IL-6) приводит к быстрому улучшению ИР при РА: отмечено статистически значимое снижение инсулинорезистентности (НОМА-IR: среднее \pm стандартное отклонение непосредственно перед: $2,62 \pm 2,03$ против $1,65 \pm 1,15$ через 1 ч после окончания инфузии;

$p < 0,01$) и статистически значимое повышение чувствительности к инсулину (QUICKI непосредственно перед $0,34 \pm 0,03$ против $0,37 \pm 0,04$ через 1 ч после окончания инфузии тоцилизумаба). Эти данные подтверждают потенциальное положительное влияние блокады IL-6 на механизмы, связанные с развитием МС и ССЗ у пациентов с РА [133].

Лечение тоцилизумабом и ритуксимабом снижает скорость распространения пульсовой волны, которая рассматривается в качестве маркера риска ССЗ у пациентов с РА [134]. В мета-анализе (19 исследований) французских ученых рассматривались сердечно-сосудистые исходы при использовании тоцилизумаба, и/или абатацепта, и/или ритуксимаба, и/или ингибиторов фактора некроза опухоли (ГИБП). Вместе с тем при использовании ритуксимаба отмечалось меньшее число сердечно-сосудистых событий, различий по другим препаратам и их комбинациям не было выявлено [135].

В систематическом обзоре (27 исследований) итальянских ученых продемонстрировано значимое влияние абатацепта, анакинры, ритуксимаба и тоцилизумаба на улучшение эндотелиальной дисфункции, связанной с РА, однако влияние этих препаратов на артериальную жесткость было менее выраженным и нуждается в дальнейшем изучении [136].

В систематическом обзоре испанских исследователей отмечается, что биологические методы лечения имеют разумный профиль безопасности и их преимущества намного перевешивают возможный риск побочных эффектов. В настоящее время после длительного клинического опыта применения этих методов лечения не выявлено повышенного риска развития сердечно-сосудистых событий [137].

Необходимо отметить, что фармакологическое вмешательство при РА существенно уменьшает актив-

ность воспалительного процесса и, следовательно, риск ССЗ, снижая его до уровня, сопоставимого с популяциями, не относящимися к РА [138]. В клинических исследованиях у пациентов с РА при оценке эффективности фармакотерапии в отношении суставных проявлений важно проводить оценку кардиоваскулярного риска.

Лучшее понимание фармакологической активности лечения РА в отношении атеросклеротического процесса может привести к улучшению результатов лечения и прогноза, устраняя повреждения как суставов, так и сердца [139, 140].

Заключение

Таким образом, на основании проведенного обзора следует отметить, что ключевой особенностью, объясняющей увеличенный риск ССЗ при РА, является хроническое воспаление, которое не только усиливает/потенцирует традиционные факторы, но и играет важную роль в различных стадиях атерогенеза, а маркеры хронического воспаления независимо связаны с сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью при РА.

Повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений при РА является одной из приоритетных проблем современной кардиоревматологии, и в реальной клинической практике к проблеме кардиоваскулярного риска у больных РА необходим междисциплинарный подход, подразумевающий более тесное взаимодействие ревматологов, кардиологов и врачей первого контакта (терапевта и врача общей практики) в изучении механизмов развития атеросклероза у больных РА, что позволит разработать адекватные методы своевременной диагностики и активной профилактики ССЗ у пациентов с РА и окажет существенное влияние на прогноз пациентов с РА. ■

Список литературы находится в редакции

Влияние фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипин на уровень и вариабельность артериального давления по данным измерения на приеме у врача и самоконтроля: субанализ программы ПРЕВОСХОДСТВО

О.Д. Остроумова^{1,2}, д.м.н., проф. каф. факультетской терапии и проф. болезней ГМСУ им. А.И. Евдокимова; проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней

¹ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Цель исследования. Изучить влияние фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипин (престанс) на целевые уровни и вариабельность артериального давления (АД) по данным измерения на приеме у врача (ИПВ) и самоконтроля АД (СКАД) в группе из 483 человек популяции российской наблюдательной программы ПРЕВОСХОДСТВО, которым в большинстве случаев он назначен как замена ранее неэффективной моно- и комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ).

Материалы и методы. В субанализ включены данные 483 пациентов (возраст $57,9 \pm 10,8$ года; 34 % мужчины) с неконтролируемой артериальной гипертонией (АГ), как не леченные, так и получавшие антигипертензивную моно- или комбинированную терапию в составе свободных или фиксированных комбинаций 2–3 антигипертензивных препаратов и которым врачи в качестве коррекции антигипертензивной терапии решали назначить престанс. Период наблюдения составил 24 нед. **Результаты.** На момент окончания исследования пациенты получали престанс в следующих дозах: 5/5 мг (34 % пациентов), 10/5 мг (39,5 %), 5/10 мг (3,9 %), 10/10 мг (22 %). В анализируемой группе больных исходное АД составило $160,0 \pm 8,8/92,6 \pm 7,4$ мм рт. ст., через 24 нед АД снизилось до $125,9 \pm 7,9/77,8 \pm 5,0$ мм рт. ст. (по сравнению с исходным $p < 0,001$). По данным СКАД утреннее АД достоверно ($p < 0,001$) снизилось со $147,0 \pm 13,3/85,6 \pm 7,2$ до $127,5 \pm 8,3/78,9 \pm 5,6$ мм рт. ст. через 24 нед. Аналогичные закономерности выявлены и для вечернего АД. Целевого АД по данным ИПВ достигли 93 % больных, по данным СКАД – 78 %. Вариабельность АД в разные дни по данным СКАД достоверно ($p < 0,001$) снизилась от 2-го к 5-му визиту: с $5,1 \pm 3,2/3,4 \pm 2,3$ до $2,7 \pm 2,0/2,3 \pm 1,5$ мм рт. ст.

Заключение. Назначение фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипин больным АГ уже в начале лечения, как и перевод с недостаточно эффективной моно- или комбинированной антигипертензивной терапии на фиксированную комбинацию периндоприла аргинин/амлодипин – рациональный путь оптимизации терапии в условиях клинической практики, который обеспечивает снижение уровня и вариабельности АД по данным, как ИПВ, так и СКАД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, вариабельность артериального давления, вариабельность артериального давления между визитами, вариабельность артериального давления в разные дни, самоконтроль артериального давления, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, периндоприл, амлодипин, исследование ПРЕВОСХОДСТВО.

O.D. Ostroumova^{1,2}

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Effect of a fixed-dose combination of perindopril arginine/amlopidine on the level and variability of blood pressure according to its office visit-to-visit measurements and self-measurements at home: A subanalysis of the PREVOSHODSTVO (SUPERIORITY) program

Aim. To study the effect of a fixed-dose combination of perindopril arginine/amlopidine (prestans) on the goal levels and variability of blood pressure (BP) according to its office visit-to-visit measurements and self-measurement (OVVM and SM) in a subgroup of 483 people from the population of the Russian observational SUPERIORITY program, most cases of whom are given the combination replacing the previously ineffective mono- and combination antihypertensive therapy (AHT).

Subjects and methods. The sub analysis included data on 483 patients (34 % men) aged 57.9 ± 10.8 years with uncontrolled hypertension, who were both untreated and treated with antihypertensive mono- or combination therapy using a free or fixed-dose combination of 2-3 antihypertensive drugs and in whom the physicians decided to use prestans to correct AHT. The follow-up period was 24 weeks.

Results. At the end of the investigation, the patients received prestans in the following doses: 5/5 mg (34 % of the patients), 10/5 mg (39.5 %), 5/10 mg (3.9 %), and 10/10 mg (22 %). In the analyzed patient group, the baseline BP was $160.8 \pm 8.8/92.6 \pm 7.4$ mm Hg and dropped to $125.9 \pm 7.9/77.8 \pm 5.0$ mm Hg at 24 weeks ($p < 0.001$). According to SM, the morning BP significantly decreased from $147.0 \pm 13.3/85.6 \pm 7.2$ to $127.5 \pm 8.3/78.9 \pm 5.6$ mm Hg at 24 weeks ($p < 0.001$). The evening BP readings showed the similar trends. Target BP was achieved in 93 and 78 % of the patients, as shown by OVVM and SM, respectively. According to SCM, the day-to-day variability of BP significantly decreased from $5.1 \pm 3.2/3.4 \pm 2.3$ Hg mm at Visit 2 to $2.7 \pm 2/0/2,3 \pm 1/5$ mm Hg at Visit 5 ($p < 0.001$).

Conclusion. The use of the fixed-dose combination of perindopril arginine/amlopidine in hypertensive patients just at the beginning of treatment, by switching from insufficiently effective mono- or combination AHT to the fixed-dose combination of perindopril arginine/amlopidine, is an effective way to optimize AHT in clinical practice, which lowers the BP level and variability, as evidenced by both OVVM and SM.

Keywords: hypertension, blood pressure variability, visit-to-visit blood pressure variability, day-to-day blood pressure variability, blood pressure self-measurement, fixed-dose combinations of antihypertensive drugs, perindopril, amlodipine, PREVOSHODSTVO (SUPERIORITY) study.

АГ – артериальная гипертензия
 АГП – антигипертензивные препараты
 АГТ – антигипертензивная терапия
 АД – артериальное давление
 АК – антагонисты кальция
 АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
 БАБ – β-адреноблокатор
 БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II
 ГМЛЖ – гипертрофия миокарда левого желудочка
 ДАД – диастолическое АД
 ДМАД – домашнее мониторирование АД
 ИМ – инфаркт миокарда
 ИМТ – индекс массы тела
 ИПВ – измерение АД на приеме у врача
 ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
 ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
 САД – систолическое артериальное давление
 САД – самоконтроль АД
 СМАД – суточное мониторирование АД
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ССО – сердечно-сосудистые осложнения
 ФК – функциональный класс
 ФР – фактор риска
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 ЧСС – частота сердечных сокращений

Артериальная гипертензия (АГ) – наиболее распространенное в Российской Федерации сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ): ее распространенность достигает 43,4 % [1]. Общеизвестно, что АГ является основным фактором риска (ФР) развития инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической почечной недостаточности и смерти от ССЗ [2, 3]. При этом не вызывает сомнения, что между уровнем артериального давления (АД), особенно систолического, и риском развития осложнений существует прямая пропорциональная зависимость: чем выше АД, тем больше вероятность развития осложнений и смертность. Поэтому главной (хотя и не единственной) задачей в лечении больных АГ считают снижение АД до целевых уровней [2, 3].

Хотя измерение АД на приеме у врача (ИПВ) остается «золотым стандартом» скринингового обследования, диагностики и лечения больных АГ, в настоящее время общепризнано, что измерение АД вне лечебного учреждения, в том числе методом домашнего мониторирования АД (ДМАД), – важное дополнение к стандартному ИПВ [2, 3]. Результаты измерения АД в домашних условиях помогают гораздо точнее, чем результаты ИПВ, прогнозировать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность больных с АГ и более объективно оценивать результаты антигипертензивной терапии (АГТ) [2, 3].

В последние годы несколько независимых исследований показали, что риск развития ССЗ может зависеть не только от уровня, но и от повышенной вариабельности АД [4-7]. Обна-

ружено, что повышенная вариабельность АД (краткосрочная и особенно долгосрочная) является самостоятельным ФР развития и прогрессирования поражения сердца, головного мозга, почек и сосудов, а также сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти [4-7].

Антигипертензивные препараты (АГП) разных классов и разные комбинации АГП не одинаково уменьшают вариабельность АД. Так, в исследовании ASCOT-BLA [4, 8, 9], которое считают краеугольным в проблеме вариабельности АД, обнаружено, что комбинация амлодипин + периндоприл достоверно в большей степени уменьшала вариабельность АД (во время визита, суточную и между визитами) по сравнению с комбинацией β-адреноблокатор (БАБ) + диуретик, что внесло существенный вклад в различия по влиянию на риск развития ИМ и инсульта в пользу комбинации периндоприл + амлодипин. По данным мета-анализа [10, 11], только добавление антагониста кальция (АК) к другим АГП приводит к снижению долгосрочной вариабельности АД.

В последние годы значительно усилился интерес к вариабельности АД в разные дни: установлена ее роль как ФР развития смерти от инсульта, ССЗ и от всех заболеваний [12, 13]. Однако возможности АГП и их комбинаций в снижении вариабельности АД в разные дни пока изучены мало.

Все изложенное определило цель настоящего субанализа программы ПРЕВОСХОДСТВО.

Материалы и методы

В условиях клинической практики РФ запланирована и проведена национальная многоцентровая обсервационная программа ПРЕВОСХОДСТВО – наблюдательная открытая неконтролируемая не интервенционная многоцентровая программа определения эффективности и переносимости лечения с применением фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипин (престанс) у пациентов с АГ 1-2-й степени как при переводе с предшествующей неэффективной

терапии, так и у пациентов, ранее не получавших лечение.

Критерии отбора пациентов.

Согласно критериям включения, в программе приняли участие пациенты старше 18 лет с эссенциальной АГ, у которых зафиксирована недостаточная эффективность проводимой ранее АГТ (клиническое АД 140-179/90 -109 мм рт. ст.) или ранее пациенту АГТ не проводилась (клиническое АД 140-179/90 -109 мм рт. ст.), имелось решение врача перевести пациента на престанс в силу недостаточной эффективности, предшествующей АГТ или ее полного отсутствия и согласие пациента на участие в программе. В программу не включали пациентов, удовлетворяющих хотя бы одному из следующих критериев исключения: вторичные формы АГ, клиническое АД 180/110 мм рт. ст. и выше, ИМ, нестабильная стенокардия или нарушение мозгового кровообращения в последний год перед включением, ХСН III-IV функционального класса, прием 4 АГП и более при включении, сахарный диабет 1-го типа, декомпенсация сахарного диабета 2-го типа, заболевания с выраженными нарушениями функций внутренних органов (печеночная недостаточность, почечная недостаточность и др.), наличие противопоказаний или отмеченной ранее непереносимости к назначению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)/сартанов или дигидропиридиновых АК, неспособность больного понять суть программы и следовать рекомендациям.

В качестве критериев оценки эффективности АГТ использовали основные критерии: динамика клинического и амбулаторного систолического АД (САД) в мм рт. ст., клинического и амбулаторного диастолического АД (ДАД) в мм рт. ст. (1-5-й визит), достижение целевых уровней клинического АД в целом у включенных больных и по отдельным группам, а также дополнительные критерии: число больных, достигших «целевого» САД (<140 мм рт. ст.) или среднего САД по данным самоконтроля АД (СКАД; <135 мм рт. ст.), число больных, у которых удалось достичь «целевого»

ДАД (<90 мм рт. ст. или среднего ДАД по данным дневников пациентов по СКАД <85 мм рт. ст.).

Описание программы и режим назначения престанса. В ходе программы предусмотрено 5 визитов пациента к врачу: 1-й – визит включения и начала терапии, 2-й – первый контрольный визит через 2 нед после начала терапии, 3-й – второй контрольный визит через 1 мес после начала терапии, 4-й – третий контрольный визит через 3 мес после начала терапии, 5-й – заключительный визит пациента к врачу через 6 мес после начала терапии. Следовательно, период наблюдения составил 6 мес. Доза престанса определялась лечащим врачом.

Программа проводилась в общей сложности в 48 регионах Российской Федерации. В ней приняли участие 233 врача, которые включили в программу в общей сложности 1014 пациентов. Первый пациент включен в августе 2015 г., последний пациент – в марте 2016 г., последний пациент завершил участие в исследовании в сентябре 2016 г. В итоге полностью условия протокола выполнены у 872 пациентов, включенных в исследование. Всем пациентам рекомендовано проведение СКАД по методологии, представленной в европейских рекомендациях по АГ (2013 г.) [2] в течение последних 7 дней перед визитом к врачу (2-5-й визит). В конечном итоге из 872 пациентов мы выбрали больных, удовлетворяющих следующим двум условиям: 1) заполнен дневник СКАД, т.е. перед каждым визитом пациента к врачу, начиная с визита 2, в дневник внесены данные по АД не менее чем по 3 дням подряд; 2) на каждом визите пациента к врачу АД измерено и данные внесены в карту. Из этих 872 пациентов эти два условия выполнены у 483.

Статистический анализ. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием статистического пакета SPSS16.0. Для описания рассматриваемой популяции использовали описательную статистику, для оценки изменений отдельных характеристик пациентов в ходе терапии – критерий Стьюдента для парных выборок. В случае, если функция распределения

рассматриваемой характеристики отличалась от нормального распределения, применяли критерий Вилкоксона. Все используемые критерии двусторонние. Для всех используемых критериев уровень значимости 0,05. Результаты представлены в виде $M \pm sd$.

Результаты

Характеристика больных. Всего в анализ результатов СКАД включенных 483 пациентов – 164 (34 %) мужчины и 319 (66 %) женщин в возрасте от 26 до 87 лет (средний возраст $57,9 \pm 10,8$ года). В возрасте 40-59 лет включены 244 (50,5 %) человека, 60-69 лет – 152 (31,5 %) и 70-79 лет – 50 (10,4 %).

Средняя длительность АГ (с момента установления диагноза) составила $8,1 \pm 6,1$ года. При этом АГ диагностирована менее года назад у 14 (2,9 %) пациентов, от года до 5 лет – у 24,8 %, от 5 до 10 лет – у 37,5 %, 10 лет и более – у 34,4 %. На 1-м визите у 89,4 % больных констатинована 2-я степень АГ, у 10,4 % – 1-я степень АГ. Среди включенных пациентов преобладали больные с избыточной массой тела (индекс массы тела – ИМТ не менее 25, но менее 30 кг/м²) или ожирением (ИМТ >30,0 кг/м²) – 44,3 и 32,5 % соответственно; средний ИМТ $28,5 \pm 4,7$ кг/м². В рассматриваемой группе пациентов средний уровень АД (САД/ДАД) на момент включения составил $160 \pm 8,8/92,6 \pm 7,4$ мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – $76 \pm 9,4$ уд/мин.

В табл. 1 представлены дополнительные ФР развития ССО, имевшиеся у включенных в данный субанализ пациентов. Обращает внимание высокая распространенность абдоминального ожирения и дислипидемии. У 46,2 % больных одновременно имелись 3 ФР и более (от 3 до 6 ФР).

Поражение органов-мишеней в виде гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) отмечено у 322 (66,7 %) пациентов, изменения сетчатки по гипертоническому типу – у 314 (65 %), микроальбуминурия/протеинурия – у 31 (6,4 %).

Из важнейших сопутствующих ССЗ у пациентов рассматриваемой

Таблица 1. ФР включенных пациентов

ФР	Абс. число	%
Курение	121	25,1
Отягощенная по ССЗ наследственность	167	34,5
Гипергликемия натощак	87	18
Абдоминальное ожирение	251	52
Нарушение толерантности к глюкозе	77	16
Возраст (для мужчин старше 55 лет, для женщин старше 65 лет)	189	39,1
Дислипидемия	294	60,9

Таблица 2. Группы АГП, принимаемых при включении в программу ПРЕВОСХОДСТВО

Группа АГП	Абс. число	%
Ингибиторы АПФ	239	49,5
эналаприл	132	27,3
лизиноприл	55	11,4
периндоприл	34	7
рамприп	10	2,1
другие (каптоприл, фозиноприл, зофеноприл)	11	2,3
Диуретики	138	28,6
индапамид	77	15,9
гидрохлоротиазид	49	10,1
торасемид	8	1,7
другие (спиронолактон, хлорталидон, фуросемид, эплеренон)	6	1,6
БАБ	142	29,4
бисопролол	108	22,4
метопролол	18	3,7
небиволол	11	2,3
другие (атенолол, карведилол, соталол)	6	1,2
БРА	85	17,6
лозартан	58	12
валсартан	25	5,2
другие (азилсартан, ирбесартан)	2	0,4
АК	54	11,2
амлодипин	47	9,7
нифедипин	4	0,8
другие (лерканидипин, верапамил, дилтиазем)	3	0,6
Агонисты II-имидазолиновых рецепторов	4	0,8
Фиксированные комбинации		
АГП	43	8,9
БРА + диуретик	17	3,5
Ингибитор АПФ + диуретик	18	3,7
Ингибитор АПФ + АК	4	0,8
БАБ + диуретик	3	0,6
БАБ + АК	1	0,2

Примечание. Прием АГП отдельных групп указан в целом (в виде монотерапии и в составе фиксированных комбинаций). БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II.

популяции была ишемическая болезнь сердца – у 108 (22,4 %), в том числе стабильная стенокардия I-III функционального класса (ФК) у 67 (13,9 %). Стабильная стенокардия III ФК на момент включения диагностирована у 1 (0,2 %) пациента, в основном включенные больные имели стабильную стенокардию II ФК – 53 (11 %). ИМ или инсульт в анамнезе отмечены в единичных случаях – по 18 (3,7 %). ХСН I-II ФК констатируется на момент включения у 165 (34,2 %) больных.

До перевода на фиксированную комбинацию периндоприла аргинин/амлодипин (престанс) 367 (76 %) пациентов уже принимали

АГТ, из них на монотерапии 134 (27,8 %), 2 АГП (в виде свободных или фиксированных комбинаций) принимали 172 (35,6 %) пациента, 3 и более АГП – 61 (12,6 %). Чаще всего ранее пациенты лечились ингибиторами АПФ, диуретиками и/или БАБ (табл. 2), из ингибиторов АПФ чаще других назначался эналаприл, из АК – амлодипин, из БАБ – бисопролол, из диуретиков – индапамид и гидрохлоротиазид, из БРА – лозартан, из фиксированных комбинаций – комбинация БРА или ингибитора АПФ с диуретиком. Отмеченные особенности предшествующей АГТ в программе ПРЕВОСХОДСТВО соответствуют клинической практике

в РФ, о чем ранее сообщалось в публикациях о результатах крупных эпидемиологических исследований (ПИФАГОР IV, ЭССЕ-РФ), включавших раздел по фармакоэпидемиологии [14, 15].

Сопутствующая медикаментозная терапия указана в картах 248 (48,3 %) пациентов. Статины принимали 130 (26,9 %) больных, антиагреганты – 103 (21,3 %), антикоагулянты – 3 (0,6 %), нитраты – 10 (2,1 %), триметазилин – 21 (4,4 %), ивабрадин – 1 (0,2 %).

На 1-м визите 203 (42 %) больным фиксированная комбинация периндоприла аргинин/амлодипин (престанс) назначена в дозе 5/5 мг,

Таблица 3. Изменение АД и ЧСС на фоне лечения престансом (периндоприла аргинин/амлодипин; n = 483)

Визит	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	ЧСС, уд/мин
1-й	160,0 ± 8,8	92,6 ± 7,4	76,0 ± 9,4
2-й	144,7 ± 12,6*	85,6 ± 7,4*	73,6 ± 8,1*
3-й	135,3 ± 12,0*	81,5 ± 6,8*	71,5 ± 6,7*
4-й	129,8 ± 9,8*	79,3 ± 5,9*	70,1 ± 6,4*
5-й	125,9 ± 7,9*	77,8 ± 5,0*	68,9 ± 5,4*

Примечание. * — различия достоверны (p < 0,001) по сравнению с исходными данными (1-й визит)

Таблица 4. Изменение суточной дозы престанса (периндоприла аргинин/амлодипин) в ходе терапии

Доза периндоприла амлодипина, мг	Визит									
	1-й		2-й		3-й		4-й		5-й	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
10/10	82	17,0	102	21,1	113	23,4	109	22,6	106	22,0
10/5	181	37,5	202	48,1	190	39,3	190	39,3	191	39,5
5/10	17	3,5	19	3,9	19	3,9	18	3,7	19	3,9
5/5	203	42,0	158	32,7	158	32,7	163	33,7	164	34,0
5/2,5	0	0	2	0,4	3	0,6	3	0,6	3	0,6

Таблица 5. Динамика САД, ДАД и ЧСС по дневникам самоконтроля пациентов

Показатель	Визит			
	2-й	3-й	4-й	5-й
САД, мм рт. ст.				
утреннее	147,0 ± 13,3	136,9 ± 10,8*	131,8 ± 9,6*	127,5 ± 8,3*
вечернее	145,2 ± 13,9	135,9 ± 11,0*	131,2 ± 10,0*	127,5 ± 8,3*
ДАД, мм рт. ст.				
утреннее	85,6 ± 7,2	82,7 ± 6,3*	80,9 ± 5,7*	78,9 ± 5,6*
вечернее	84,4 ± 6,9	81,9 ± 6,0*	80,3 ± 5,5*	78,6 ± 4,8*
ЧСС, уд./мин				
утреннее	74,0 ± 7,2	71,8 ± 5,9*	70,6 ± 5,5*	69,2 ± 4,9*
вечернее	74,5 ± 7,1	72,3 ± 6,3*	71,2 ± 5,7*	69,6 ± 5,2*

Примечание. * – различия достоверны (p < 0,001) на каждом следующем визите по сравнению с предыдущим

Таблица 6. Изменение вариабельности САД и ДАД по данным СКАД на фоне лечения престансом (периндоприла аргинин/амлодипин)

Вариабельность АД, мм рт. ст.	Перед 2-м визитом	Перед 3-м визитом	Перед 4-м визитом	Перед 5-м визитом
САД				
утреннее	5,8 ± 3,7	4,4 ± 2,8*	3,8 ± 2,2*	3,3 ± 2,4*
вечернее	5,8 ± 3,8	4,4 ± 2,8*	4,2 ± 3,2*	3,4 ± 2,4*
разница утро-вечер	5,4 ± 3,8	5,0 ± 3,6*	4,8 ± 3,5**	4,3 ± 2,9*
вариабельность в разные дни	5,1 ± 3,2	3,9 ± 2,3*	3,5 ± 2,1*	2,7 ± 2,0*
ДАД				
утреннее	3,9 ± 2,8	3,9 ± 2,3*	3,0 ± 2,2*	2,8 ± 2,1*
вечернее	3,8 ± 2,5	3,3 ± 2,3*	3,0 ± 2,0*	2,7 ± 2,0*
разница утро-вечер	3,4 ± 2,6	3,5 ± 2,6	3,4 ± 2,4	3,0 ± 2,5***
вариабельность в разные дни	3,4 ± 2,3	2,8 ± 2,0*	2,5 ± 1,7*	2,3 ± 1,5*

Примечание. Различия достоверны по сравнению с результатами перед 2-м визитом: * – $p < 0,001$; ** – $p = 0,007$; *** – $p = 0,0058$.

17 (3,5 %) – в дозе 5/10 мг, 181 (37,5 %) – в дозе 10/5 мг, 82 (17 %) – в дозе 10/10 мг. В большинстве случаев врачи назначали престанс утром, однако 130 (26,9 %) больным препарат назначен на вечерний прием.

Все пациенты рассматриваемой популяции завершили исследование в срок в соответствии с протоколом.

Динамика АД на фоне лечения престансом. После перевода на престанс, начиная со 2-го визита, выявлено достоверное снижение САД и ДАД, а также ЧСС (табл. 3).

Уже на 2-м визите 28,4 % рассматриваемой выборки пациентов достигли целевого уровня АД (менее 140/90 мм рт. ст.), на 3-м визите – 59,2 %, на 4-м визите – 79,1 %, а в конце периода наблюдения (5-й визит) – 92,8 %. Изменение дозы престанса в ходе исследования отражено в табл. 4.

Из приведенных данных видно, что одновременно идут два встречных процесса: с одной стороны, у ряда пациентов суточная доза препарата увеличивается (этот процесс преобладает), с другой стороны, у других пациентов суточная доза уменьшается. Полученные

результаты свидетельствуют, что в условиях клинической практики используются все дозировки престанса, и это позволило врачам индивидуализировать лечение и обеспечить высокий процент достижения целевого АД.

На каждом визите, начиная со 2-го (В2), врач должен был проанализировать заполненные дневники СКАД пациентов и оценить по приведенным в дневниках данным утренние и вечерние значения САД, ДАД и ЧСС. Динамика этих показателей представлены в табл. 5. И утренние, и вечерние значения САД, ДАД и ЧСС, согласно данным СКАД, статистически значимо уменьшаются на каждом следующем визите по сравнению с предыдущим ($p < 0,001$).

Целевое значение для АД при самоконтроле отличается от такового при ИПВ и составляет менее 135/85 мм рт. ст. [2, 3]. В программе ПРЕВОСХОДСТВО на фоне лечения престансом (периндоприла аргинин/амлодипин) число пациентов, достигших целевых уровней АД по СКАД, неуклонно увеличивалось от 2-го визи-

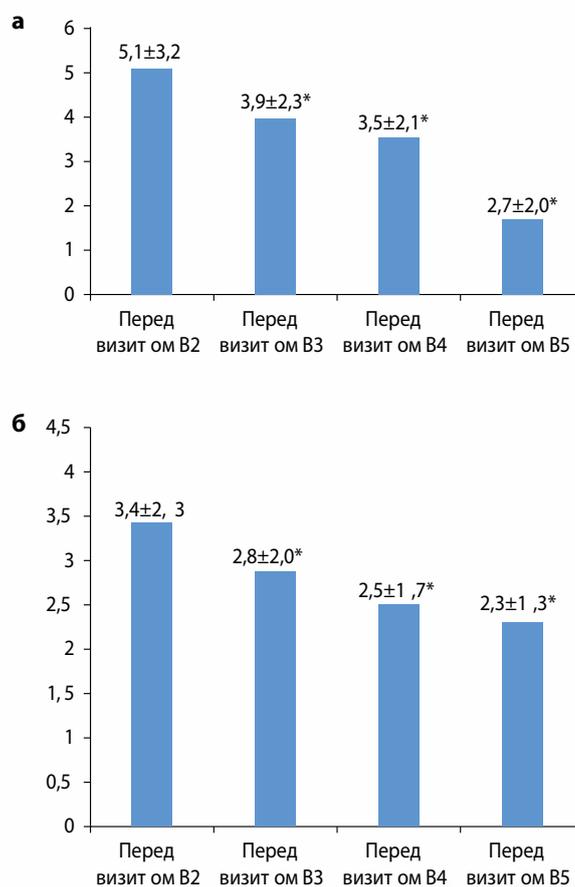


Рисунок. Уменьшение вариабельности АД в разные дни под влиянием терапии с применением фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипин (субанализ программы ПРЕВОСХОДСТВО).

а – вариабельность САД; б – вариабельность ДАД. * – различия достоверны ($p < 0,001$) по сравнению с визитом В2.

Таблица 7. Влияние терапии престансом (периндоприла аргинин/амлодипин) на биохимические показатели крови

Показатель	Визит		
	1-й	5-й	р
Калий, ммоль/л		4,3 ± 0,5	0,051
Натрий, ммоль/л	139,7 ± 5,6	139,6 ± 4,8	0,876
Глюкоза, ммоль/л	5,2 ± 0,8	5,03 ± 0,64	<0,001*
Креатинин, мкмоль/л	84,5 ± 14,7	82,6 ± 13,0	<0,001*
Общий холестерин, ммоль/л	5,6 ± 1,0	4,9 ± 0,7	<0,001*
ЛПНП, ммоль/л	3,07 ± 0,89	2,55 ± 0,82	<0,001*
ЛПВП, ммоль/л Т	1,36 ± 0,47	1,43 ± 0,49	0,007*
Триглицериды, ммоль/л	1,77 ± 0,59	1,52 ± 0,45	<0,001*

Примечание. ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

та (14,3 %) к каждому последующему визиту (3-й визит 40,6 %, 4-й визит 59,8 %) и на заключительном 5-м визите составило 78,1 %.

По дневникам СКАД пациентов нами оценен ряд параметров, характеризующих вариабельность АД (табл. 6; см. рисунок). Все три рассматриваемых параметра вариабельности САД и ДАД (вариабельность в разные дни, вариабельность утреннего АД и вариабельность вечернего АД) статистически значимо ($p < 0,001$) меньше на каждом визите, начиная с визита В3, по сравнению с визитом В2. Кроме того, на визите В5 зафиксировано достоверное уменьшение разницы в уровне САД между утренним и вечерним измерением.

Нами также оценено влияние терапии периндоприла аргинина/амлодипина на вариабельность САД между визитами (по ИПВ) для рассматриваемой группы пациентов из 483 человек. В период (В1-В3) вариабельность САД составила $15,7 \pm 5,0$ мм рт. ст., а в период (В3-В5) достигала $3,8 \pm 2,5$ мм рт. ст.

В группе из 483 больных не отмечено нежелательных явлений, в том числе серьезных, ни у одного человека. Влияние терапии периндоприла аргинина/амлодипина на ряд биохимических показателей представлено в табл. 7. Так, содержание в плазме крови глюкозы, креатинина, ОХС, ЛПНП, ТГ статистически значимо снижается на фоне терапии с применением периндоприла аргинина/амлодипин. Содержание в крови ЛПВП, напротив, статистически значимо увеличивается в ходе терапии.

Все положительные изменения могут быть связаны с приемом исследуемого препарата, а могут быть обусловлены получаемой пациентами другой медикаментозной терапией. В частности, изменения липидного состава крови могут быть объяснены тем, что на момент включения в программу 27 % пациентов получали статины.

Обсуждение

Общепризнано, что измерение уровня АД в домашних условиях – важнейшее дополнение к ИПВ [2, 3]. При этом подчеркивается, что для оптимизации динамического наблюдения СКАД эффективнее, чем суточное мониторирование АД (СМАД) [2]. Так, СКАД по сравнению со СМАД предоставляет данные за длительное время, позволяет оценить вариабельность АД в разные дни, более дешево, более доступно и его легче повторить [2]. Прогностическая значимость результатов домашнего измерения АД очень высока [2]. Так, домашнее АД сильнее, чем ИПВ, коррелирует с вызванным АГ поражением органов-мишеней, в частности с ГМЛЖ [16]. Ряд мета-анализов проспективных исследований, проведенных в общей популяции, в первичном звене медицинской помощи и у больных АГ, свидетельствуют, что домашнее АД помогает гораздо точнее прогнозировать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, чем ИПВ [17, 18].

Поэтому крайне важными представляются полученные в настоящем субанализе данные, что на фоне ле-

чения престансом утренние и вечерние значения САД и ДАД, согласно данным СКАД, существенно и статистически значимо уменьшаются на каждом следующем визите по сравнению с предыдущим, а целевой уровень АД по ДМАД в конце периода наблюдения отмечен почти в 80 % случаев.

Не следует также забывать, что стандартное измерение АД (ИПВ) остается «золотым стандартом» диагностики и лечения АГ [2, 3]. Поэтому особого внимания заслуживает то, что целевых уровней АД при ИПВ достигли 93 % больных рассматриваемой в настоящем субанализе выборки. Перевод больных на фиксированную комбинацию периндоприла аргинин/амлодипин уже начиная со 2-го визита приводил к значительному снижению САД и ДАД при ИПВ и в дальнейшем этот эффект увеличивался от визита к визиту. Следовательно, можно сделать вывод, что престанс в условиях клинической практики демонстрирует очень хороший антигипертензивный эффект, и это подтверждается данными как ИПВ, так и ДМАД.

В последние годы значительно вырос интерес к повышенной вариабельности АД как ФР развития ССО, церебральных и почечных осложнений, а также смерти от ССЗ [4-7]. Существуют разные виды вариабельности АД и, хотя общепризнанной классификации нет, обычно вариабельность подразделяют на краткосрочную и долгосрочную [19], хотя некоторые авторы выделяют и среднесрочную вариабельность АД

[20]. Согласно различным классификациям, вариабельность АД в разные дни относят либо к долгосрочной [19], либо к среднесрочной [20]. Вариабельность АД в разные дни определяется на основании результатов СКАД, в том числе отдельно для утренних и вечерних измерений [21, 22]. Повышенная вариабельность АД (САД и ДАД) в разные дни является независимым прогностическим фактором смерти от ССЗ, а повышенная вариабельность САД – инсульта [23]. Согласно результатам финского исследования [22], вариабельность САД и/или ДАД в разные дни, утреннего САД и ДАД, различия между утренними и вечерними значениями САД и ДАД являлись независимыми предикторами смерти от любых заболеваний и риска развития фатальных и нефатальных ССО. Выявлена также прогности-

ческая значимость вариабельности ДАД в вечернее время в отношении общей смертности [22]. В свете изложенного крайне важным представляется, что терапия престансом в условиях клинической практики приводила к достоверному снижению всех параметров, характеризующих вариабельность АД по СКАД.

Прогностическая значимость вариабельности АД между визитами не вызывает сомнений [4, 5, 19, 20]. Результаты исследования NHANES III (The National Health and Nutrition Examination Survey) [5] с участием 956 обследованных продемонстрировали, что вариабельность САД между визитами >4,80 мм рт. ст. ассоциируется с 57 % повышением общей смертности. В настоящем субанализе зафиксировано, что лечение престансом позволяет достоверно снизить

вариабельность САД между визитами до уровня менее 4,8 мм рт. ст. (в конце периода наблюдения она составила в среднем 3,8 мм рт. ст.). Снижение вариабельности САД между визитами на фоне лечения престансом обнаружено ранее и в других российских исследованиях, выполненных в условиях клинической практики [24, 25].

Заключение

Назначение престанса уже в начале лечения больным АГ, как и перевод пациентов с недостаточно эффективной моно- или комбинированной АГТ на фиксированную комбинацию периндоприла аргинина/амлодипина (престанс), – рациональный путь оптимизации АГТ, который обеспечивает снижение уровня и вариабельности АД по данным, как ИПВ, так и СКАД. ■

Список литературы:

1. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В., Шальнова С.А., Яровая Е.Б., Конради А.О., Бойцов С.А. от имени участников исследования. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология. 2014; 10:4-12. [Chazova IE, Zhernakova YuV, Oschepkova EV, Sha'nova SA, Yarovaya EB, Konradi AO on behalf of participants of the research. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Russian Population of Patients with Arterial Hypertension. Kardiologiya. 2014; 10:4-12. (In Russ.)].
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes P, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F 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). Hypertens J. 2013; 31:1281-1357. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh1151>
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: клинические рекомендации. Кардиологический вестник. 2015; X (1):3-30. [Diagnostics and treatment of arterial hypertension (Clinical Guidelines). Kardiologicheskij Vestnik. 2015; X (1):3-30. (In Russ.)].
4. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. Lancet. 2010; 375:895-905. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60308-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60308-X)
5. Muntner P, Shimbo D, Tonelli M, Reynolds K, Arnett DK, Oparil S. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994. J Hypertension. 2011; 57:160-166.
6. Muntner P, Whittle J, Lynch AI, Colantonio LD, Simpson ML, Einhorn PT, Levitan EB, Whelton PK, Cushman CW, Louis GT, Davis BR, and Oparil S for the ALLHAT Collaborative Research Group. Visit-to-visit variability of blood pressure and coronary heart disease, stroke, heart failure and mortality: A cohort study. Ann Intern Med. 2015;163(5):329-338. <https://doi.org/10.7326/M14-2803>
7. Tai C, Sun Y, Dai N, Xu D, Chen W, Wang J, Protogerou A, van Sloten TT, Blacher J, Safar ME, Zhang Y, Xu Y. Prognostic significance of visit-to-visit systolic blood pressure variability.
8. Dahlöf B., Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentral randomized controlled trial. Lancet. 2005; 366:895-906. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67185-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67185-1)
9. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, Poulter NR, Sever PS, on behalf of the ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta-blockers and calcium-channel blockers on within individual variability in blood pressure and risk of stroke. Lancet Neurology. 2010; 9:469-480. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70066-1)

10. Webb AJS, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in BP and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375:906-915.
11. Rothwell PM, Webb AJS. Effect of Dose and Combination of Antihypertensives on Interindividual Blood Pressure Variability: A Systematic Review. *Stroke*. 2011; 42:2860-2865.
12. Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. Prognostic Value of the Variability in Home-Measured Blood Pressure and Heart Rate the Finn-Home Study. *Hypertension*. 2012; 59:212-218. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.178657>
13. Asayama K, Kikuya M, Schutte R, Thijs L, Hosaka M, Satoh M, Hara A, Obara T, Inoue R, Metoki H, Hirose T, Ohkubo T, Staessen JA, and Imai Y. Home Blood Pressure Variability as Cardiovascular Risk Factor in the Population of Ohasama. *Hypertension*. 2013;61(1):61-69. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00138>
14. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л., Алимova Э.Э., Смирнова Е.П., Белоусов Д.Ю. и группа исследователей (аналитическая группа исследования ПИФАГОР). Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV (опрос пациентов с артериальной гипертензией). *Системные гипертензии*. 2015; 12(3):11-18. [Leonova MV, Belousov IuB, Shteinberg LL, Alimova EE, Smirnova EP, Belousov DYU and group of researchers analytical group of PIFAGOR IV study. The results of the pharmacoepidemiological study PIFAGOR IV concerning arterial hypertension (AH patients survey). *Systemic Hypertension*. 2015;12(3):11-18. (In Russ.)].
15. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Конради А.О., Либис Р.А., Минаков А.В., Недогода С.В., Ощепкова Е.В., Романчук С.А., Ротарь О.П., Трубачева И.А. И.А., Чазова И.Е., Шляхто Е.В. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):4-14. [Boytsov SA, Balanova YA, Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, Gatagonova TM, Duplyakov DV, Efanov AY, Zhernakova Y.V., Konradi AO, Libis RA, Minakov AV, Nedogoda SV, Oshchepkova EV, Romanchuk SA, Rotar OP, Trubacheva IA, Chazova IE, Shlyakhto EV. Arterial hypertension among individuals of 25-64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4-14. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>
16. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home vs. ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2012; 30:1289-1299. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3283531eaf>
17. Stergiou GS, Siontis KC, Ioannidis JP. Home blood pressure as a cardiovascular outcome predictor: it's time to take this method seriously. *Hypertension*. 2010; 55:1301-1303. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.150771>
18. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens* 2012; 30:449-456. 104. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens*. 2005; 19:801-807. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834e4aed>
19. Chenniappan M. Blood Pressure Variability: Assessment, Prognostic Significance and Management. *Journal of The Association of Physicians of India*. 2015; 63:47-53.
20. Stevens SL, Wood S, Koshiar C, Law K, Glasziou P, Stevens RJ, McManus RJ. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;354: i4098. <https://doi.org/10.1136/bmj.i4098>.
21. Горбунов ВМ. Современные представления о вариабельности артериального давления. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2012;8(6):810-818. [Gorbunov VM. Modern views on the variability of blood pressure. *Rational Pharmacother. Card*. 2012;8(6):810-818. (In Russ.)].
22. Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: The Finn-home study. *Hypertension*. 2012; 59:212-218. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.178657>
23. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T, Inoue R, Hoshi H, Hashimoto J, Totsumi K, Satoh H, Imai Y. Day-to-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: The Ohasama study. *Hypertension*. 2008;52:1045-1050. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.104620>
24. Остроумова О.Д. Первые результаты российской базы данных международного проспективного наблюдательного регистра вариабельности артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией. *Системные гипертензии*. 2014;11(4):9-16. [Ostroumova OD. First results of the Russian database of international prospective observational registry variability of blood pressure in patients with hypertension. *Systemic Hypertension*. 2014;11(4):9-16. (In Russ.)].
25. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Ходорович Н.А. от имени врачей — участников программы КОНСТАНТА. Оптимизация лечения больных артериальной гипертензией в реальной клинической практике: роль фиксированной комбинации периндоприла А/амлодипина (результаты российской наблюдательной программы КОНСТАНТА). *Терапевтический архив*. 2015; 3:66-70. [Kobalava ZhD, Kotovskaya YUV, Khodorovich NA on behalf of physicians participating in the CONSTANT program. Optimization of treatment in hypertensive patients in real clinical practice: Role of a fixed-dose perindopril A and amlodipine combination (Results of the Russian observational CONSTANT trial). *Terapevticheskii arkhiv*. 2015; 3:66-70. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/terarkh201587366-70>

Впервые опубликовано в журнале «Терапевтический архив», 08, 2017, 29-36

Влияние фиксированной комбинации индапамид/периндоприл на уровень артериального давления в течение суток и когнитивные функции у нелеченых пациентов среднего возраста с эссенциальной артериальной гипертензией

Т.М. Остроумова¹, В.А. Парфенов¹, О.Д. Остроумова^{1,2}, Е.В. Борисова^{2,3}

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. Е.О. Мухина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Цель исследования – изучение влияния фиксированной комбинации (ФК) индапамид/периндоприл на уровень артериального давления (АД) в течение суток и состояние когнитивных функций у пациентов среднего возраста с неосложненной эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) 1–2-й степени, не получавших ранее медикаментозную антигипертензивную терапию.

Пациенты и методы. В открытом проспективном исследовании участвовали 25 пациентов (9 мужчин и 16 женщин) в возрасте 40–59 лет с уровнем диастолического АД по данным рутинного измерения 90–109 мм рт. ст. и/или систолического АД 140–179 мм рт. ст. В качестве стартовой антигипертензивной терапии они получали ФК индапамид 1,25 мг/периндоприл 5 мг 1 раз в сутки утром, при необходимости через 2 нед (если рутинное АД было $\geq 140/90$ мм рт. ст.) назначалась ФК индапамид 2,5 мг/периндоприл 10 мг 1 раз в сутки утром. Период наблюдения составил 14–16 нед. Исходно и в конце наблюдения у пациентов проводили измерение АД, суточное мониторирование АД (СМАД) и оценку когнитивных функций с помощью монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCa), теста 10 слов (непосредственное и отсроченное воспроизведение), теста вербальных ассоциаций (литеральные и категориальные ассоциации), теста связи цифр (Trail making test, part A – ТМТ, часть А), теста связи цифр и букв (ТМТ, часть В), теста Струпа.

Результаты. Под влиянием терапии ФК индапамид/периндоприл в конце периода наблюдения у пациентов отмечены статистически значимое снижение уровня АД как при рутинном измерении, так и при СМАД (в целом за сутки, в периоды бодрствования и сна); статистически значимое улучшение когнитивных функций: увеличение количества называемых слов в тесте 10 слов при непосредственном (с $5,5 \pm 1,6$ до $6,5 \pm 1,5$ слова; $p = 0,02$ по сравнению с исходными данными) и отсроченном (с $6,2 \pm 1,7$ до $7,4 \pm 1,4$ слова; $p = 0,004$ по сравнению с исходными данными) воспроизведении, уменьшение времени выполнения части В теста ТМТ (с $112,6 \pm 42,5$ до $90,4 \pm 28,4$ с; $p = 0,02$) и части З теста Струпа (с $135,5 \pm 50,1$ до $112,6 \pm 19,6$ с; $p = 0,02$), увеличение количества называемых слов в тесте на категориальные ассоциации (с $6,5 \pm 2,4$ до $8,1 \pm 2,9$ слова; $p = 0,02$).

Заключение. Полученные результаты показывают, что у пациентов среднего возраста с эссенциальной АГ, ранее не получавших медикаментозную антигипертензивную терапию, ФК индапамид/периндоприл обеспечивает эффективное снижение АД по данным рутинного измерения и СМАД, а также улучшает когнитивные функции, в частности внимание, скорость обработки информации, семантическую память, когнитивную гибкость, краткосрочную и долгосрочную память.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; средний возраст; головной мозг; поражение органов-мишеней; суточное мониторирование артериального давления; когнитивные функции; антигипертензивная терапия; фиксированная комбинация антигипертензивных препаратов; периндоприл; индапамид.



T.M. Ostroumova¹, V.A. Parfenov¹, O.D. Ostroumova^{1,2}, E.V. Borisova^{2,3}

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia;

²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow;

³E.O. Mukhin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

Effect of indapamide/perindopril fixed-dose combination on 24-hour blood pressure and cognitive functions in treatment-naïve middle-aged patients with essential arterial hypertension

Objective: to investigate the effect of indapamide/perindopril fixed-dose combination (FC) on 24-hour blood pressure (BP) and cognitive functions in antihypertensive treatment-naïve middle-aged patients with uncomplicated grade 1-2 essential arterial hypertension (EAH).

Patients and methods. The open prospective study enrolled 25 patients (9 men and 16 women) aged 40-59 years with a diastolic BP of 90-109 mm Hg and/or a systolic BP of 140-179 mm Hg, as evidenced by routine measurements. As starting antihypertensive therapy, the patients received indapamide 1.25/perindopril 5 mg FC once daily in the morning; if necessary, after 2 weeks (if the routine blood pressure was $\geq 140/90$ mm Hg) they took indapamide 2.5/perindopril mg once daily in the morning. The follow-up period was 14-16 weeks. Before and at the end of the follow-up, the patients underwent 24-hour ambulatory BP monitoring (ABPM) and evaluation of cognitive functions using the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), ten-words test (immediate and delayed word recall), verbal association test (literal and categorical associations), number connecting test (Trail making test (TMT), part A and numbers and letters connecting test (TMT) part B), and Stroop test.

Results. At the end of the follow-up period, treatment with indapamide/perindopril fixed-dose combination showed a statistically significant reduction in BPs, as evidenced by routine measurements and ABPM (during 24-hour, and awake and sleep periods); a statistically significant cognitive improvement: an increase in the number of the so-called words in the ten-words test during both immediate (from 5.5 ± 1.6 to 6.5 ± 1.5 words; $p = 0.02$ vs baseline) and delayed (from 6.2 ± 1.7 to 7.4 ± 1.4 words; $p =$ vs baseline) recalls, a decrease in the performance time of TMT-B (from 112.6 ± 42.5 to 90.4 ± 28.4 sec; $p = 0.02$) and Stroop test Part 3 (from 135.5 ± 50.1 to 112.6 ± 19.6 sec; $p = 0.02$), and a larger number of called words in the categorical associations test (from 6.5 ± 2.4 to 8.1 ± 2.9 words; $p = 0.02$).

Conclusion. The results obtained indicate that in treatment-naïve middle-aged patients with EAH, indapamide/perindopril fixed-dose combination assures an effective reduction in BPs, as evidenced by routine measurements and ABPM, also improves cognitive functions, particularly attention, information processing speed, semantic memory, cognitive flexibility, and short-term and long-term memory.

Keywords: hypertension; middle age; brain; target organ damage; 24-hour ambulatory blood pressure monitoring; cognitive functions; antihypertensive therapy; fixed-dose combinations of antihypertensive drugs; perindopril; indapamide.

В настоящее время известны 93 фактора развития и прогрессирования когнитивных нарушений (КН) [1], с практической точки зрения важно, что часть из них являются модифицируемыми (изменяемыми). В 2016 г. J.P. Miche [2] выделил 10 главных модифицируемых факторов риска развития КН и деменции, один из которых – артериальная гипертензия (АГ) в среднем возрасте (35 лет – 64 года). Имеются убедительные доказательства того, что наличие АГ в среднем возрасте, особенно нелеченой или неадекватно леченой (недостижение целевых значений артериального давления – АД), увеличивает риск развития КН, сосудистой деменции и болезни Альцгеймера [3-7]. В Российской Федерации распространенность АГ у лиц молодого и среднего возраста чрезвычайно высока: по данным российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, в котором изучались представительные выборки населения России в возрасте 25-64 лет, распространенность АГ в этой возрастной группе достигала 44 % [8].

В то же время у больных среднего возраста с АГ КН имеются уже на самых ранних этапах заболевания. Так, у не леченных ранее пациентов среднего возраста с неосложненной АГ 1-2-й степени с небольшой длительностью заболевания нами обнаружено нарушение управляющих функций и скорости обработки информации по сравнению со здоровыми лицами того же возраста [9]. По мере прогрессирования АГ (развитие поражения органов-мишеней, цереброваскулярных осложнений) у пациентов среднего возраста выявляются снижение слухоречевой памяти, концентрации внимания, скорости выполнения нейропсихологических тестов, речевой продукции, пространственной ориентации [10]. Особо значимо в данной клинической ситуации снижение когнитивных функций по шкалам, оценивающим функции лобных долей головного мозга: усвоение и закрепление программы действия, способности к обобщению и анализу, концептуализации и др. [10]. КН у пациентов с АГ среднего возраста могут затрагивать все сферы когни-

тивной деятельности, но в большей степени – нейродинамические показатели (речевая активность, способность к концентрации внимания, скорость психомоторных процессов) [10].

Хотя в настоящее время и считается доказанным в ряде многоцентровых рандомизированных исследований, что антигипертензивная терапия способна снижать риск развития новых случаев деменции, пусть и не во всех подгруппах больных [11-13], влияние различных антигипертензивных препаратов на когнитивные функции изучено мало. В 2013 г. был опубликован важный мета-анализ, посвященный влиянию антигипертензивной терапии на когнитивные функции [14]. Согласно его результатам, на фоне антигипертензивной терапии отмечено статистически значимое по сравнению с плацебо улучшение всех анализируемых когнитивных функций (исполнительные функции, оперативная и эпизодическая память, скорость когнитивных процессов, внимание, речь). Однако было обнаружено, что разные антигипертензивные пре-

параты, даже относящиеся к одной фармакологической группе, могут разнонаправленно влиять на когнитивные функции (ухудшать, быть нейтральными или улучшать) [14]. Сходные данные получены и в крупном кросс-секционном исследовании [15] влияния терапии различными лекарственными средствами, в том числе антигипертензивными, на когнитивные функции.

В настоящее время приоритет в лечении АГ отдан комбинированной антигипертензивной терапии, прежде всего фиксированным комбинациям (ФК) антигипертензивных препаратов [16, 17]. В июне 2018 г. были представлены новые Европейские рекомендации по диагностике и лечению АГ, в которых впервые закреплена стратегия преимущества ФК в качестве стартовой антигипертензивной терапии для большинства пациентов с АГ. Также в новых рекомендациях подчеркивается, что, если нет особых показаний, предпочтительнее в лечении больных АГ следует отдавать комбинации блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), например, ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), с диуретиком (предпочтительно тиазидоподобным) или антагонистом кальция. В то же время влияние ФК антигипертензивных препаратов на когнитивные функции оценивалось лишь в единичных исследованиях [18, 19].

В свете новых подходов к лечению АГ среди рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов особого внимания заслуживает ФК иАПФ периндоприла с тиазидоподобным диуретиком индапамидом (Нолипрел А форте/Нолипрел А Би-форте, «Сервье», Франция), характеризующаяся высокой антигипертензивной эффективностью, хорошим профилем безопасности и органопротективными свойствами.

Цель исследования – изучение влияния ФК периндоприл/индапамид на уровень АД в течение суток и состояние когнитивных функций у пациентов среднего возраста с неосложненной эссенциальной АГ 1-2-й степени, не получавших ранее ме-

дикаментозной антигипертензивной терапии.

Пациенты и методы. Этические аспекты. Протокол исследования был утвержден локальным комитетом по этике Первого Московского государственного медицинского университета (МГМУ) им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), протокол № 11-16 от 14.12.2016. Все исследования были осуществлены в соответствии с утвержденными руководящими принципами проведения клинических исследований. Информированное согласие было получено от каждого участника исследования.

Пациенты. В исследование последовательно включены 25 больных с АГ 40-59 лет, соответствующих критериям включения/невключения и подписавшие информированное согласие (9 мужчин и 16 женщин, средний возраст $51,4 \pm 4,8$ года). Средняя длительность АГ составила $1,5 \pm 1,9$ года, у 32 % больных диагноз был поставлен впервые. Ранее все пациенты с АГ не получали регулярно медикаментозную антигипертензивную терапию.

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 40 до 59 лет; офисное систолическое АД (САД) – 140-179 мм рт. ст. и/или диастолическое АД (ДАД) – 90-109 мм рт. ст.; наличие поражения хотя бы одного органа-мишени (сердце, сосуды, почки); отсутствие медикаментозной антигипертензивной терапии или нерегулярный прием антигипертензивных препаратов; подписание информированного согласия.

Критерии не включения: ожирение III степени; возраст до 40 лет или 60 лет и старше; беременность, лактация; уровень офисного АД $>180/110$ мм рт. ст.; клинически значимое заболевание сердца (в том числе перенесенный инфаркт миокарда, атриовентрикулярная блокада II и III степени без искусственного водителя ритма, синоатриальная блокада, синдром слабости синусового узла, гипертрофическая кардиомиопатия, аортальный и митральный стеноз, хроническая сердечная недостаточность, стенокардия), печени, почек (в том числе скорость клубочковой

фильтрации – СКФ – по СКД-ЕРІ <30 мл/мин/1,73 м², гемодиализ, анурия), органов дыхания (в том числе бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких); клинически значимое иммунологическое заболевание; клинически значимое эндокринное заболевание, включая сахарный диабет (СД); вторичная АГ; подагра; психические заболевания и расстройства, деменция, зависимость от лекарственных препаратов или алкоголя; тяжелые формы нарушения периферического кровообращения (в том числе синдром Рейно); метаболический ацидоз; гипокалиемия; гиперкалиемия; клинически значимые неврологические заболевания (в том числе инсульт и транзиторная ишемическая атака в анамнезе); хирургическое вмешательство в течение предыдущих 3 мес (за исключением стоматологических или косметических операций); применение каких-либо лекарственных средств (включая регулярный прием антигипертензивных препаратов), которые могут повлиять на результаты исследования в течение 12 нед до включения, на момент включения в исследование и до его окончания; повышенная чувствительность к периндоприлу и другим иАПФ, к индапамиду и другим сульфониламидам, а также к другим вспомогательным компонентам препарата Нолипрел А форте/Нолипрел А Би-форте, ангионевротический отек в анамнезе (в том числе на фоне приема других иАПФ), наследственный/идиопатический ангионевротический отек; тяжелая почечная недостаточность; двусторонний стеноз почечных артерий или наличие одной функционирующей почки; лактазная недостаточность; галактоземия или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании и отзыв информированного согласия, комплаентность пациента менее 80 %, нарушение пациентом протокола исследования, решение врача для пользы пациента о прекращении участия в исследовании (непереносимость препарата, развитие серьезных не-



желательных явлений), уровень АД 140/90 мм рт. ст. в конце периода подбора дозы даже на фоне лечения Нолипрелом А Би-форте, необходимость приема или прием каких-либо лекарственных препаратов, которые могут повлиять на изучаемые параметры или вызвать нежелательные лекарственные взаимодействия с компонентами препарата, развитие каких-либо заболеваний, перечисленных в критериях исключения. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Всем пациентам ранее (не более чем за 4 нед до включения в исследование) было проведено триплексное УЗИ внечерепных отделов брахиоцефальных артерий. Ни в одном случае не обнаружено гемодинамически значимого стеноза внечерепных отделов брахиоцефальных артерий.

Дизайн исследования. Открытое проспективное исследование. Пациенты в качестве стартовой терапии получали ФК диуретика индапамида в дозе 1,25 мг и иАПФ периндоприла в дозе 5 мг (1 таблетка Нолипрел А форте) утром. Если через 2 нед после начала терапии АД составляло $\geq 140/90$ мм рт. ст., пациенту назначали Нолипрел А Би-форте (индапамид в дозе 2,5 мг и периндоприл в дозе 10 мг) по 1 таблетке 1 раз в сутки утром. Если еще через 2 нед АД не достигало целевых значений ($< 140/90$ мм рт. ст.), пациента исключали из исследования. Второй период – 12 нед фармакотерапии после достижения целевого АД (стабильные дозы изучаемой ФК индапамид/периндоприл).

Общая длительность наблюдения составляла от 14 до 16 нед в зависимости от продолжительности периода подбора дозы ФК индапамид/периндоприл.

Методы. Исходно и в конце наблюдения у всех пациентов проводили клинический осмотр и оценку неврологического статуса, СМАД (монитор БиПиЛаб Н ВР2005 -01.04.00.2540, «Петр Телегин», Россия), согласно Европейским рекомендациям по осуществлению СМАД [20]. Когнитивные функции оценивали исходно и в конце периода наблюдения с помощью монре-

Таблица 1. Исходная характеристика пациентов с АГ

Параметр (n = 25)	Пациенты с АГ
Мужчины n (%)	9 (36,0)
Женщины n (%)	16 (64,0)
Средний возраст, годы	51,4 \pm 4,8
Образование, n (%):	
среднее	1 (4,0)
среднее специальное	3 (12)
неоконченное высшее	2 (8,0)
высшее	19 (76,0)
АГ 1-й/2-й степени, n (%)	20 (80,0)/5 (20,0)
Длительность АГ, годы	1,5 \pm 1,9
Впервые выявленная АГ, n (%)	8 (32,0 %)
Средний ИМТ, кг/м ²	28,3 \pm 3,1
САД, мм рт. ст.	146,6 \pm 7,5
ДАД, мм рт. ст.	91,7 \pm 4,2
ЧСС, уд/мин	78,8 \pm 2,1
СКФ по EPI, мл/мин/1,73м ²	76,2 \pm 11,4

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm SD$. ЧСС – частота сердечных сокращений; ИМТ – индекс массы тела.

альной шкалы оценки когнитивных функций (MoCa) [21, 22], теста 10 слов (непосредственное и отсроченное воспроизведение) [23], теста вербальных ассоциаций (литеральные и категориальные ассоциации) [24], теста связи цифр (Trail making test, part A – TMT, часть A) [25], теста связи цифр и букв (TMT, часть B) [25], теста Струпа [26].

Статистическая обработка данных. Статистическую обработку данных выполняли в программных пакетах Microsoft Excel 2010 и SPSS Statistics 20 на персональном компьютере под управлением ОС Windows 7. Нормальность распределения полученных параметров оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Статистическую значимость различий количественных данных определяли на основании однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и с помощью таблиц сопряженности (критерий χ^2) для категориальных переменных. Для показателей, имеющих распределение, отличное от нормального, применяли непараметрический критерий U Манна-Уитни. Попарную взаимосвязь двух и более непрерывных признаков определяли методом корреляционного анализа. Количественные показатели при-

ведены в виде средних величин (M) с соответствующими им среднеквадратическими отклонениями (SD). Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты. В данной статье представлены результаты наблюдения первых 25 пациентов, закончивших исследование и полностью выполнивших его протокол. Никто из пациентов не исключен из исследования в связи с развитием побочных эффектов изучаемого препарата, также ни у кого из пациентов не была снижена доза исследуемой ФК и не были добавлены другие антигипертензивные препараты. У всех 25 пациентов в конце первого этапа исследования зафиксированы целевые уровни АД по данным рутинного измерения ($< 140/90$ мм рт. ст.). 22 пациента получали ФК индапамид 1,25 мг/периндоприл 5 мг (Нолипрел А форте), 3 больным потребовалось повышение дозы и им был назначен ФК индапамид 2,5 мг/периндоприл 10 мг (Нолипрел А Би-форте).

Данные, отражающие снижение АД и ЧСС при рутинном измерении на фоне лечения ФК индапамид/периндоприл, представлены в табл. 2. На фоне лечения исследуемой ФК отмечено статистически значимое снижение САД, ДАД и пульсового

Таблица 2. Средние значения (M ± SD) АД и ЧСС при рутинном измерении на фоне лечения ФК индапамид/периндоприл

Параметр	Исходно (n=25)	В конце наблюдения (n=25)	p
САД, мм. рт. ст.	146,6 ± 7,5	121,5 ± 6,6	<0,00001
ДАД, мм. рт. ст.	91,7 ± 4,2	76,5 ± 5,6	<0,0000001
ПАД, мм. рт. ст.	54,9 ± 8,1	42,2 ± 12,5	<0,0000001
ЧСС, уд/мин	78,8 ± 2,1	76,3 ± 4,9	0,2

Таблица 3. Средние значения (M ± SD) АД и ЧСС при СМАД на фоне лечения ФК индапамид/периндоприл

Параметр	Исходно (n=25)	В конце наблюдения (n=25)	P
Среднесуточное АД, мм рт. ст.:			
САД	139,8 ± 12,9	121,9 ± 9,5	0,0000001
ДАД	90,6 ± 7,8	80,4 ± 6,7	0,000001
ПАД	49,1 ± 8,4	41,5 ± 6,1	0,0001
Среднесуточная ЧСС, уд/мин	76,6 ± 9,6	75,2 ± 10,2	0,5
АД в период бодрствования, мм рт. ст.:			
САД	142,0 ± 13,3	125,6 ± 9,9	0,000001
ДАД	94,2 ± 8,8	83,3 ± 7,1	0,000001
ПАД	49,7 ± 8,2	42,2 ± 6,6	0,0002
ЧСС в период бодрствования, уд/мин:	79,9 ± 10,1	77,9 ± 11,4	0,5
АД в период сна, мм рт. ст.:			
САД	127,6 ± 13,8	109,6 ± 9,1	0,00000001
ДАД	80,5 ± 8,1	70,8 ± 6,4	0,000003
ПАД	47,2 ± 10,2	38,9 ± 6,9	0,0005
ЧСС в период сна, уд/мин:	67,4 ± 9,0	64,9 ± 8,6	0,2

АД (ПАД). Статистически значимых изменений ЧСС не зарегистрировано.

В табл. 3 приведены результаты изменения параметров СМАД на фоне лечения ФК индапамид/периндоприл. Терапия изучаемой ФК антигипертензивных препаратов обеспечила статистически значимое снижение САД, ДАД, ПАД в периоды бодрствования и сна, а также в целом за сутки (для всех переменных $p < 0,001$). Статистически значимых изменений ЧСС не выявлено.

Результаты когнитивных тестов исходно и в конце наблюдения представлены в табл. 4. На фоне лечения ФК индапамид/периндоприл отмечены статистически значимые изменения, свидетельствующие об улучшении когнитивных функций у пациентов: уменьшение времени выполнения части В теста ТМТ и части 3 теста Струпа (для обеих переменных $p = 0,02$ по сравнению с исходными данными), увеличение количества называемых слов в тесте на категориальные ассоциации и в тесте 10 слов (как непосредственное,

так и отсроченное воспроизведение; $p = 0,02$, $p = 0,02$ и $p = 0,004$ соответственно), уменьшение разницы во времени выполнения задания в тестах Струпа (разница между временем выполнения части 3 и части 2) и ТМТ (разница между временем выполнения части В и части А; $p = 0,01$ и $p = 0,007$ соответственно). Также выявлено увеличение количества называемых слов в тесте на лите-ральные ассоциации, однако эти различия не достигли статистической значимости ($p = 0,07$).

Корреляционный анализ не выявил статистически значимых корреляций между изменениями в когнитивных тестах и снижением АД по данным рутинного измерения и СМАД.

Подсчет оставшихся таблеток при каждом визите показал, что 96 % предписанных таблеток были использованы во время терапии ФК индапамид/периндоприл, что свидетельствует о хорошей приверженности пациентов лечению.

Терапия ФК индапамид/периндоприл хорошо переносилась: никто из

пациентов не сообщил о побочных эффектах.

Обсуждение. Результаты настоящего исследования показывают, что у ранее нелеченных пациентов среднего возраста с АГ 1-2-й степени ФК индапамид/периндоприл обладает выраженным антигипертензивным эффектом и обеспечивает значительное снижение уровня САД и ДАД, согласно результатам рутинного измерения и СМАД. Особого внимания заслуживают существенное снижение АД по данным СМАД, поскольку известно, что при АГ уровни АД, регистрируемые при СМАД, сильнее коррелируют с риском развития поражения органов-мишеней, возникновения КН и развития осложнений, в том числе инсульта [16, 20, 27, 28]. Также отдельного внимания заслуживает снижение на фоне терапии ФК индапамид/периндоприл уровня САД в период сна. В исследованиях, в которых в одной статистической модели учитывали и дневное, и ночное АД, было установлено, что АД в период сна – более сильный предиктор риска развития



Таблица 4. Средние значения ($M \pm SD$) результатов когнитивных тестов на фоне лечения ФК индапамид/периндоприл

Параметр	Исходно (n=25)	В конце наблюдения (n=25)	p
ТМТ А, с	37,1 ± 11,1	37,7 ± 16,1	0,8
ТМТ В, с	112,6 ± 42,5	90,4 ± 28,4	0,02
ТМТ В - ТМТ А, с	75,5 ± 40,6	51,1 ± 28,2	0,007
МоСа, баллы	28,3 ± 1,5	29,0 ± 1,2	0,07
Литеральные ассоциации, количество слов	11,7 ± 3,9	13,7 ± 4,8	0,07
Категориальные ассоциации, количество слов	6,5 ± 2,4	8,1 ± 2,9	0,02
Тест Струпа, с:			
T1	54,2 ± 9,0	52,0 ± 9,7	0,3
T2	61,1 ± 11,5	64,0 ± 8,2	0,8
T3	135,5 ± 50,1	112,6 ± 19,6	0,02
T3 - T2	68,4 ± 44,8	47,1 ± 18,9	0,01
Непосредственное воспроизведение, количество слов	5,5 ± 1,6	6,5 ± 1,5	0,02
Отсроченное воспроизведение, количество слов	6,2 ± 1,7	7,4 ± 1,4	0,004

осложнений АГ, в том числе инсульта, чем АД в период бодрствования [29, 30].

Несомненно, важным представляется и снижение ПАД на фоне лечения ФК индапамид/периндоприл, в том числе по данным СМАД. Хотя в настоящее время prognostическое значение повышенного уровня ПАД однозначно установлено только для пациентов с АГ 60 лет и старше [16, 17], имеются сообщения о статистически значимом увеличении риска осложнений, в частности инсульта, при повышении ПАД и у больных с АГ более молодого возраста [31], хотя, безусловно, этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

На фоне лечения ФК индапамид/периндоприл не отмечено статистически значимого изменения ЧСС, в том числе при проведении СМАД.

Наибольший интерес представляют полученные нами данные о том, что лечение ФК индапамид/периндоприл обеспечивает улучшение когнитивных функций у пациентов с АГ уже через 12-14 нед. Отмечено статистически значимое улучшение результатов 4 из 5 когнитивных тестов: ТМТ часть В (разница во времени выполнения части В и части А); тест Струпа часть 3 (разница во времени выполнения части 3 и части 2); тест 10 слов (непосредственное и отсроченное воспроизведение); тест вербальных ассоциаций (категориальные ассоциации). Эти результаты

свидетельствуют о положительном влиянии ФК индапамид/периндоприл на ряд когнитивных доменов: переключаемость внимания и скорость обработки информации, когнитивную гибкость, семантическую память, краткосрочную и долгосрочную память.

Улучшение когнитивных функций у больных АГ на фоне лечения ФК индапамид/периндоприл выявлено также в открытом неконтролируемом исследовании, в котором оценивали влияние антигипертензивной терапии (индапамид 2,5 мг/периндоприл 10 мг – Нолипрел А Би-форте) на структурно-функциональные параметры сердца, сосудов мелкого и среднего калибра и когнитивные функции, период наблюдения составлял 12 мес [18]. В исследовании участвовали 30 пациентов 40-70 лет (средний возраст 60,06 ± 10,19 года) с эссенциальной АГ без цереброваскулярных заболеваний. Основным критерием включения в исследование была неэффективная предшествующая антигипертензивная терапия в течение 1 мес до начала исследования, в состав которой не входили периндоприл и/или индапамид, либо входил периндоприл в минимальной дозе. Длительность АГ составила в среднем 14,7 ± 3,32 года. Через 12 мес лечения ФК индапамид 2,5 мг/периндоприл 10 мг произошло достоверное улучшение интегрального показателя когни-

тивных функций, оцененного с помощью МоСа, в среднем с 23 до 27 баллов ($p < 0,0001$). При этом САД и ДАД уменьшилось на 20,7 % (со 162,1 ± 12,0 до 128,5 ± 9,7 мм рт. ст.; $p < 0,000002$) и 12,5 % (с 92,6 ± 7,9 до 81,0 ± 6,2 мм рт. ст.; $p < 0,000003$) соответственно [18]. В отличие от нашего исследования указанная выше работа выполнена на другом контингенте пациентов с АГ: они были старше, имели намного большую длительность АГ, а также сопутствующие заболевания (10 больных страдали ишемической болезнью сердца со стенокардией напряжения I функционального класса, 2 – СД 2-го типа) и ранее получали медикаментозную антигипертензивную терапию. К тому же в этом исследовании для изучения когнитивных функций применялась лишь МоСа, тогда как детальной оценки состояния различных когнитивных доменов не проводилось.

Также очень интересным и важным с практической точки зрения является то, что нами не выявлено статистически значимых корреляций между улучшением когнитивных функций на фоне лечения ФК индапамид/периндоприл и степенью снижения АД, в том числе по данным СМАД. Подобные результаты получены R. Fogari и соавт. [19], которые оценивали влияние двух ФК антигипертензивных препаратов на когнитивные функции у пожилых

больных АГ. В цитируемом выше мета-анализе [14] также не установлено связи между гипотензивным эффектом препаратов и улучшением когнитивных функций. Это позволяет предположить, что у антигипертензивных препаратов существуют какие-то дополнительные механизмы, помимо снижения АД, которые обуславливают улучшение когнитивных функций.

Одним из таких дополнительных механизмов считают способность некоторых антигипертензивных препаратов улучшать микроциркуляцию [32]. Как известно, АГ определяет процессы ремоделирования сосудистого русла на всех уровнях, что сопряжено с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [33]. Микроциркуляторные нарушения играют ведущую роль в развитии и прогрессировании поражения органов-мишеней при АГ (головной мозг, сердце, почки, сетчатка глаза) и увеличивают риск развития осложнений (инсульт, КН и деменция, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность) [32, 34]. В последние годы некоторые авторы даже стали использовать термин «микроваскулярная болезнь», под которой понимают поражение микрососудов [35]. По мере прогрессирования АГ обнаруживается изменение плотности и распределения микрососудов в различных органах, а также ремоделирование и потеря сосудов микроциркуляторного русла [35].

Изменения сосудов микроциркуляторного русла в головном мозге при гипертонической ангиопатии дуалистичны, разнонаправленны [36]. Они складываются по меньшей мере из двух компонентов: редукции микрососудистого русла вследствие ишемии, обусловленной уменьшением (прекращением) кровотока, и гиперпластических процессов в микрососудистом русле в виде формирования дополнительных микрососудов типа конволютов (микрососудистые формации с несколькими, от 3 до 5, просветами), компенсирующих гипоксию при этой редукции [36].

К микроциркуляторному (метаболическому) руслу мозга, как и других органов, относится субмакроскопическая часть сосудистой системы [37]. Функцией микроциркуляторного русла является снабжение тканей кислородом и анаболитами и отведение катаболитов, при этом в головном мозге обмен между кровью и нервной тканью осуществляется посредством не только капилляров, но и других микрососудов – артериол и венул [37]. Чрезвычайно высокая роль микроциркуляторного русла в сохранении и поддержании структуры и функций нервной ткани определяет важность изучения данного структурно-функционального уровня сосудистой системы мозга при различных заболеваниях, в том числе при таком распространенном заболевании, как АГ.

Очень существенно, что структурно-функциональные нарушения микроциркуляторного русла выявляются на самых ранних стадиях АГ, даже у пациентов с впервые диагностированной АГ. Так, А. Triantafyllou и соавт. [38] обнаружили нарушения в системе микроциркуляции у пациентов с впервые выявленной АГ, которые не получали антигипертензивную терапию. Поэтому и снижение перфузии головного мозга также обнаруживают на самых ранних стадиях АГ, у не леченых ранее пациентов с невысокой степенью повышения АД и небольшой длительностью заболевания [39].

Как показывают исследования последних лет, основанные на данных новейших модификаций магнитно-резонансной томографии, именно патология мелких внутримозговых сосудов, включая сосуды микроциркуляторного русла, сопровождающаяся нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), играет ключевую роль в возникновении при АГ поврежденных вещества мозга – микрокровоизлияний, лакунарных инфарктов, гиперинтенсивных изменений белого вещества [1]. В связи с этим изменения, связанные с АГ, трактуются в настоящее время как маркеры патологии мелких интрацеребральных артерий и обозначаются в зарубеж-

ной литературе термином «cerebral small vessel disease» [40]. Эти структурно-функциональные изменения белого вещества головного мозга обуславливают развитие КН у пациентов с АГ [41, 42].

Предполагается, что органопротективный эффект антигипертензивных препаратов, в том числе улучшение когнитивных функций, во многом зависит от влияния этих средств на состояние микроциркуляции [32]. Наиболее выраженное действие на морфофункциональные параметры микроциркуляции обнаружено у блокаторов РААС, в частности у иАПФ, тиазидоподобного диуретика индапамида, кардиоселективных бета-блокаторов с вазодилатирующим эффектом [32]. Аддитивное вазопротективное действие оказывает комбинированная антигипертензивная терапия.

В связи с этим крайне актуальны данные о нормализации показателей микроциркуляции (плотности капилляров и артериол) под влиянием терапии ФК индапамид/периндоприл [43]. Н. Debbabi и соавт. [43] провели исследование с участием 193 пациентов, в котором изучали прижизненную видеокапилляроскопию кожи как модель микроциркуляции. У пациентов, у которых был достигнут контроль АД на фоне приема ФК индапамид/периндоприл, отмечено статистически значимо большее количество капилляров, чем у пациентов, принимавших другие антигипертензивные препараты, и больных с АД, у которых не достигнут целевой уровень АД. Авторы пришли к выводу, что терапия ФК индапамид/периндоприл улучшает параметры микроциркуляции и обеспечивает улучшение перфузии органов-мишеней, что может вносить вклад в снижение сердечно-сосудистого риска.

Е.А. Железных и соавт. [18] наблюдали статистически значимое улучшение когнитивных функций у пациентов с АГ на фоне лечения ФК индапамид 2,5 мг/периндоприл 10 мг. Авторы считают, что оно связано с вазопротективным эффектом данной ФК и выражается в восстановлении реактивности периферических артерий. Параллельно с те-



стированием когнитивных функций в данном исследовании с помощью компьютерной видеокапилляроскопии изучали структурно-функциональное состояние капиллярной сети кожи пальца. Определяли плотность капиллярной сети в покое, после проб с венозной окклюзией и реактивной гиперемией. У больных с АГ до лечения имелись структурные и функциональные изменения на уровне капилляров. Это исследование позволило выявить положительное влияние ФК индапамид 2,5 мг/периндоприл 10 мг на функцию эндотелия сосудов микроциркуляторного русла (отмечен статистически значимый прирост индекса окклюзии), а также на уровне крупных сосудов (статистически значимо увеличился сдвиг фаз), что косвенно свидетельствует о повышении эластичности сосудистой стенки, улучшении эндотелий-зависимой вазодилатации. Плотность капиллярной сети кожи в покое на фоне лечения ФК индапамид/периндоприл увеличилась с 44,8 до 52 кап/мм² ($p < 0,00007$), а плотность капиллярной сети кожи после пробы с венозной окклюзией – с 55 до 61 кап/мм² ($p < 0,006$) [18]. По мнению исследователей, отмеченное ими восстановление реактивности периферических артерий создает предпосылки для сохранения кровотока в белом веществе головного мозга, которое наиболее подвержено повреждению [18].

Как известно, для лечения АГ в настоящее время рекомендовано пять классов антигипертензивных препаратов [16,17]. По данным литературы, они по-разному влияют на риск деменции и состояние когнитивных функций [14, 44]. Имеются указания на снижение риска развития деменции на фоне лечения диуретиками [44, 45]. Так, в мета-анализе P.J. Tully и соавт. [45], объединившем результаты 15 исследований (52 599 пациентов, средний возраст 76,1 года, 3444 случая развития деменции), медиана периода наблюдения составила 6,1 года. Лечение диуретиками было взаимосвязано со снижением риска развития деменции (отношение шансов, ОШ 0,83; 95 % доверительный интер-

вал, ДИ 0,76-0,91; $p < 0,0001$) и болезни Альцгеймера (ОШ 0,82; 95 % ДИ 0,71-0,94; $p = 0,004$). Механизм положительного влияния диуретиков на риск деменции неясен и требует дальнейшего изучения.

Однако тиазидоподобный диуретик индапамид является уникальным представителем своего класса, в том числе в связи с наличием большого количества исследований, свидетельствующих о его эффективности и безопасности, а также органопротективных, в частности церебропротективных, свойствах [46–48]. Особый интерес представляют данные экспериментального исследования M. Lu и соавт. [46], которые обнаружили, что индапамид ингибирует продукцию пептида Аβ (бета-амилоид). Так, в обработанной индапамидом культуре клеток статистически значимо снижались уровень экспрессии секретируемого пептида APP-β (sAPPβ) и ассоциированного с клеточной мембраной белка CTF-β (C-terminal fragment), а также ферментативная активность β-сайта APP-расщепляющего фермента 1 (BACE 1). Кроме того, было выявлено, что индапамид может не только подавлять продукцию Аβ, но и улучшать клиренс Аβ. На основании полученных данных авторы предположили, что индапамид способен замедлять темпы прогрессирования болезни Альцгеймера. Также в экспериментальном исследовании установлено, что индапамид улучшает структуру мозговых артериол [47]. Было показано, что индапамид как в высоких, так и в низких дозах обеспечивает нормализацию площади поперечного сечения стенки сосуда, а также увеличивает растяжимость мозговых артериол независимо от снижения среднего и пульсового АД. Эти данные свидетельствуют о том, что индапамид обладает свойством ослаблять процессы гипертрофического ремоделирования сосудистой стенки, причем этот механизм не связан с его гипотензивным эффектом. Кроме того, индапамид уменьшает индуцированную ишемией гиперпроницаемость клеток капиллярного эндотелия головного мозга, т.е. снижает повышенную проницаемость ГЭБ [48].

Данные о влиянии иАПФ на состояние когнитивных функций и риск развития деменции противоречивы [4, 44, 49, 50]. Так, в 2014 г. были опубликованы результаты крайне интересного проспективного наблюдения, охватывающего 140 тыс. пациентов старше 50 лет (средний возраст $61,8 \pm 8,0$ лет, 50,5 % женщины, АГ диагностирована у 68,6 % пациентов), период наблюдения составлял 1 438 836,8 пациенто-лет [44]. Целью данного исследования было сравнение влияния пяти основных классов антигипертензивных препаратов на риск развития деменции (длительность приема препаратов – не менее 180 дней). Из 140 тыс. пациентов, включенных в анализ, 40,3 % получали антагонисты кальция, 31,4 % – бета-блокаторы, 24,2 % – иАПФ, 22,9 % – блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), а 22,9 % – диуретики. За период наблюдения деменция диагностирована у 11 075 пациентов, т.е. частота развития деменции в целом по группе составила 7,9 % (77,0 случаев на 104 пациенто-лет). Статистически значимое снижение риска деменции отмечено у пациентов трех групп: получавших БРА, антагонисты кальция и диуретики. В группах бета-блокаторов и иАПФ статистически значимого снижения риска деменции не обнаружено [44]. В то же время в мета-анализе S. Zhuang и соавт. [49] отмечено статистически значимое снижение риска деменции на фоне лечения иАПФ (относительный риск, ОР 0,89; 95 % ДИ 0,82-0,96). Те же авторы в другом мета-анализе выявили снижение риска развития болезни Альцгеймера на фоне лечения иАПФ [50].

Возможно, эти противоречия обусловлены тем, что не все иАПФ способны проникать через ГЭБ. Таким свойством обладают периндоприл, каптоприл, фозиноприл, лизиноприл, рамиприл, трандолаприл [49]. В пользу этой гипотезы свидетельствует то, что в мета-анализе S. Zhuang и соавт. [49] статистически значимое снижение риска деменции выявлено только в подгруппе пациентов, которые получали иАПФ, проникающие через ГЭБ (ОР 0,94; 95 % ДИ 0,91-0,97), тогда

как в подгруппе, в которой больные лечились иАПФ, не проникающими через ГЭБ, риск развития деменции не снижался и даже имел тенденцию к повышению (ОР 1,20; 95 % ДИ 1,00-1,43). Y. Gao и соавт. [51] в мета-анализе, включавшем 817 пациентов с деменцией (сосудистая деменция, болезнь Альцгеймера и смешанная деменция), установили статистически значимо более медленные темпы прогрессирования КН в подгруппе больных, принимавших иАПФ, проникающие через ГЭБ. Наконец, особого внимания заслуживают результаты Cardiovascular Health Study Cognition Substudy [52], в котором участвовали 1054 больных с АГ, принимающих антигипертензивные препараты (средний возраст 75 лет). Средний срок наблюдения составил около 6 лет, за период наблюдения зафиксировано 158 случаев деменции. Целью этого субисследования было сравнение иАПФ и отдельно иАПФ, проникающих через ГЭБ, с другими антигипертензивными препаратами по влиянию на риск развития деменции и темпы когнитивного снижения (использовали Modified Mini-Mental State Examination, 3MSE). По сравнению с другими антигипертензивными препаратами иАПФ не снижали риск деменции и не замедляли прогрессирования КН. Однако иАПФ, проникающие через ГЭБ, статистически значимо сдерживали темпы

ухудшения когнитивных функций на 65 % (3MSE scores) в год ($p = 0,01$) по сравнению с другими антигипертензивными средствами, а иАПФ, не проникающие через ГЭБ, напротив, повышали риск деменции – скорректированное ОШ 1,20 (95 % ДИ 1,00-1,43) в год по сравнению с другими антигипертензивными препаратами.

В литературе обсуждается ряд патофизиологических механизмов, посредством которых иАПФ, и особенно иАПФ, проникающие через ГЭБ, могут снижать риск развития разных типов деменции и улучшать когнитивные функции [53–59]. Эти механизмы включают уменьшение выработки бета-амилоида [53], снижение оксидативного стресса [54, 55], усиление нейрососудистых связей [56], индуцирование синаптической пластичности [57] и др. Ангиотензин II является мощным сосудосуживающим веществом, поэтому иАПФ, проникающие через ГЭБ, могут улучшать перфузию мозга [58]. Кроме того, иАПФ, проникающие через ГЭБ, могут иметь специфические свойства, улучшающие когнитивные функции, способствуя катаболизму нейропептидов, таких как субстанция P, нейротензин, динорфин и энкефалин [55]. Такой механизм действия предполагает, что иАПФ, проникающие через ГЭБ, могут иметь преимущества в профилактике прогресси-

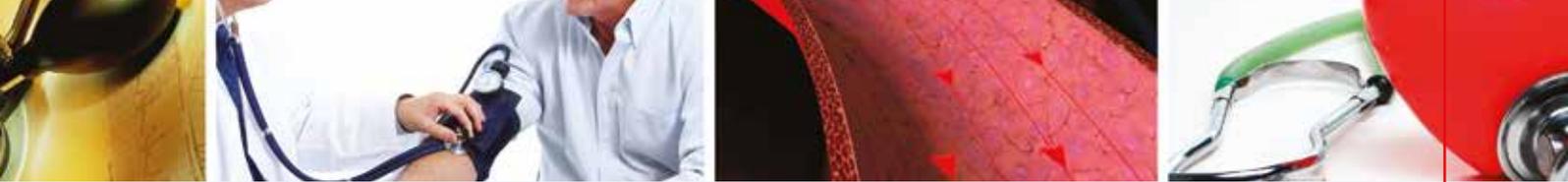
вания КН и деменции различной этиологии.

Выявленное в настоящем исследовании улучшение когнитивных функций у пациентов с АГ на фоне лечения ФК индапамид/периндоприл, несомненно, связано с тем, что в состав этой комбинации входит именно периндоприл – иАПФ, который проникает через ГЭБ и, следовательно, обладает церебропротективными свойствами.

Заключение. Таким образом, у пациентов среднего возраста с несложненной эссенциальной АГ 1-2-й степени, небольшой длительностью заболевания, ранее не получавших медикаментозную антигипертензивную терапию, уже через 12–14 нед лечения ФК индапамид/периндоприл наблюдается эффективное снижение АД по данным рутинного измерения и СМАД, а также улучшение когнитивных функций, в частности внимания, скорости обработки информации, семантической памяти, когнитивной гибкости, краткосрочной и долгосрочной памяти. Выявленный церебропротективный эффект ФК индапамид/периндоприл не зависит от ее гипотензивного эффекта. Возможным патогенетическим механизмом церебропротективного действия этой ФК является улучшение микроциркуляции и, как следствие, перфузии головного мозга. ■

Список литературы

1. Парфенов В.А. Дисциркуляторная энцефалопатия и сосудистые когнитивные расстройства. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2017. 128 с. [Parfenov V.A. Distirkulyatornaya entsefalopatiya i sosudistye kognitivnye rasstroistva [Dyscirculatory encephalopathy and vascular cognitive disorders]. Moscow: IMA-PRESS; 2017. 128 p.]
2. Miche JP. Is It Possible to Delay or Prevent Age-Related Cognitive Decline? Korean J Fam Med. 2016 Sep;37(5):263-6. doi: 10.4082/kjfm.2016.37.5.263. Epub 2016 Sep 21.
3. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. Lancet Neurol. 2005 Aug;4(8):487-99.
4. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, et al. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function: The Honolulu-Asia Aging Study. JAMA. 1995 Dec 20; 274(23):1846-51.
5. Debetto S, Seshadri S, Beiser A, et al. Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. Neurology. 2011 Aug 2;77(5):461-8. doi: 10.1212/WNL.0b013e318227b227.
6. Köhler S, Baars MA, Spauwen P, et al. Temporal evolution of cognitive changes in incident hypertension: prospective cohort study across the adult age span. Hypertension. 2014 Feb; 63(2):245-51. doi: 10.1161/HYPERTENSION-AHA.113.02096. Epub 2013 Dec 2.
7. Gottesman RF, Schneider AL, Albert M, et al. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: The Atherosclerosis Risk in Communities neurocognitive study. JAMA Neurol. 2014 Oct; 71(10):1218-27. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1646.
8. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4-14. [Boitsov S.A., Balanova Yu.A., Shal'nova S.A., et al. Arterial hypertension among 25–64 year olds: prevalence, awareness, treatment and control. According to the study ESSE. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2014;13(4):4-14. (In Russ.)].
9. Остроумова Т.М., Парфенов В.А., Остроумова О.Д. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: взгляд с позиций доказательной медицины. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(4):70-6. [Ostroumova TM, Parfenov VA, Ostroumova O.D. Hypertension and cognitive impairment: the standpoint of evidence-based medicine. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2017;9(4): 70-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-4-70-76



10. Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией и их лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;3(1): 27-33. [Parfenov V.A., Starchina Yu.A. Cognitive impairment in patients with hypertension and their treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(1):27-33. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2011-130
11. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. The Prevention of Dementia with Antihypertensive Treatment. New evidence from the Systolic Hypertension (Syst-Eur) Study. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 14;162(18):2046-52.
12. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al; SCOPE Study Group. The study on cognition and prog-nosis in the elderly (SCOPE). Principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003 May;21(5):875-86.
13. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al; PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitivedecline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*. 2003 May 12;163(9):1069-75.
14. Marpillat NL, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network-meta-analysis. *J Hypertens*. 2013 Jun;31(6):1073-82. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283603f53.
15. Nevado-Holgado AJ, Kim CH, Winchester L, et al. Commonly prescribed drugs associate with cognitive function: a cross-sectional study in UK Biobank. *BMJ Open*. 2016 Nov 30;6(11): e012177. doi: 10.1136/bmjopen-2016-012177.
16. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the manage-ment of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281-357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
17. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. и др. Клинические рекомендации: диагностика и лечение артериальной гиперто-нии. *Кардиологический вестник*. 2015;(1):3-30. [Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Zhernakova Yu.V., et al. Clinical recommendations: diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Kardiologicheskii vestnik*. 2015;(1):3-30. (In Russ.)].
18. Железных Е.А., Данилгорская Ю.А., Привалова Е.В. и др. Влияние комбинированной антигипертензивной терапии индапами-дом и периндоприлом на морфофункциональные параметры сердца, сосудов мелкого и среднего калибра и когнитивную функ-цию у пациентов с гипертонической болезнью. *Кардиология* 2016;(3):19-24. [Zheleznykh E.A., Danilogorskaya Yu.A., Privalova E.V., et al. Effect of combined antihypertensive therapy with indapamide and perindopril on morphological and functional parameters of the heart, small and medium-sized vessels and cognitive function in patients with hypertension. *Kardiologiya* 2016;(3):19-24. (In Russ.)].
19. Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, et al. Effect of telmisartan/hydrochlorothiazide vs lisinopril/hydrochlorothiazide combination on ambulatory blood pressure and cognitive function in elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens*. 2006 Mar;20(3):177-85.
20. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, et al; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Guidelines European Society of Hypertension Position Paper on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens*. 2013 Sep;31(9):1731-68. doi: 10.1097/HJH.0b013e328363e964.
21. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal cognitive assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4): 695-9.
22. Nasreddine Z. MoCA Russian version, 2010. http://www.mocatest.org/wp-content/uploads/2015/tests-instructions/MoCA-Test-Russian_2010.pdf
23. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1989 Sep;39(9):1159-65.
24. Парфенов В.А., Захаров В.В., Преображенская И.С. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 192 с. [Parfenov V.A., Zakharov V.V., Preobrazhenskaya I.S. Kognitivnye rasstroistva [Cognitive impairments]. Moscow: Remedium; 2014. 192 p.]
25. Reitan R. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills*. 1958;(8):271-6.
26. MacLeod CM. Half a century of research on the Stroop effect: An integrative review. *Psychol Bull*. 1991 Mar;109(2):163-203.
27. Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hyperten-sion: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2012 Jul;30(7):1289-99. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283531eaf.
28. Segal R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation*. 2005 Apr 12;111(14):1777-83. Epub 2005 Apr 4.
29. Fagard RH, Celis H, Thijs L, et al. Daytime and night-time blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. *Hypertension*. 2008 Jan;51(1): 55-61. Epub 2007 Nov 26.
30. Hansen TW, Li Y, Boggia J, et al. Predictive role of the night-time blood pressure. *Hypertension*. 2011 Jan;57(1):3-10. doi: 10.1161/HYPER TENSIONAHA.109.133900. Epub 2010 Nov 15.
31. Zheng L, Sun Z, Li J, et al. Pulse pressure and mean arterial pressure in relation to ischemic stroke among patients with uncontrolled hypertension in rural areas of China. *Stroke*. 2008 Jul;39(7):1932-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.510677. Epub 2008 May 1.
32. Подзолков В.И., Булатов В.А. Нарушение микроциркуляции при артериальной гипертензии: причина, следствие или еще один «порочный круг»? *Сердце*. 2008;(3):132-7. [Podzolkov V.I., Bulatov V.A. Violation of microcirculation in hypertension: cause, effect, or another «vicious circle»? *Serdtshe*. 2008;(3):132-7. (In Russ.)].
33. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Данилгорская Ю.А. и др. Ремоделирование сосудистого русла у больных артериальной ги-пертонией: возможности диагностики и коррекции. *Кардиология*. 2012;52(6):62-72. [Belenkov Yu.N., Privalova E.V., Danilogorskaya Yu.A., et al. Vascular bed remodeling in patients with arterial hypertension: possibilities of diagnosis and correction. *Kardiologiya*. 2012;52(6): 62-72. (In Russ.)].
34. Подзолков В.И., Булатов В.А., Сон Е.А., Маколкин В.И. Антигипертензивная эффективность валсартана, влияние на состояние центральной гемодинамики и микроциркуляции: взгляд с позиций органопroteкции. *Системные гипертензии*. 2004;(1):40-3. [Podzolkov V.I., Bulatov V.A., Son E.A., Makolkin V.I. Antihypertensive efficacy of valsartan, influence on the state of Central hemody-namics and microcirculation: view from the standpoint of organoprotection. *Sistemnye gipertenzii*. 2004;(1):40-3. (In Russ.)].
35. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Состояние крупных сосудов и микроциркуляции – новая мишень антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(1):21-5. [Statsenko M.E., Derevyanchenko M.V. The state of large vessels and microcirculation is a new target of antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2016;12(1):21-5. (In Russ.)].

36. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. Москва: Медицина; 1997. 288 с. [Vereshchagin N.V., Morgunov V.A., Gulevskaya T.S. Patologiya golovno mozga pri ateroskleroze i arterial'noi gipertonii [Pathology of the brain in atherosclerosis and arterial hypertension]. Moscow: Meditsina; 1997. 288 p.]
37. Гулевская Т.С., Ануфриев П.Л. Морфологические изменения сосудов микроциркуляторного русла головного мозга при артериальной гипертензии с нарушениями мозгового кровообращения. Современные проблемы науки и образования. 2017;(4):89. [Gulevskaya T.S., Anufriev P.L. Morphological changes of the microvessels of the brain at arterial hypertension with cerebrovascular disease. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2017;(4):89. (In Russ.)].
38. Triantafyllou A, Anyfanti P, Zabulis X, et al. Accumulation of microvascular target organ damage in newly diagnosed hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens*. 2014 Aug;8(8):542-9. doi: 10.1016/j.jash.2014.04.008. Epub 2014 Apr 20.
39. Остроумова Т.М., Парфенов В.А., Остроумова О.Д. и др. Возможности метода бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии для выявления раннего поражения головного мозга при эссенциальной артериальной гипертензии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):17-23. [Ostroumova T.M., Parfenov V.A., Ostroumova O.D., et al. Possibilities of contrast-free magnetic resonance perfusion imaging for the detection of early brain damage in essential hypertension. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):17-23. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-17-23
40. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010 Jul;9(7):689-701. doi: 10.1016/S1474-4422(10) 70104-6.
41. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Сосудистые когнитивные нарушения: клинические проявления, диагностика, лечение. Неврологический журнал. 2007;12(5):45-50. [Preobrazhenskaya I.S., Yakhno N.N. Vascular cognitive impairment – clinical manifestations, diagnostic approaches and treatment. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2007;12(5):45–50. (In Russ.)].
42. Парфенов В.А., Старчина Ю.А. Когнитивные расстройства и их лечение при артериальной гипертензии. Нервные болезни. 2015;(1):16-22. [Parfenov V.A., Starchina Yu.A. Cognitive impairment and their treatment in essential arterial hypertension. *Nervnye bolezni*. 2015;(1):16-22. (In Russ.)].
43. Debbabi H, Bonnin P, Levy BI. Effects of blood pressure control with perindopril/inda-pamide on the microcirculation in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2010 Oct;23(10):1136-43. doi: 10.1038/ajh.2010.115. Epub 2010 May 27.
44. Chiu WC, Ho WC, Lin MH, et al; Health Data Analysis in Taiwan (hDATA) Research Group. Angiotension receptor blockers reduce the risk of dementia. *J Hypertens*. 2014 Apr;32(4): 938-47. doi: 10.1097/HJH.0000000000000086.
45. Tully PJ, Hanon O, Cosh S, Tzourio C. Diuretic antihypertensive drugs and incident dementia risk: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of prospective studies. *J Hypertens*. 2016 Jun;34(6):1027-35. doi: 10.1097/HJH.0000000000000868.
46. Lu M, Ma L, Wang X, et al. Indapamide suppresses amyloid- β production in cellular models of Alzheimer's disease through regulating BACE1 activity. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2017;10(4):5922-30.
47. Chillon JM, Baumbach GL. Effects of indapamide, a thiazide-like diuretic, on structure of cerebral arterioles in hypertensive rats. *Hypertension*. 2004 May;43(5):1092-7. Epub 2004 Mar 8.
48. Nishioku T, Takata F, Yamauchi A, et al. Protective Action of Indapamide, a Thiazide-Like Diuretic, on Ischemia-Induced Injury and Barrier Dysfunction in Mouse Brain Microvascular Endothelial Cells. *J Pharmacol Sci*. 2007 Mar;103(3):323-7. Epub 2007 Mar 2.
49. Zhuang S, Wang HF, Li J, et al. Renin-angiotensin system blockade use and risks of cognitive decline and dementia: A meta-analysis. *Neurosci Lett*. 2016 Jun 15; 624:53-61. doi: 10.1016/j.neulet.2016.05.003. Epub 2016 May 6.
50. Zhuang S, Wang HF, Wang X, et al. The association of renin-angiotensin system block-ade use with the risks of cognitive impairment of aging and Alzheimer's disease: A meta-analysis. *J Clin Neurosci*. 2016 Nov; 33:32-38. doi: 10.1016/j.jocn.2016.02.036. Epub 2016 Jul 27.
51. Gao Y, O'Caioimh R, Healy L, et al. Effects of centrally acting ACE inhibitors on the rate of cognitive decline in dementia. *BMJ Open*. 2013 Jul 25;3(7). pii: e002881. doi: 10.1136/bmjopen-2013-002881. Print 2013.
52. Sink KM, Leng X, Williamson J, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cognitive decline in older adults with hypertension: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 2009 Jul 13;169(13): 1195-202. doi: 10.1001/archinternmed.2009.175.
53. Zhu D, Shi J, Zhang Y, et al. Central angiotensin II stimulation promotes beta amyloid production in Sprague Dawley rats. *P Lo S One*. 2011 Jan 28;6(1): e16037. doi: 10.1371/journal.pone.0016037.
54. Didion SP, Kinzenbaw DA, Faraci FM. Critical role for Cu Zn-superoxide dismutase in preventing angiotensin II-induced endothelial dysfunction. *Hypertension*. 2005 Nov;46(5): 1147-53. Epub 2005 Oct 10.
55. Fournier A, Oprisiu-Fournier R, Serot JM, et al. Prevention of dementia by antihypertensive drugs: how AT1-receptor-blockers and dihydropyridines better prevent dementia in hypertensive patients than thiazides and ACE-inhibitors. *Expert Rev Neurother*. 2009 Sep;9(9):1413-31. doi: 10.1586/ern.09.89.
56. Girouard H, Iadecola C. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease. *J Appl Physiol* (1985). 2006 Jan;100(1):328-35.
57. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev*. 1991 Jun;43(2):109-42.
58. Duron E, Hanon O. Antihypertensive treatments, cognitive decline, and dementia. *J Alzheimers Dis*. 2010;20(3):903-14. doi: 10.3233/JAD-2010-091552.
59. Kehoe PG, Miners S, Love S. Angiotensin's in Alzheimer's disease – friend or foe? *Trends Neurosci*. 2009 Dec;32(12):619-28. doi: 10.1016/j.tins.2009.07.006. Epub 2009 Sep 30.

Впервые опубликовано в журнале «Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика», 2018;10(3):19-28

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Публикация статьи поддержана АО «Сервье». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.



Приверженность больных артериальной гипертонией при использовании тройной фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла (результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО)

Ж.Д. Кобалава, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН;

Е.А. Троицкая, доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН;

М.А. Маркова, доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН;

Ю.В. Хрулева, координатор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН.



Цель исследования – оценить изменения приверженности при назначении фиксированной комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина (Трипликсам, Servier, Франция) в популяции наблюдательной программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО. **Материалы и методы.** Влияние фиксированной комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина приверженность к лечению было оценено у 1554 участников программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО, заполнивших анкету приверженности на первом и последнем визите. Первичной целью исследования являлась динамика клинического артериального давления (АД) и амбулаторного АД при самоконтроле от визита 1 к визиту 4 и частота достижения целевого клинического АД <140/90 мм рт. ст. через 3 месяца. Приверженность пациентов к лечению оценивали по специальному опроснику. **Результаты.** Назначение препарата привело к снижению систолического АД на 39,5 мм рт. ст., диастолического АД – на 18,8 мм рт. ст. через 3 месяца ($p < 0,001$). Частота достижения целевого клинического АД составила 87%. Исходно высокая приверженность к лечению отмечена у 7,1% пациентов, через 3 месяца – у 38,2% ($p < 0,01$). Средний балл приверженности вырос с $2,9 \pm 1,6$ до $5,0 \pm 1,1$ ($p < 0,001$). Назначение фиксированной комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина ассоциировалось с повышением доли мотивированных и осведомленных пациентов (с 38% до 95,4% и с 19,7% до 67,3% соответственно, $p < 0,001$).

Заключение. Хорошо переносимое снижение АД на фоне терапии фиксированной комбинацией амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина сопровождается существенным повышением приверженности и мотивации пациентов к лечению даже в отсутствие специальных, целенаправленных мероприятий.

Ключевые слова: артериальная гипертония, антигипертензивная терапия, приверженность к лечению, тройная фиксированная комбинация, амлодипин/индапамид/периндоприла аргинин

Zhanna D. Kobalava, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Department of the Internal Diseases with the Course of Cardiology and Functional Diagnostics. Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University);

Elena A. Troitskaya, MD, PhD. Associate Professor, Department of the Internal Diseases with the Course of Cardiology and Functional Diagnostics. Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University);

Maria A. Markova, MD, Associate Professor, Department of the Internal Diseases with the Course of Cardiology and Functional Diagnostics. Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University);

Yulia V. Khruleva, MD, Postgraduate Student, Department of the Internal Diseases with the Course of Cardiology and Functional Diagnostics. Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University).

Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Medical adherence in hypertensive patients treated by triple fixed-dose combination of amlodipine/indapamide/perindopril arginine (results of the Study DOKAZATEL'STVO)

Objective. To estimate changes in medication adherence in patients treated with fixed-dose combination of amlodipine/indapamide / perindopril arginine included in DOKAZATEL'STVO observational study. Design and methods. Effects of the

fixed-dose combination of amlodipine / indapamide/perindopril arginine on medication adherence were assessed in 1554 patients who filled in the questionnaire at baseline and at the last visit. Primary outcomes of the study included the change in the office and ambulatory (home blood pressure (BP) monitoring) systolic and diastolic BP from baseline to 3 months and rate of the achievement of target BP < 140/90 mmHg after 3-month treatment. Adherence was assessed by special questionnaire. Results. The fixed -dose combination of amlodipine/indapamide/perindopril arginine resulted in the decrease in systolic BP by 39.5 mmHg and diastolic BP by 18.8 mmHg after 3 months. Target office BP < 140/90 mmHg was achieved in 87 %. High adherence at baseline was observed in 7,1% patients, after 3 months of treatment – in 38,3 % (p < 0,001). Mean adherence score increased from 2,9 ± 1,6 to 5,0 ± 1,1 (p < 0,001). Study drug intake was associated with increase in motivation and awareness from 38 % to 95,4 % and from 19,8 % to 67,3 %, respectively (p < 0,001 for trend). Conclusions. The administration of the fixed-dose combination of amlodipine/indapamide/perindopril arginine was associated with well tolerated BP decrease and significant increase in medication adherence and motivation even in the absence of specific targeted interventions.

Key words: hypertension, antihypertensive therapy, medication adherence, triple fixed-dose combination, amlodipine/indapamide/perindopril arginine.

Достижение контроля над артериальной гипертензией (АГ) – важнейшая стратегия профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Эффективность антигипертензивной терапии (АГТ) определяется не только выбором врачом оптимального терапевтического режима, но и приверженностью пациентов к назначенному лечению. Недостаточная приверженность к терапии наряду с терапевтической инертностью – одна из основных причин недостаточного контроля артериального давления (АД) в популяции [1–7], ассоциирующаяся с повышением сердечно-сосудистого риска [8–9].

По данным российского многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, распространенность АГ в России составляет 44 %. Несмотря на высокую осведомленность о наличии АГ (73,1 %), регулярную терапию принимают лишь 50,5 % пациентов (39,5 % мужчин и 60,9 % женщин), эффективно лечатся лишь 49,2 %, а контролируют АД лишь 22,7 % пациентов с АГ [10]. Недавний метаанализ 28 исследований показал, что 45,2 % пациентов с АГ не привержены терапии, а у 83,7 % не приверженных пациентов отмечалась неконтролируемая АГ [11].

Акцент на важности оценки приверженности к лечению как основного фактора контроля АД – одна из особенностей современных европейских и американских рекомендаций по АГ [1, 12]. Переносимость, эффективность и удобство для больного выбранного режима терапии – факторы, определяющие приверженность к лечению. Из-

вестно, что существует обратная зависимость между количеством принимаемых препаратов и compliance. Важнейшей задачей последних рекомендаций по АГ является упрощение терапевтических стратегий с целью улучшения приверженности к лечению и контроля АД за счет назначения фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов большинству пациентов. При этом назначение трехкомпонентной фиксированной комбинации блокатора ренин-ангиотензиновой системы, антагониста кальция и диуретика рассматривается как второй этап в алгоритме лечения АГ при недостижении целевого АД на фоне двухкомпонентной терапии [1]. Фиксированная комбинация амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина (Трипликсам, оригинальная комбинация фармацевтической компании «Сервье», Франция) состоит из компонентов, благоприятные эффекты которых в отношении жестких конечных точек подтверждены большим количеством исследований [13–20]. Антигипертензивная эффективность и безопасность данной комбинации продемонстрирована в открытых наблюдательных исследованиях PAINT, PIANIST, PETRA и ТРИУМФ [21–24].

Программа ДОКАЗАТЕЛЬСТВО была задумана с целью изучения антигипертензивной эффективности и безопасности Трипликсама и изменения приверженности к лечению при его назначении пациентам с АГ в реальной клинической практике [25]. Для реализации программы были привлечены врачи-те-

рапевты и кардиологи первичного звена медицинской помощи, которые включили в нее более полутора тысяч пациентов. Основные результаты показали, что применение фиксированной комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина в реальной клинической практике позволяет достичь целевого АД более чем у 85 % больных, у которых в большинстве случаев предшествующее лечение было недостаточно эффективным.

Материалы и методы

Протокол программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО и ее основные результаты были опубликованы ранее [25]. В программу включено 1599 пациентов с установленной эссенциальной АГ, подтвержденной не менее 3 месяцев назад. Исследуемый препарат мог быть назначен пациентам с отсутствием контроля АГ на фоне предшествующей терапии или тем, кому врач решил заменить эффективную свободную тройную комбинацию указанных препаратов на фиксированную. Не рекомендовалось включать пациентов с симптоматической АГ, хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса, сахарным диабетом (СД) 1-го типа или декомпенсацией СД 2-го типа, тяжелой патологией печени и почек, находящихся на диализной терапии, беременных, лиц, участвующих в другом параллельном клиническом исследовании, госпитализированных или планирующих госпитализацию в ходе программы, имеющих противопоказания или анамнез непереносимости любого компонента препара-



та. Трипликсам назначали в одной из четырех возможных дозировок на 3 месяца после подписания пациентом формы информированного согласия. Первичными целями являлись динамика клинического и амбулаторного систолического и диастолического АД (САД и ДАД) от визита 1 к визиту 4 и частота достижения целевого АД. В качестве вторичных критериев эффективности оценивали количество больных, достигших целевого САД и ДАД, и число больных, ответивших на лечение. Для клинического АД целевым уровнем считали значения <140/ <90 мм рт. ст., для амбулаторного – <135/ <85 мм рт. ст. [25].

Оценка приверженности пациентов к антигипертензивной терапии

Приверженность оценивали на основании заполнения специальной анкеты из 6 вопросов на первом и последнем визитах (табл. 1) [26].

Пациентов просили ответить на вопросы, которые наиболее точно отражали характер приема антигипертензивных препаратов в течение последнего месяца. За каждый ответ «да» начисляли 0 баллов, за ответ «нет» – 1 балл. При ответе «нет» на все предложенные вопросы приверженность оценивалась как «хорошая»; при ответе «да» на 1–2 вопроса – как «умеренная». Отсутствие приверженности регистрировалось при ответе «да» на 3 и более вопросов.

Характер вопросов позволял также дополнительно косвенно оценить мотивацию и осведомленность пациентов о лечении: вопросы 1, 3 и 6 и вопросы 3 и 5 соответственно. Количество баллов 0-1 свидетельствовало о низкой мотивации или, соответственно, низкой осведомленности, 2-3 – о высокой мотивации или высокой осведомленности [27]. В анализ включали результаты пациентов, заполнивших опросник на первом и последнем визите.

Статистическая обработка выполнена с использованием ме-

Таблица 1. Вопросы для оценки приверженности в программе ДОКАЗАТЕЛЬСТВО [26]

Этим утром Вы забыли принять свой препарат?
С момента предыдущей консультации израсходовали ли Вы свой препарат?
Принимали ли Вы когда-либо Ваш препарат позднее, чем обычно Вы принимаете его?
Пропускали ли Вы когда-либо прием препарата потому, что в отдельные дни забывали об этом?
Пропускали ли Вы когда-либо прием препарата потому, что в отдельные дни Вы чувствовали, что препарат приносит больше вреда, чем пользы?
Считаете ли Вы, что Вы принимаете слишком много таблеток?

Таблица 2. Общая характеристика пациентов, включенных в оценку приверженности к терапии (n = 1554)

Параметр	Значение
Мужчины, n (%)	610 (39,2)
Возраст, годы, M ± SD	61,6 ± 10,1
ИМТ, кг/м ² , M ± SD	29,4 ± 4,7
АО, n (%)	619 (39,8)
Курение, n (%)	315 (20,3)
Дислипидемия, n (%)	1039 (66,9)
СД, n (%)	294 (18,9)
ИБС, n (%)	619 (39,8)
Инсульт/ТИА в анамнезе, n (%)	140 (9,0)
ХСН, n (%)	284 (18,3)
ЗПА, n (%)	131 (8,4)
Патология почек, n (%)	107 (6,9)
Длительность АГ, лет, Me (IQR)	9,2 (5,3;16,3)
Средний возраст диагностики АГ, годы, M ± SD	50,3 ± 8,9

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; АО – абдоминальное ожирение; СД – сахарный диабет; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЗПА – заболевание периферических артерий; АГ – артериальная гипертензия.

тодов описательной статистики. Исходные характеристики анализировались в выборке пациентов, начавших лечение; оценка эффективности терапии – в выборке пациентов, выполнивших протокол. Для сравнения изменения всех изучаемых параметров использовали t-критерий Стьюдента в случае нормального распределения данных и непараметрический критерий Вилкоксона в случае ненормального распределения. Значимыми считали различия при уровне p < 0,05.

Результаты

Эффективность и переносимость фиксированной комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина

Общая характеристика пациентов, включенных в анализ, изменения приверженности к терапии, представлены в таблице 2.

АГТ перед включением получали 98,3 % больных: монотерапию – 11,6 % пациентов, комбинированную – 86,7 %: среди них 2 препарата получали 38,2 % больных, три – 34,2 %, четыре – 13,1 %,

Таблица 3. Динамика артериального давления и частоты сердечных сокращений на фоне назначения фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина (n = 1554)*

Показатель	Исходно	2 недели	1 месяц	3 месяца
САД, мм рт. ст., M ± SD	165,5 ± 15,3	142,7 ± 13,5	132,3 ± 14	126,0 ± 16,4
ДАД, мм рт. ст., M ± SD	96,1 ± 9,7	85,3 ± 8,3	80,2 ± 9,0	77,3 ± 10,7
ЧСС, уд/мин, M ± SD	74,5 ± 9,2	70,8 ± 6,9	68,9 ± 7,8	67,3 ± 9,5

Примечание: * – p < 0,01 для каждого последующего значения по сравнению с предыдущим и исходным; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.

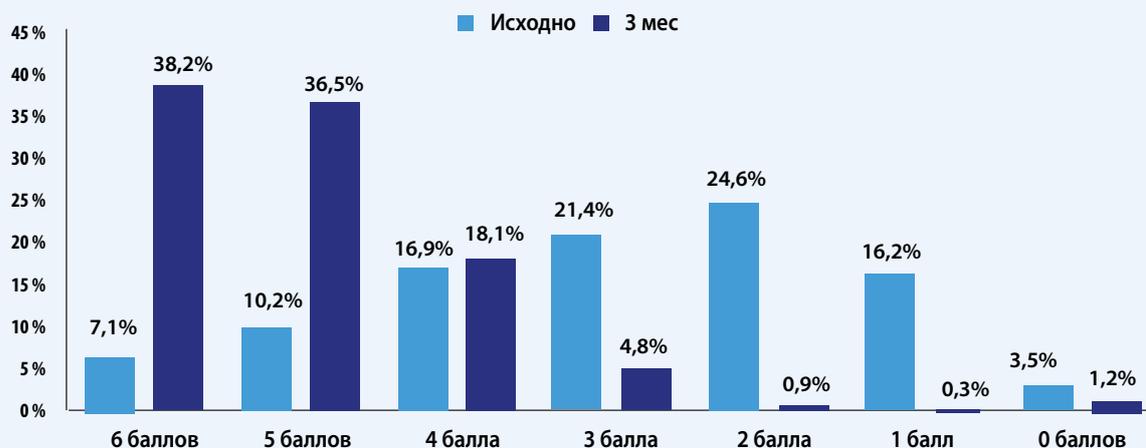


Рисунок 1. Изменение приверженности к лечению в ходе приема фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина*

Примечание: * – p < 0,001 для каждой категории значений через 3 месяца по сравнению с исходными.

пять – 1,2 %. Фиксированные комбинации получали лишь 14,1 % больных.

Максимальные и субмаксимальные дозы фиксированной комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина были назначены 59,7 % больных: дозу 5/2,5/10 мг получали 33,7 % пациентов, дозу 10/2,5/10 мг – 23 %. Минимальная доза 5/1,25/5 мг была назначена 35,5 %. Реже всего использовалась доза 10/1,25/5 мг – у 7,8 %.

У большинства пациентов доза препарата в ходе исследования не менялась: к моменту завершения программы дозу 5/1,25/5 мг получали 32,7 %, дозу 10/1,25/5 мг – 7,5 %, дозу 5/2,5/10 мг – 33,9 % и дозу 10/2,5/10 мг – 26 % пациентов. Фиксированную комбинацию амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина без дополнительных антигипертензивных препаратов получали 49,4 % пациентов [25].

Назначение препарата привело к снижению САД на 39,5 мм рт. ст., ДАД – на 18,8 мм рт. ст. через 3 месяца (p < 0,01). К последнему визиту целевого клинического АД достигли 87 % пациентов (табл. 3).

Терапия фиксированной комбинацией амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина хорошо переносилась пациентами. В общей сложности нежелательные явления зафиксированы у 8 пациентов. Отмечены 2 серьезных нежелательных явления, не связанные с приемом препарата (оба пациента преждевременно выбыли из исследования), и 6 несерьезных, среди которых наиболее частыми были отеки нижних конечностей (n = 3), головокружение (n = 2) и головная боль (n = 2) [25].

Изменение приверженности к антигипертензивной терапии на фоне назначения фиксированной комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина

По данным анкетирования при включении в исследование высоко приверженными к лечению (6 баллов при ответе на вопросы анкеты) были 111 (7,1 %) пациентов, а средний балл приверженности составлял 2,9 ± 1,6. Через 3 месяца количество пациентов с высокой приверженностью увеличилось до 594 (38,2 %) (рис. 1), а средний балл приверженности составил 5,0 ± 1,1 (p < 0,001) по сравнению с исходным баллом.

При анализе факторов, которые могли оказать потенциальное влияние на приверженность к терапии, пациенты с высокой и умеренной приверженностью были объединены в одну группу (4–6 баллов, n = 532) и сопоставлены с группой низкой приверженности (0–3 балла, n = 1022). Показано, что в группе с низкой приверженностью чаще были пациенты с анамнезом ишемической болезни сердца (41,8 % против 36,4 %, p = 0,038), у них чаще



выявлялась 3-я степень АГ (26,4 % против 17,5 %, $p < 0,001$) и, соответственно, было выше исходное АД ($166,6 \pm 15,8/97,1 \pm 9,7$ против $163,1 \pm 13,9/94,4 \pm 9,5$ мм рт. ст., $p < 0,001$). Значимых различий по возрасту, анамнезу инсульта, функции почек, длительности АГ, количеству принимаемых препаратов выявлено не было. Более низким исходным баллом приверженности характеризовались пациенты с патологией почек в анамнезе, чем без нее, а также пациенты со второй и третьей степенью АГ по сравнению с первой. Через 3 месяца лечения более низкая приверженность к лечению была выявлена у пациентов с анамнезом инсульта (или транзиторной ишемической атаки) или дислипидемией по сравнению с пациентами без данных состояний (табл. 4).

Не обнаружено различий по баллу приверженности между группами, выделенными в зависимости от других факторов риска и сопутствующих заболеваний, количества принимаемых исходно препаратов и приема фиксированных/свободных комбинаций.

Следует отметить, что величина балла приверженности и доля приверженных к лечению пациентов не различались среди достигших и не достигших целевого АД.

Мотивация лечения и осведомленность

Средний балл мотивации при включении в исследование составил $1,3 \pm 0,9$, 38 % пациентов характеризовались высокой мотивацией. Через 3 месяца лечения фиксированной комбинацией амлодипина / индапамида / периндоприла аргинина средний балл мотивации увеличился до $2,6 \pm 0,6$, а пропорция мотивированных на лечение больных выросла до 95,4 % ($p < 0,001$). При включении в исследование 19,7 % больных характеризовались высокой осведомленностью, средний ее балл составил $0,9 \pm 0,7$. Через 3 месяца лечения доля пациентов с высокой осведомленностью выросла до 67,3 %, средний балл по шкале осведомленности – до $1,7 \pm 0,5$ ($p < 0,001$).

Таблица 4. Средний балл приверженности в зависимости от потенциально влияющих факторов

Параметр	Средний балл приверженности	p
Исходно		
Патология почек		
Нет	$2,9 \pm 1,6$	0,04
Да	$2,6 \pm 1,5$	
Степень АГ		
1-ая	$3,1 \pm 1,6$	< 0,05
2-ая	$2,9 \pm 1,5^{**}$	
3-ая	$2,7 \pm 1,6^*$	
3 месяца		
Инсульт/ТИА в анамнезе		
Да	$4,8 \pm 1,1$	0,01
Нет	$5,0 \pm 1,1$	
Дислипидемия		
Да	$4,9 \pm 1,1$	0,003
Нет	$5,1 \pm 1,1$	

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ТИА – транзиторная ишемическая атака; * – $p < 0,05$ по сравнению с артериальной гипертензией 2-й степени, $p < 0,01$ по сравнению с артериальной гипертензией 1-й степени; ** – $p < 0,05$ по сравнению с артериальной гипертензией 1-й степени.

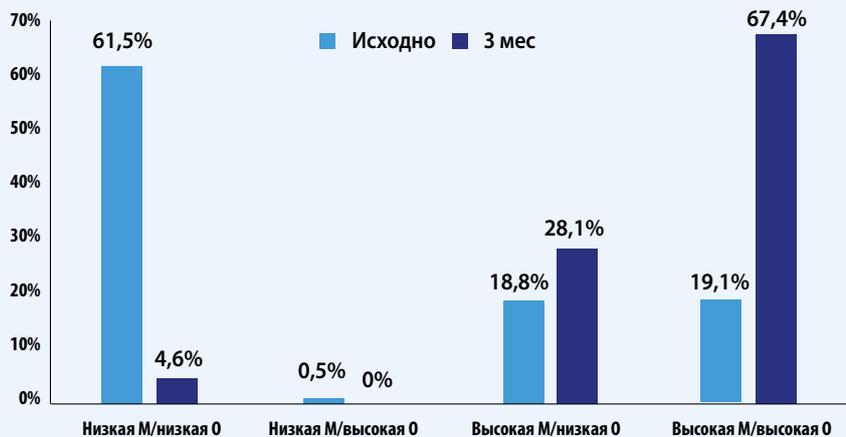


Рисунок 2. Распределение пациентов по уровню мотивации и осведомленности в ходе терапии*

Примечание: М – мотивация, О – осведомленность; * – $p < 0,001$ по сравнению с исходными данными в каждой категории.

Исходно в группе наблюдения доминировали пациенты с низкой мотивацией и низкой осведомленностью (61,5 %), а 19,1 % характеризовались высокой мотивацией и осведомленностью. Через 3 месяца участия в программе и лечения фиксированной комбинацией амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина пропорция пациентов с низкими осведомленностью и мотивацией уменьшилась более чем в 10 раз, а доля осве-

домленных и мотивированных больных возросла почти в 3,5 раза (рис. 2).

Обсуждение

Приверженность пациентов к назначенному лечению – одно из необходимых условий успешного лечения любого хронического заболевания. Проблема приверженности к АГТ занимает особое место в связи с ее широкой распространенностью и негативным

влиянием на сердечно-сосудистый риск. Залог успеха АГТ – ее своевременное начало, адекватно подобранный терапевтический режим и приверженность пациентов к рекомендованному лечению. Низкая приверженность часто имитирует резистентность АГ к терапии и приводит к необоснованным обследованиям и назначению большого количества дополнительных препаратов. Данные из реальной клинической практики свидетельствуют о том, что около половины пациентов с ложной резистентной АГ на самом деле не привержены терапии [28]. По разным данным от 33 % до 50 % пациентов прекращают принимать назначенные препараты в течение 6–12 месяцев после инициации лечения [1]. В этой связи особое значение приобретает выбор оптимальной стратегии подбора препаратов как при инициации терапии, так и при ее коррекции в случае недостижения целевого АД. Очевидно, что быстрый антигипертензивный эффект в сочетании с назначением более простых режимов приема препарата, применением препаратов более длительного действия и уменьшением количества принимаемых таблеток позволят улучшить приверженность и снизить сердечно-сосудистый риск за счет стойкого контроля АД. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что назначение фиксированных комбинаций по сравнению со свободными ассоциировано со снижением частоты прекращения лечения и улучшением приверженности [29–33], а также со снижением 5-летнего риска сердечно-сосудистых исходов на 24 % [34].

Программа ДОКАЗАТЕЛЬСТВО, проведенная в условиях реальной клинической практики, была организована для оценки антигипертензивной эффектив-

ности и безопасности фиксированной комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина и ее влияния на приверженность пациентов к лечению. Назначение Трипликсама позволило достичь целевого АД более чем у 85 % пациентов, у большинства из которых (87 %) имелся опыт предыдущей неэффективной комбинированной АГТ, чаще в виде свободных комбинаций. Помимо не вызывающей сомнений значительной антигипертензивной эффективности и безопасности, было продемонстрировано значение выбранного режима для повышения приверженности пациентов к лечению, в том числе таких ее составляющих, как мотивация и осведомленность. Если исходно приверженными к терапии были 34,2 % участников, то через 3 месяца приема препарата пропорция приверженных пациентов с наивысшим баллом приверженности по анкете выросла на 31 %.

Значительная приверженность терапии при назначении фиксированной комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина ранее продемонстрирована в открытом многоцентровом наблюдательном исследовании, включавшем 2285 пациентов с АГ, наблюдавшихся врачами частной практики в Греции (все получали данную фиксированную комбинацию на момент включения). Применение препарата было ассоциировано со значительным снижением АД в течение 4 месяцев и стойкой приверженностью к лечению, оцененной по опроснику Hill-Bone [35].

Улучшение приверженности, мотивации и осведомленности пациентов при назначении фиксированной комбинации в российской популяции было ярко продемонстрировано в про-

грамме КОНСТАНТА, в которой изучалась эффективность фиксированной комбинации периндоприла/амлодипина (n = 2617 пациентов). В целом доля приверженных к лечению больных выросла на 39 %, что соотносится с результатами программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО [27].

Следует учитывать, что в программе ДОКАЗАТЕЛЬСТВО не проводились вмешательства, специально направленные на обучение пациентов и повышение их мотивации. Таким образом, полученные результаты в первую очередь отражают быстрый и стойкий антигипертензивный эффект препарата и его хорошую переносимость. Еще одним фактором, вероятно, оказавшим влияние на улучшение приверженности, можно считать доступность трех различных дозировок препарата. С одной стороны, это создает возможность коррекции терапии без увеличения количества принимаемых препаратов, с другой – в какой-то степени позволяет преодолеть терапевтическую инертность. Таким образом, результаты программы еще раз подтвердили взаимосвязь между количеством принимаемых препаратов и приверженностью пациента и значение фиксированных комбинаций для улучшения приверженности.

Заключение

Программа ДОКАЗАТЕЛЬСТВО продемонстрировала, что оптимизация терапевтического режима с использованием фиксированной комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина (Трипликсама) позволяет достигать целевого АД у 87 % больных, способствуя значительному повышению приверженности и мотивации пациентов к лечению даже в отсутствие специальных целенаправленных мероприятий. ■



Список литературы

- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953–2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940
- Corrao G, Zamboni A, Parodi A, Poluzzi E, Baldi I, Merlino L et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens.* 2008;26(4):819–824. doi:10.1097/HJH.0b013e3282f4edd7
- Gale NK, Greenfield S, Gill P, Gutridge K, Marshall T. Patient and general practitioner attitudes to taking medication to prevent cardiovascular disease after receiving detailed information on risks and benefits of treatment: a qualitative study. *BMC Fam Pract.* 2011;12:59. doi:10.1186/1471-2296-12-59
- Arousel-Wood M, Joyce C, Holt E, Muntner P, Webber LS, Morisky DE et al. Predictors of decline in medication adherence: results from the cohort study of medication adherence among older adults. *Hypertension.* 2011;58(5):804–810. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.176859
- Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Immordino V et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation.* 2009;120(16):1598–1605. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.830299
- Elliott WJ. What factors contribute to the inadequate control of elevated blood pressure? *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008;10 (1Suppl1):20–26.
- van Kleef ME, Spiering W. Hypertension: overly important but under-controlled. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(3suppl):36–43. doi:10.1177/2047487317709116
- Burnier M, Wuerzner G, Struijker-Boudier H, Urquhart J. Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. *Hypertension.* 2013;62(2):218–225. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00687
- Corrao G, Parodi A, Nicotra F, Zamboni A, Merlino L, Cesana G et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens.* 2011;29(3):610–618. doi:10.1097/HJH.0b013e328342ca97
- Бойцов С. А., Баланова Ю. А., Шальнова С. А., Деев А. Д., Артамонова Г. В., Гагаганова Т. М. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;14 (4):4–14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14 [Boyctov SA, Balanova YA, Shalnova SA, Deev AD, Artamonov GV, Gataganov TM et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control by the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(4):4–14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14. In Russian].
- Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Elnour AA. Nonadherence to antihypertensive drugs: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(4):e5641. doi:10.1097/MD.0000000000005641
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APHA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.* 2018;71(6):1269–1324. doi:10.1161/HYP.0000000000000066
- Rodriguez-Granillo GA, Vos J, Bruining N, Garcia-Garcia HM et al. Long-term effect of perindopril on coronary atherosclerosis progression (from the perindopril's prospective effect on coronary atherosclerosis by angiography and intravascular ultrasound evaluation [PERSPECTIVE] study). *Am J Cardiol.* 2007;100(2):159–163. doi:10.1016/j.amjcard.2007.02.073
- Ceconi C, Fox KM, Remme WJ, Simoons ML, Bertrand M, Parrinello G et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial function. Results of a substudy of the EUROPA study: PERTINENT. *Cardiovasc Res.* 2007;73(1):237–246. doi:10.1016/j.cardiores.2006.10.021
- Pitt B, Byington RP, Furber CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation.* 2000;102(13):1503–1510
- Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M 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 (ASCOT-BPLA): a multicenter randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366 (9489):895–906. doi:10.1016/S0140-6736(05)67185-1
- Leenen FH, Nwachuku CE, Black HR, Cushman WC, Davis BR, Simpson LM et al. Clinical events in high-risk hypertensive patients randomly assigned to calcium channel blocker versus angiotensin-converting enzyme inhibitor in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Hypertension.* 2006;48(3):374–384. doi:10.1161/01.HYP.0000231662.77359.de
- PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001;358(9287):1033–1041. doi:10.1016/S0140-6736(01)06178-5
- Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremera B, Nachev C et al. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens.* 2003;21 (12):2409–2417. doi:10.1097/01.hjh.0000084782.15238.a2
- Chalmers J, Arima H, Woodward M, Mancia G, Poulter N, Hirakawa Y et al. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Hypertension.* 2014;63(2):259–264. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02252
- Tóth K, PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs.* 2014;14(2):137–145. doi:10.1007/s40256-014-0067-2
- Páll D, Szántó I, Szabó Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. *Clin Drug Investig.* 2014;34(10):701–708. doi:10.1007/s40261-014-0223-0
- Abraham G, Dezsi C. The antihypertensive efficacy of the triple fixed combination of perindopril, indapamide and amlodipine: the Results of the PETRA Study. *Adv Ther.* 2017;34(7):1753–1763. doi:10.1007/s12325-017-0572-1
- Лутай М. І. Від імені учасників дослідження ТРИУМФ. Ефективність комбінованої терапії артеріальної гіпертензії в Україні: результати багатокентрового дослідження ТРИУМФ. Український кардіологічний журнал. 2016;4:17–28. [Lutay MI, on behalf of the TRIUMF multicenter study group. Efficiency of the combined treatment of arterial hypertension in Ukraine: results of the TRIUMF multicenter study. 2016;4:17–28. In Ukrainian].
- Кобалава Ж. Д., Троицкая Е. А., Толкачев В. В. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с использованием тройной фиксированной комбинации амлодипина, индапамид и периндоприла аргинина в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО. Кардиология. 2018;58(9):21–30. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.9.10170> [Kobalava ZD, Troitskaya EA, Tolkačev VV. Combined therapy of arterial hypertension with a triple fixed-dose combination of amlodipine/indapamide/perindopril arginine in real clinical practice: the organization and the main results of the DOKAZATELSTVO (Proof) Study. *Kardiologija.* 2018;58(9):21–30. <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.9.10170>. In Russian].
- Girerd X, Radauceanu A, Achard JM, Fourcade J, Tournier B, Brillet G et al. Evaluation of patient compliance among hypertensive patients treated by specialists. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2001;94(8): 839–842.
- Котовская Ю. В., Виллевалде С. В., Тигай Ж. Г., Кобалава Ж. Д. Приверженность, мотивация и осведомленность больных артериальной гипертензией при лечении фиксированной комбинацией периндоприла А и амлодипина (результаты исследования КОНСТАНТА). Терапевтический архив (архив до 2018 года). 2015;87(2):64–69. [Kotovskaya YuV, Villevalde SV, Tigai ZhG, Kobalava ZhD. Hypertensive patients' adherence, motivation, and awareness during fixed-dose perindopril A and amlodipine combination treatment (Results of the CONSTANTtrial). *Ter Arkh.* 2015;87(2):64–69. In Russian]. <https://doi.org/10.17116/terarkh201587264-69>
- McCallum L. Hypertension – state of the art 2017. *Clin Med (Lond).* 2017;17(4):338–340. doi:10.7861/clinmedicine.17-4-338
- Márquez PHP, Torres OH, San-José A, Vidal X, Agustí A, Formiga F et al. Potentially inappropriate antihypertensive prescriptions to elderly patients: results of a prospective, observational study. *Drugs Aging.* 2017;34(6):453–466. doi:10.1007/s40266-017-0452-z
- Petrák O, Zelinka T, Štrauch B, Rosa J, Šomlóvá Z, Indra T et al. Combination antihypertensive therapy in clinical practice. The analysis of 1254 consecutive patients with uncontrolled hypertension. *J Hum Hypertens.* 2016;30(1):35–39. doi:10.1038/jhh.2015.24
- Al-Ganmi AH, Perry L, Gholizadeh L, Alotaibi AM. Cardiovascular medication adherence among patients with cardiac disease: a systematic review. *J Adv Nurs.* 2016;72(12):3001–3014. doi:10.1111/jan.13062
- Yang W, Chang J, Kahler KH, Fellers T, Orloff J, Wu EQ et al. Evaluation of compliance and health care utilization in patients treated with single pill vs. free combination antihypertensives. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(9):2065–2076. doi:10.1185/03007995.2010.494462
- Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med.* 2007;120(8):713–719. doi:10.1016/j.amjmed.2006.08.033
- Belsey JD. Optimizing adherence in hypertension: a comparison of outcomes and costs using single tablet regimens vs individual component regimens. *J Med Econ.* 2012;15(5):897–905. doi:10.3111/13696998.2012.689792
- Tsioufis K, Douma S, Kallistratos MS, Manolis AJ.
- Effectiveness and adherence to treatment with perindopril / indapamide / amlodipine single-pill combination in a Greek Population with hypertension. *Clin Drug Investig.* 2019;39(4):385–393. doi:10.1007/s40261-019-00761-0

Впервые опубликовано в журнале «Артериальная Гипертензия», 2019;25(2):285–294

Вариабельность артериального давления как новая мишень антигипертензивной терапии: фокус на фиксированную комбинацию амлодипина и периндоприла аргинин



В.М. Горбунов,
д.м.н., профессор, руководитель лаборатории амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных заболеваний.
ФБГУ «ГНИЦПМ» Минздравсоцразвития РФ, Москва, Россия.

В последнее время в научной литературе существенное влияние уделяется оценке ВАД на основе традиционных измерений АД («ВАД от визита к визиту»). Ретроспективный мета-анализ показал, что в когортах пациентов, перенесших инсульт, либо транзиторную ишемическую атаку (число больных не менее 2450) данный показатель был сильным и независимым от среднего уровня АД предиктором мозгового инсульта. В исследовании ASCOT-BPLA вариабельность систолического АД «от визита к визиту» также оказалась сильным предиктором инсульта и коронарных событий. Прогностическое значение этого показателя не было поставлено под сомнение в процедуре многофакторного дисперсионного анализа с учетом основных факторов риска. В течение всего срока наблюдения в группе лечения амлодипином/периндоприлом ВАД была значительно ниже, чем в группе лечения ателололом/диуретиком, что ассоциировалось с меньшим риском ССО.

ВАД представляется новой перспективной мишенью антигипертензивной терапии. Статистически достоверное снижение этого показателя свидетельствует о стабильности достигнутого результата лечения и некоторых других благоприятных фармакодинамических эффектах. Наиболее убедительная доказательная база в этом отношении накоплена для комбинации амлодипина и периндоприла.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, вариабельность артериального давления, амлодипин, периндоприл.
V.M. Gorbunov

State Research Centre for Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Blood pressure variability as a new target for antihypertensive therapy: focus on the fixed combination of amlodipine and perindopril arginin

The assessment of blood pressure variability (BPV) based on the office BP measurements (“visit -to-visit” BPV) has recently gained more attention. A retrospective meta-analysis demonstrated that in the cohorts of patients after stroke or transient ischemic attack ($n \geq 2450$), this parameter strongly and independently from mean BP levels predicted the risk of stroke. In the ASCOT-BPLA study, the “visit-to-visit” variability of systolic BP was a strong predictor of stroke and coronary events, as confirmed by the results of the multivariate regression analyses adjusting for conventional risk factors. Through out the follow-up period, BPV values were significantly lower in the amlodipine/perindopril group, compared to the atenolol/diuretic group, which was associated with a reduced risk of cardiovascular complications.

BPV appears a promising new target for antihypertensive therapy. Statistically significant BPV reduction denotes the stability of the treatment effects and other beneficial pharmacodynamics effects. The most extensive evidence base exists for the combination of amlodipine and perindopril.

Key words: arterial hypertension, blood pressure variability, amlodipine, perindopril.

Согласно доминирующей в настоящее время точке зрения риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больного с артериальной гипертензией (АГ) зависит, прежде всего, от абсолютного уровня арте-

риального давления (АД); нормализация этого уровня приводит к снижению риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности и является основной целью антигипертензивной терапии. Исследования,

проведенные в последнее десятилетие, показали, что это положение относится не только к традиционному измерению по методу Короткова («золотой стандарт»), но и к оценке величины АД на основании усредне-



ния результатов амбулаторных измерений [1, 2].

Подробное изучение последних показало наличие выраженных колебаний как в течение 24 часов, так и при более длительном наблюдении [3]. Причины вариабельности АД (ВАД) относительно некоего «истинного» уровня АД многообразны (табл. 1). Часть из этих причин отражают возможные погрешности в измерении, и это дает повод относиться к ВАД как к «артефакту», «статистическому шуму», уменьшающему прогностическую ценность данных. Однако некоторые показатели ВАД, безусловно, имеют физиологическое значение и отражают функциональное состояние механизмов, регулирующих уровень АД. Эпизоды повышения сверх среднего уровня, а также избыточного снижения АД могут создавать дополнительный гемодинамический стресс для сердца и сосудов, увеличивая риск поражения органов-мишеней АГ.

Современная классификация ВАД

Что же следует понимать под ВАД? Существуют разные подходы к определению. В узком смысле под ВАД понимают отклонения от кривой суточного ритма АД [4]. В зарубежной литературе часто встречается расширенное толкование понятия. Под этим термином могут описываться циркадные и другие ритмические изменения АД (вплоть до сезонных), а также иные характеристики СМАД. Современная классификация возможных изменений АД, не связанных с погрешностью в измерении, приведена в таблице 2.

Таким образом, под ВАД в настоящее время понимают, прежде всего, так называемые относительные показатели АД. Эти индексы могут рассчитываться на основании результатов любого из методов измерения АД (традиционные измерения, суточное мониторирование (СМАД), самоконтроль (СКАД)). Несмотря на известные ограничения (взаимосвязь ВАД со средним уровнем АД и возрастом) для всех методов измерения была показана независимая от усредненных величин АД прогно-

Таблица 1. Факторы, влияющие на результаты измерения АД (G. Stergiou, G. Parati, 2011)

Аспект	Факторы
Место измерения	Медицинское учреждение, рабочее место, амбулаторно, в домашних условиях
Время измерения	День, ночь, оценка степени ночного снижения АД; утро, вечер, оценка величины утреннего подъема АД, постпрандиальное измерение
Лицо, производящее измерение	Врач, медсестра, техник, самостоятельное измерение, автоматическое измерение
Прибор	Ртутный, Анероидный, Осциллометрический, Смешанного типа
Поза	«Базальное» измерение, лежа, сидя, стоя, во время физической или интеллектуальной нагрузки.
Измерение	Первое измерение, первый день, первый визит, многократные измерения
Показатели	Среднее, ВАД, реактивность АД, Максимум АД

Таблица 2. Классификация возможных вариантов отклонений АД от среднего уровня (по G. Stergiou, G. Parati, 2011 с изменениями)

Показатели	
Вариабельность	Кратковременная: от измерения к измерению (СМАД)* Средней продолжительности: от дня к дню (СКАД)* Долговременная: от визита к визиту (традиционные измерения) * Сезонная (все методы измерения)
Нестабильность	Максимумы АД (все методы измерения)* Величина утреннего подъема АД (СМАД)*
Реактивность	Тесты с физической нагрузкой изометрические и изотонические тесты*, Холодовая проба и т.д. Тесты с интеллектуальной нагрузкой

Примечание: * – доказанная взаимосвязь с сердечно-сосудистыми осложнениями или признаками поражения органов-мишеней АГ.
Сокращения: СМАД – суточное мониторирование артериального давления; СКАД – самоконтроль артериального давления.

стическая значимость ВАД [5-7].

Кратковременная ВАД определяется на основании СМАД. Простейшим показателем является стандартное отклонение от среднего (SD). Применяются также более сложные методы анализа, целью которых является «очищение» ВАД от «наслоений» суточного ритма АД. Наиболее точным способом, возможно, является расчет «истинной средней ВАД» (average real variability, ARV24). Этот индекс усредняет абсолютную разность уровней АД между последовательными измерениями и, таким образом, учитывает последовательность, в которой выполнялись измерения [8]. Согласно результатам ана-

лиза базы, данных IDACO [9], ARV24 сохраняла прогностическую значимость в отношении риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, а также риска мозгового инсульта даже после добавления в модель анализа 24-часовых уровней АД (при анализе делалась поправка на пол, возраст, основные факторы риска и наличие АГТ). Основной методической проблемой, возникающей при использовании этих показателей, является их ограниченная информативность для стратификации риска. Даже наиболее «утонченный» показатель ARV24 объясняет лишь небольшой процент риска ССО при включении в модель 24-часовых величин АД [9].

В последнее время все большее значение придается оценке ВАД «день-день» (на основе СКАД) и, особенно, долговременной ВАД – от визита к визиту (на основе офисных измерений). Несмотря на внешнюю схожесть методов расчета, получаемые индексы отражают разные механизмы регуляции кровообращения и несут различную информацию, клиническая значимость которой еще недостаточно изучена. Так 24-часовая ВАД зависит в основном от нейрогуморальных механизмов; важную роль играют также факторы внешней среды и барорефлексы. С другой стороны, ВАД «день-день» и «от визита к визиту» в наибольшей степени связана со сложным взаимодействием различных регуляторных механизмов и необходимостью организма реагировать на «вызовы» окружающей среды; приходится также иметь в виду различия в условиях измерения АД.

В исследовании Ohasama повышенные величины ВАД средней продолжительности, оценивавшейся на основании СКАД, ассоциировались со статистически значимым повышением смертности от мозгового инсульта [6]. Ограничением данного исследования является отсутствие результатов СМАД и офисных измерений АД.

Анализ долговременной ВАД возможен, если имеются сведения о результатах измерения АД как минимум на нескольких визитах пациента в клинику. Исследования по изучению прогностической значимости получаемых таким образом показателей ВАД проводились в течение последних 10 лет, однако полученные результаты были противоречивы ввиду существенных различий в методологии отдельных исследований [10]. P. Rothwell et al. [7] провели ретроспективный мета-анализ: были включены данные известного исследования ASCOT, а также более раннего исследования UK-TIA (United Kingdom transient ischaemic attack aspirin trial [11]). Последнее представляло из себя двойное слепое рандомизированное исследование аспирина (1200 мг vs. 300 мг vs. плацебо) у 2435 пациентов с недавней транзи-

торной ишемической атакой либо ишемическим инсультом, проходившее с 1979 по 1985 гг. Очевидно, что аспирин не влиял на ВАД. Чтобы избежать какого-либо влияния перенесенного инсульта на ВАД, анализ проводился только у 2006 пациентов, перенесших лишь транзиторную ишемическую атаку. В течение периода наблюдения АД измерялось каждые 4 месяца однократно. Сведения о случаях ССО и смерти документировались независимыми экспертами, которые не были осведомлены о результатах рандомизации и уровнях АД у больных.

Основные результаты, полученные при анализе данных UK-TIA, были протестированы на трех других аналогичных когортах. Первая когорта была взята из исследования ESPS-1 (European Stroke Prevention Study, [12]), в котором 2500 больных были рандомизированы на прием активной терапии либо плацебо (поскольку активная терапия включала дипиридамол, в ретроспективный анализ была включена только группа плацебо). АД измерялось каждые три месяца в течение двух лет. Вторая когорта была сформирована на основе исследования Dutch TIA [13], в котором 3150 больных в случайном порядке получали различные дозы аспирина. АД измерялось каждые 4 месяца; средний период наблюдения составил 2,6 года. Третья выборка была сделана из исследования ASCOT-BPLA [14] и включала 2011 пациентов с транзиторной ишемической атакой или инсультом в анамнезе.

Для изучения нового показателя ВАД авторам мета-анализа [7] пришлось провести сложную предварительную статистическую обработку данных, целью которой было получение индексов, независимых от среднего уровня АД (аналогично вышеописанным специальным показателям СМАД). В каждой из когорт ТИА ВАД «от визита к визиту» была сильным и независимым от среднего уровня АД предиктором мозгового инсульта (рис. 1). В то же время, прогностическое значение этой разновидности ВАД резко возрастало при увеличении числа обсчитываемых

визитов. При учете лишь двух визитов (минимально необходимое количество для расчета ВАД) риск инсульта в квинтилях с наибольший и наименьший ВАД отличался в 1,25 раза, что было статистически недостоверно. В то же время, для 10 визитов аналогичный подсчет давал разницу в 15 (!) раз. Эти предварительные данные нашли подтверждение в ряде последующих крупных исследований. При анализе III Национального исследования здоровья и питания в США (NHANES III, [15]) было показано, что высокая ВАД САД «от визита к визиту» связана с повышенной смертностью в общей популяции. Этот важный результат был получен, несмотря на, казалось бы, явные ограничения исследования (расчет ВАД на основании всего двух визитов, взаимосвязь изучаемого показателя с возрастом, полом, средним уровнем АД, наличием инфаркта миокарда в анамнезе и т.д.). Недавно было также показано прогностическое значение ВАД САД в отношении ранней смертности и повторного инсульта в когорте больных, перенесших инсульт [16].

ВАД как мишень антигипертензивной терапии

Из приведенных данных можно сделать вывод, что больные АГ должны быть защищены не только от повышенного уровня АД, но и от значительных его колебаний. Следовательно, снижение ВАД может быть одной из задач антигипертензивной терапии (АГТ). В то же время такая постановка вопроса долгое время вызывала скептическое отношение. Одной из главных причин этого была зависимость ВАД от среднего уровня АД и возраста. Однако, данные последних исследований [7, 17] вызвали новый интерес к проблеме и продемонстрировали способность традиционных способов регистрации АД (СМАД и даже измерение клинического АД), при использовании соответствующих методов анализа данных, определять весьма тонкие и специфические фармакодинамические эффекты антигипертензивных препаратов (АГП).



Современные проблемы оценки влияния АГТ на ВАД с помощью СМАД можно продемонстрировать на примере недавно законченного исследования Y. Zhang et al., 2011 [17]. Анализировались данные СМАД у 577 больных (исходно и через 3 месяца АГТ – программа X-CELLENT). Было сформировано 4 параллельных группы: прием плацебо, амлодипина, кандесартана либо индапамида-ретард. Все три «активных» АГП вызвали выраженный антигипертензивный эффект. Однако только амлодипин и индапамид, но не кандесартан, снижали ВАД. ARV24 (см. выше) достоверно снижалась лишь на фоне лечения амлодипином. При этом снижение ВАД при лечении амлодипином было взаимосвязано со снижением среднего уровня АД и вариабельности ЧСС, в то время как аналогичный эффект индапамида был ассоциирован лишь со снижением ночной вариабельности ЧСС. После поправки на величину снижения усредненных цифр АД снижение всех коэффициентов ВАД за исключением 24-часового SD оставалось достоверным.

Еще более показательны результаты дополнительного анализа исследования ASCOT-BPLA [7]. Как известно, в него включались боль-

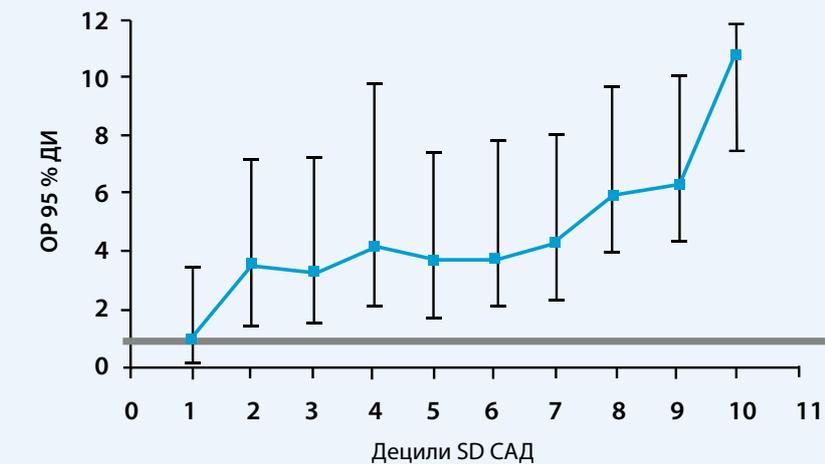


Рисунок 1. Относительный риск инсульта в децилях SD САД по данным семи первых визитов в исследовании UK-TIA. Первая дециль является референсной.

ные АГ в возрасте 40-79 лет с тремя или более факторами риска, но без ИБС. Каждый участник в случайном порядке получал одну из двух схем лечения: амлодипин с возможным добавлением периндоприла либо ателолол, комбинирувавшийся при необходимости с диуретиком и препаратами калия. Целевые уровни АД составляли 140/90 мм рт. ст. в общей популяции и 130/80 мм рт. ст. у больных сахарным диабетом. На каждом визите (исходно, через 6 недель, через 3 месяца, 6 месяцев и каждые 6 месяцев в дальнейшем) АД измерялось полуавтоматическим осцил-

лометрическим прибором OMRON HEM-750 CP. В четырех центрах дополнительно проводилось СМАД с интервалами между измерениями 30 минут. Период наблюдения составил в среднем 5,5 лет.

ВАД САД «от визита к визиту» и в этом исследовании оказалась сильным предиктором инсульта и коронарных событий, независимым от среднего уровня АД (рис. 2).

На рисунке видно, что риск обоих ССО более значительно возрастает в верхних децилях ВАД, чем в верхних децилях среднего АД). ВАД, оцениваемая на основании СМАД, была

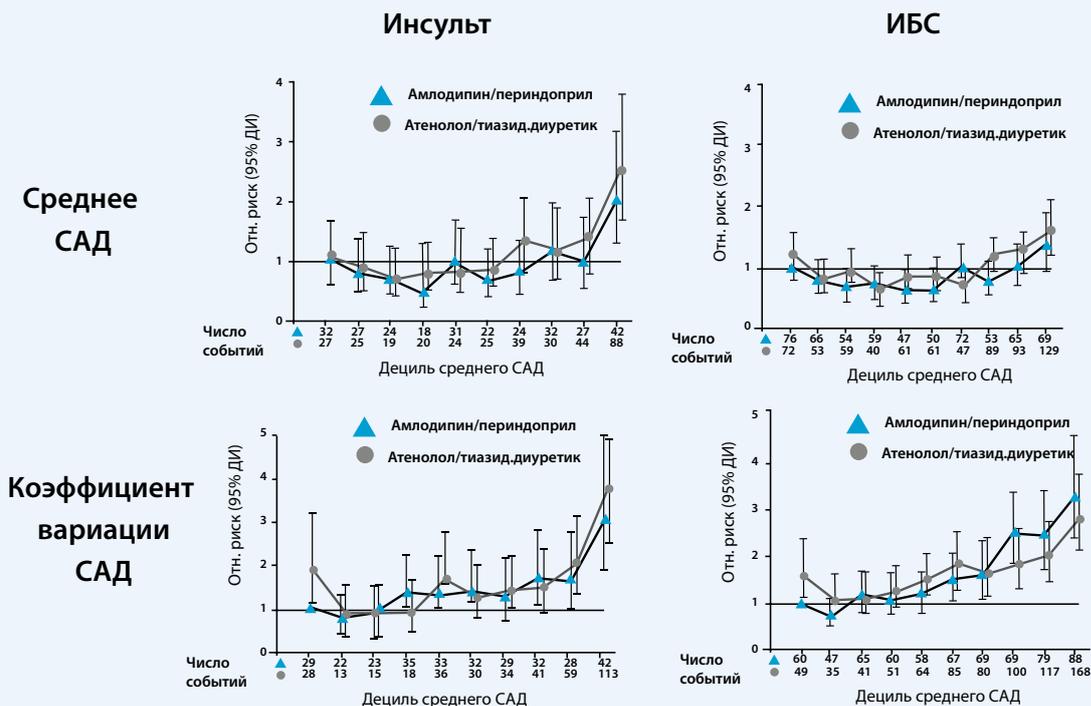


Рисунок 2. Среднее САД, вариабельность САД и риски инсульта и ИБС в исследовании ASCOT-BPLA [29]

более слабым предиктором этих же ССО. По данным множественного логистического регрессионного анализа, ВАД увеличивалась с возрастом, была выше у женщин, больных диабетом, курящих, при фибрилляции предсердий, а также при наличии в анамнезе инсульта или транзиторной ишемической атаки. Однако, несмотря на влияние этих факторов, рандомизация в группу лечения ателололом оказалась наиболее сильным предиктором повышения ВАД. Соответственно, ВАД «от визита к визиту» (и, следовательно, коэффициент вариации) в группе лечения амлодипином/периндоприлом была значительно меньше в течение всего срока наблюдения (рис. 3).

Возможно несколько механизмов влияния АГТ на ВАД. Во-первых, это взаимосвязь снижения ВАД и среднего уровня АД. Во-вторых, ассоциация с динамикой вариабельности ЧСС наводит на мысль о роли модуляции регуляторной функции симпатической нервной системы. Повышение ВАД может быть следствием подавления барорецепторного рефлекса. Снижение этой функции может приводить к избыточной ВАД под действием физических и психоэмоциональных нагрузок; в свою очередь, характер дыхания и ритмические колебания функционирования автономной нервной системы, опосредованные барорефлекторными механизмами, являются одним из основных факторов, определяющих величину ВАД. Чувствительность артериального барорефлекса и ВАД находятся в обратной взаимосвязи – т.е., чем больше ВАД, тем сильнее снижен регулирующий потенциал барорефлекса. Необходимо, конечно, подчеркнуть, что эти механизмы в большей степени относятся к ВАД, определяемой на основании СМАД. Наконец, в-третьих, снижение ВАД может ассоциироваться с улучшением показателей артериальной жесткости [17]; эта гипотеза нуждается в дальнейшем изучении.

Несомненно, цитируемые исследования имеют свои ограничения. Взаимосвязь ВАД «от визита к визиту» при проведении АГТ и риска ССО была достаточно убедительно

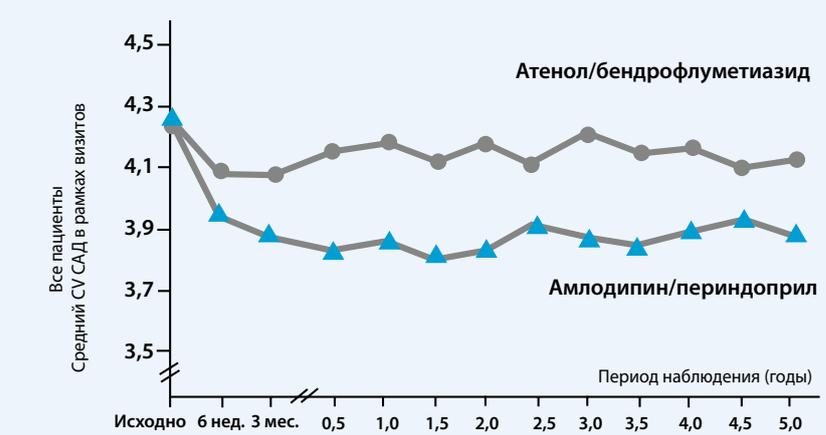


Рисунок 3. Исследование ASCOT-BPLA: комбинация амлодипина и периндоприла снижает вариабельность АД

показана в дополнительном анализе данных ASCOT-BPLA. Однако требуются прямые доказательства того, что снижение ВАД теми или иными АГП может привести к снижению риска ССО в популяции.

Существуют также объективные трудности оценки динамики ВАД в рутинной практике, вызванные тем, что в реальных условиях применяются самые разные схемы лечения АГ, которые, в свою очередь, часто меняются по клиническим показаниям. Величина ВАД «от визита к визиту», несомненно, зависит и от приверженности лечению. В то же время необходимо подчеркнуть строго рандомизированный характер исследования ASCOT, который позволяет нивелировать влияние на результаты случайных факторов. Кроме того, к проблеме приверженности лечению можно подойти двояко. С одной стороны, низкая приверженность затрудняет объективную оценку фармакодинамических эффектов АГП. С другой стороны, высокая приверженность лечению (косвенным отражением которой является снижение ВАД «от визита к визиту») может быть одним из свидетельств эффективности той или иной схемы лечения АГ или комбинации АГП.

Таким образом, ВАД (индексы, определяемые на основании СМАД и особенно ВАД «от визита к визиту») является потенциально перспективной мишенью АГТ. В настоящее время наиболее серьезная доказа-

тельная база в отношении положительного влияния на эти показатели (взаимосвязь ВАД на фоне лечения и прогноза) имеется для комбинации амлодипина и периндоприла. Влияние различных АГП на ВАД нуждается в дальнейшем изучении.

Некоторые фармакодинамические эффекты фиксированной комбинации Престанс (амлодипин и периндоприла аргинин)

В комбинации Престанс в снижении ВАД, по-видимому, в большей степени «участвует» амлодипин. По данным мета-анализа 389 клинико-фармакологических исследований, только антагонисты кальция (АК) и непетлевые диуретики достоверно снижают ВАД в целом. При этом снижение ВАД на фоне лечения антагонистами кальция было наиболее выражено: на 19 % в сравнении с другими АГП ($p < 0,0001$) и на 24 % – в сравнении с плацебо ($p < 0,0001$) [10]. Этот фактор может быть объяснением различий в профилактическом эффекте АГП в отношении инсульта при сопоставимом снижении среднего уровня АД [19]. Наиболее вероятным механизмом влияния АК на ВАД является влияние на периферическое сосудистое сопротивление: так, амлодипин вызывает вазодилатацию и, тем самым, увеличивает податливость (compliance) артерий, в то время как ателолол вызывает вазоконстрикцию [20]. Нельзя ис-



ключить также возможность структурного ремоделирования сосудов под действием амлодипина, однако быстрое уменьшение ВАД при лечении амлодипином в исследованиях ASCOT-BPLA и MRC не подтверждает эту гипотезу [21]. Некоторые другие благоприятные фармакодинамические эффекты амлодипина также могут быть объяснением снижения ВАД при приеме этого АГП. Так, АК III поколения улучшают эндотелиальную функцию посредством стимуляции секреции NO и восстановления баланса между AT II и NO. У амлодипина этот эффект реализуется через локальную кининовую систему и рецептор-зависимый механизм брадикинина. Данный эффект не характерен для других АК (нифедипин, дилтиазем) [22].

Периндоприл, как и амлодипин, улучшает эндотелиальную функцию. Механизмом в данном случае является блокирование AT II и деградация брадикинина, что способствует развитию эффектов NO [22]. Другим интересным свойством периндоприла, является влияние этого АГП на артериальную жесткость (ригидность). Косвенным проявлением этого эффекта может быть уменьшение долговременной ВАД. Снижение артериальной жесткости при длительном лечении периндоприлом связано с изменением соотношения эластиновых и коллагеновых волокон, т.е. с сосудистым ремоделированием (AT II, как известно, стимулирует развитие коллагеновых волокон, гладкомышечных и эндотелиальных клеток). Одним из наиболее крупных исследований по изучению влияния АГТ на эластические свойства артерий является международное многоцентровое исследование COMPLIOR, в котором приняли участие 2187 больных с АГ [23]. В этом наблюдательном исследовании периндоприл назначался в суточной дозе 4 мг (67 % больных), при необходимости доза увеличивалась до 8 мг/сутки (22 % пациентов) или препарат сочетался с индапамидом (11 % больных). Длительность лечения составила 6 месяцев, при этом обязательным условием являлась нормализация АД

при проведении указанного режима АГТ. Было установлено, что назначенная терапия вызывает не только достижение целевого уровня АД, но и достоверное снижение каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), как показателя ригидности артерий. За время лечения СРПВ снизилась на 9 %, а уровень АД – на 14 мм рт. ст., при этом не было выявлено корреляции между снижением АД и СРПВ. Таким образом, уменьшение СРПВ в ответ на проводимую терапию на основе периндоприла можно было лишь частично объяснить снижением АД (это предполагает независимый от АД механизм улучшения эластических свойств магистральных артерий).

Комбинация АК и ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) является одной из наиболее рациональных в лечении АГ. Синергизм их антигипертензивного эффекта достигается за счет различного механизма вазодилатации: у ИАПФ он связан с уменьшением вазоконстрикторных эффектов АТII и потенцированием действия брадикинина, стимулирующего продукцию NO; у АК – с уменьшением внутриклеточного кальция [24].

Высокую обоснованность комбинации АК и ИАПФ можно показать и при рассмотрении возможных побочных эффектов. Наиболее характерным побочным эффектом ИАПФ является кашель, сопряженный с повышенной активностью брадикинина. При этом периндоприл относится к ИАПФ, при приеме которых кашель наименее выражен. Добавление АК из группы дигидропиридинов позволяет уменьшить этот побочный эффект. Возможными механизмами «нивелирующего» действия АК являются подавление синтеза простагландинов либо влияние на центральную регуляцию кашлевого рефлекса через кальций-зависимые механизмы в проводящих путях солитарного тракта [22, 25]. С другой стороны, ИАПФ, нормализуя гидростатическое давление между прекапиллярами и посткапиллярами, уменьшают выраженность наиболее характерного побочного эффекта

амлодипина – отеков в области лодыжек. Уменьшение количества и выраженности побочных эффектов повышают приверженность лечению. Так в крупном многоцентровом исследовании ПЕРСПЕКТИВА [26] после двух месяцев лечения фиксированной комбинацией Престанс (амлодипин + периндоприла аргинин) высокая приверженность лечению отмечалась у 64,8 % больных (исходно – лишь у 13,8 %). Косвенным отражением повышения приверженности лечению, как уже было отмечено выше, может быть уменьшение ВАД «от визита к визиту».

Особенностью антигипертензивного эффекта комбинации амлодипина и периндоприла является снижение не только периферического, но и центрального аортального давления, продемонстрированное в исследовании ASCOT-CAFÉ (Conduit Artery Function Evaluation, [27]). Снижение центрального АД и ВАД можно считать основными, независимыми от динамики клинического АД, причинами преимуществ комбинации амлодипина/периндоприла перед комбинацией ателолола/бендрофлуметазила в ASCOT-BBLA. Напомним, что эти преимущества заключались в достоверно меньшей частоте комбинированной конечной точки (смертность от ИБС, нефатальный инфаркт миокарда и частота реваскуляризации), а также в меньшем относительном риске отдельных исходов на фоне первой схемы лечения [14].

Заключение

Каково же значение этих данных для практики? Несмотря на некоторые ограничения вышеприведенных исследований, посвященных новым аспектам анализа ВАД, можно полагать, что уменьшение этого показателя является благоприятным фармакодинамическим эффектом АГП. По мнению P. Rothwell [10], ВАД – интегральный индекс, отражающий многие проблемы, связанные с ведением больных АГ: утренний подъем АД, ортостатическая гипо- и гипертензия, эпизоды повышенного АД при скрытой АГ. Все эти факторы обуславливают повышенный риск ССО. Более того, различия в риске инсульта в от-

дельных когортах (мужчины и женщины, представители европейской и африканской рас) могут объясняться именно величиной ВАД, а не средне-уровня АД [10, 29].

Влияние АГП на ВАД «от визита к визиту» (как, впрочем, и на центральное АД), строго говоря, не может быть точно зарегистрировано при рутинном обследовании. Тем не менее, в практической работе следует

уделить особое внимание контролю стабильности достигнутого антигипертензивного эффекта. Согласно последним научным данным, повторные клинические измерения АД (а, возможно, также СКАД с помощью автоматических приборов и дневники самоконтроля АД) более информативны в этом отношении, нежели оценка ВАД на основании СМАД. В обеих группах исследования ASCOT-

VPLA даже у больных с эффективным снижением АД ВАД оставалась важным фактором, влияющим на риск ССО. Итак, современная терапия АГ должна не только снижать АД, но и стабилизировать этот показатель на протяжении длительного времени. Фиксированная комбинация Престанс (амлодипин + периндоприла аргинин) в полной мере соответствует этому требованию. ■

Список литературы:

- Clement D.L., De Buyzere M.L., De Bacquer D.A. et al. Prognostic value of ambulatory blood pressure recordings in patients with treated hypertension. *New Eng J Med* 2003; 348:2407–2415.
- Dolan E., Stanton A.V., Thom S. Et al. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients – an Anglo-Scandinavian cardiac outcome trial sub study. *J Hypertens* 2008; 27:876–885.
- Mancia G., Ferrari A., Gregorini L. et al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983; 53:96–104.
- Rogoza A.N., Nikolsky V.P., Oschepkova E.V. et al. 24-hour blood pressure monitoring (methodological aspects, Moscow, 1996, 36p. (Погоза А.Н., Никольский В.П., Ощепкова Е.В. и соавт. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии (методические вопросы). М., 1996, 36с.)
- Parati G., Faini G., Valentini M. Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension. *Curr Hypertens Res* 2006; 8:199–204.
- Kikuya M., Ohkubo T., Metoki H. et al. Day-to-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: The Ohasama study. *Hypertension* 2008; 52:1045–1050.
- Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. Et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375:895–905.
- Mena L., Pintos S., Queipo N.V. A reliable index for the prognostic significance of blood pressure variability. *J Hypertens* 2003; 23:505–511.
- Stolarz-Skrzypek K., Thijs L., Richart T. et al. Blood pressure variability in relation to outcome in the international Database of Ambulatory blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. *Hyp Res* 2010; 33:757–766.
- Rothwell P. Does blood pressure variability modulate cardiovascular risk? *Curr Hypertens Res* 2011; 13:177–186.
- Farrell B., Godwin J., Richards S., Warlow C. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54:1044–1054.
- The ESPS Group. The European Stroke Prevention Study (ESPS). Principal end-points. *Lancet*, 1987; 330:1351–54.
- The Dutch TIA Study Group, A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs 283 mg/day) in patient after a transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke. *N Engl J Med* 1991; 325:1261–66.
- Poulter N.R., Wedel H., Dahl B. et al. For the ASCOT investigators. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular events rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet* 2005; 366:907–13.
- Muntner P., Schimbo D., Tonelli M. et al. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994. *Hypertension* 2011; 57:160–6.
- Geeganage C., Tracy M., England T. et al. TAIST Investigators. Relationship between baseline blood pressure parameters (including mean pressure, pulse pressure and variability) and early outcome after stroke: data from the Tinzaparin Acute Ischaemic Stroke Trial (TAIST). *Stroke* 2011; 42: 491–493.
- Zhang Y., Agnoletti D., Safar M.E. et al. Effect of Antihypertensive agents on blood pressure variability. The Natrilix SR versus Candesartan and Amlodipine in the Reduction of Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients (X-CELLENT) Study. *Hypertension* 2011; 58:155–60. 18.
- Debire H., Lacolley P., Chaoche-Teyara K. Et al. Relationship between arterial distensibility and low-frequency power spectrum of blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2002; 39:98–106.
- Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665. doi:10.1136/bmj.b1665.
- Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. et al. Effects of β -blocker and calcium channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol* 2010; 9:469–80.
- Rothwell P.M. Limitations of usual pressure hypothesis and the importance of variability, instability and episodic hypertension. *Lancet* 2010; 375:938–48.
- Leonova M.V. Clinical pharmacology of the combination of ACE inhibitors and calcium antagonists: benefit of soft perindopril arginine and amlodipine combination. *Cardiovascular therapy and prevention*, V.9., N 8, 2010, pp. 55–62. (Леонова М.В. Клиническая фармакология комбинации ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов кальция: преимущества комбинации периндоприла аргинина и амлодипина. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2010; 8:55–62).
- Asmar R., Topouchian J., Pannier B. et al. “Pulse wave velocity a send point in large-scale intervention trial. The Complior study. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study”. *J Hypertens* 2001; 19(4):813–818.
- Ferreri R. Optimizing the treatment of hypertension and stable coronary artery disease: clinical evidence for fixed-combination perindopril/amlodipine. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(12):3543–57.
- Fogari R., Zoppi A., Mugellini A. et al. Effects of amlodipine, nifedipine GITS, and indomethacin on angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: a randomized, placebo controlled, double-masked, crossover study. *Cur Therap Res* 1999; 60(3):121–8.
- Sirenko Yu.N., Radchenko A.D., Dzyak G.V. et al. Results of Open Trial on Evaluation of Antihypertensive Efficacy and Tolerance of Bi-prestartium Treatment in Patients with newly Diagnosed or Uncontrolled Arterial Hypertension (Primary Results of PERSPECTIVE Trial). *Arterial Hypertension*; 4 (12):7–19. (Сиренко Ю.Н., Радченко А.А., Дзяк Г.В. и соавт. Результаты открытого исследования по оценке антигипертензивной эффективности и переносимости Би-престарииума у пациентов с артериальной гипертензией, вновь диагностированной или не контролируемой предыдущей терапией (Первичные результаты исследования ПЕРСПЕКТИВА). Артериальная Гипертензия 2010; 4(12):7–19).
- Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFÉ) study. *Circulation* 2006; 113:1213–25.
- Duprez D.A., Jacobs Jr D.R., Lutsey P.L. et al. Race/ethnic and sex differences in large and small artery elasticity—results of the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Ethn Dis* 2009; 19:243–50.
- Poulter N.R., Sever P.S. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. Third edition, 2011, p.42

Впервые опубликовано в журнале «Российский кардиологический журнал», № 5 (97), 2012, стр. 98-104



Клинические рекомендации по артериальной гипертензии (ISH, 2020): выделены основные и оптимальные стандарты оказания медицинской помощи

С.Е. Грацианская

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ, г. Москва

Международное общество по артериальной гипертензии (ISH) в июне 2020 года опубликовало рекомендации по ведению артериальной гипертензии (АГ) у взрослых старше 18 лет.

В данных рекомендациях выделены различия между «оптимальной помощью» (научно обоснованный стандарт медицинской помощи) и «основной помощью» (минимальные стандарты помощи в условиях ограниченных ресурсов). Комитет по подготовке рекомендаций ISH научно обосновал и адаптировал основные и оптимальные стандарты оказания медицинской помощи в практическом формате, который прост в использовании не только в условиях ограниченных ресурсов, но и в условиях высоких ресурсов.

Хотя различие между ограниченными и неограниченными ресурсами часто связано с высоким, низким или средним уровнем дохода в стране, установлено, что и в странах с высоким уровнем дохода, есть районы с ограниченными ресурсами, и наоборот. Комитет по подготовке данных рекомендаций также понимает, что некоторые рекомендуемые основные стандарты могут оказаться невыполнимыми в условиях ограниченных ресурсов, например, измерение АД вне медицинского офиса, необходимость многократных посещений для диагностики АГ или рекомендации по применению комбинированной терапии с использованием одной таблетки. Некоторые рекомендации изложены ниже.

Классификация АГ

- Офисное измерение АД:
- Нормальное АД: САД <130/85 мм рт. ст.» р»»<> Высокое нормальное АД: САД 130-139 мм рт. ст. и/или ДАД 85-89 мм рт. ст.
- АГ 1 степени: САД 140-159 мм рт. ст. сад и/или ДАД 90-99 мм рт. ст.
- АГ 2-й степени: САД ≥ 160 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 100 мм рт. ст.

Критерии АГ

- Офисное АД: ≥ 140 и/или ≥ 90 мм рт. ст.
- СМАД: 24-часовое среднее значение ≥ 130 и / или ≥ 80 мм рт. ст.; дневное среднее значение ≥ 135 и / или ≥ 85 мм рт. ст.; ночное время/сон ≥ 120 и/или ≥ 70 мм рт. ст.

- СКАД (самоконтроль АД): ≥ 135 и / или ≥ 85 мм рт. ст.

Диагностика АГ

- При первом же посещении лечебного учреждения одновременно измерьте АД на обеих руках. Если при повторных измерениях разница между плечами составляет >10 мм рт. ст., используйте руку с более высоким АД. Если обнаружена разница >20 мм рт. ст., рассмотрите возможность повторного измерения.
- Офисное АД $<130/85$ мм рт. ст.: повторное измерение 1 раз в 3 года (ежегодно, если существуют другие факторы риска)
- Офисное АД 130-159/85-99 мм рт. ст.: подтвердите с помощью измерения СМАД или СКАД или повторных измерений в лечебном учреждении.
- Если СКАД $<135/85$ мм рт. ст. или 24-часовой СМАД $<130/80$ мм рт. ст., повторные измерения ежегодно; если СКАД $\geq 135/85$ мм рт. ст. или 24-часовой СМАД $\geq 130/80$ мм рт. ст., то диагностируется АГ.
- Офисное АД $>160/100$ мм рт. ст.: подтвердите в течение нескольких дней или недель.

Диагностические методы исследования («основной» подход)

- Уровни натрия, калия, креатинина сыворотки крови, глюкозы натощак; расчетная скорость клубочковой фильтрации; липидный профиль

- Общий анализ мочи
- 12-канальная ЭКГ для выявления фибрилляции предсердий, гипертрофии левого желудочка, ишемической болезни сердца
- Другие тесты по мере необходимости при подозрении на повреждение органов или вторичную гипертензию («оптимальный» подход)

**Лечение («основной» и «оптимальный» подход)
АГ 1-й степени (140-159/90-99 мм рт. ст.)**

- Коррекция образа жизни (прекращение курения, физические упражнения, снижение веса, снижение потребления соли и алкоголя, здоровое питание)
- Фармакотерапия у пациентов с высоким риском (ССЗ, хронические заболевания почек, СД или ПОМ) и с постоянным высоким АД через 3-6 месяцев после периода изменения образа жизни

АГ 2-й степени (≥160/100 мм рт. ст.)

- Немедленно начать фармакотерапию
- Коррекция образа жизни

Целевые значения АД

- Контроль АД в течение 3 месяцев
- Снижение АД как минимум на 20/10 мм рт. ст., идеально <140/90 мм рт. ст.
- <65: =»» 130=»» 80=»» >120/70 мм рт. ст.)
- ≥65 лет: целевое АД <140/90 мм рт. ст. при хорошей переносимости.

Фармакотерапия (если АД не контролируется после 3-6 месяцев изменения образа жизни): рассмотреть возможность монотерапии у пациентов с низким риском АГ 1-й степени и пожилых (>80 лет) или слабых пациентов. Предпочтителен упрощенный режим с однократным ежедневным приемом препарата и комбинациями в одной таблетке.

Для пациентов, которые не беременны или не планируют беременность:

Шаг 1: двойная комбинация низких доз препарата (ИАПФ или БРА + дигидропиридиновый БКК)

Шаг 2: Увеличение двойной комбинации до полных доз

Шаг 3 (тройная комбинация): добавление тиазидного или тиазидоподобного диуретика

Шаг 4 (резистентная гипертензия): тройная комбинация плюс спиронолактон или амилорид, доксазозин, эплеренон, клонидин или бета-блокатор. ■

Источник: Unger T.; Borghi C.; Charchar F., et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines, Journal of Hypertension: June 2020 - Volume 38 - Issue 6 - p 982-1004 doi: 10.1097/HJH.000000000000245

Опубликовано: <https://cardioweb.ru/>



ЭСПИРО

Эплеренон 25 мг, 50 мг

СНИЖЕНИЕ РИСКА СМЕРТНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ



Селективный антагонист
минералокортикоидных рецепторов

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ
НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Торговое название: Эспиро. **Международное непатентованное название:** Эплеренон. **Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25, 50 мг. **Показания к применению:** в качестве дополнительного средства к стандартной терапии с применением бета-адреноблокаторов, с целью снижения риска смертности и сердечно-сосудистой заболеваемости у пациентов со стабильным клиническим состоянием с дисфункцией левого желудочка сердца (LVEF [фракция выброса левого желудочка] $\leq 40\%$), а также клиническими проявлениями сердечной недостаточности после перенесенного недавно инфаркта миокарда; в качестве компонента стандартной терапии с целью снижения риска смертности и сердечно-сосудистой заболеваемости у взрослых пациентов с хронической сердечной недостаточностью и с дисфункцией левого желудочка сердца. **Способ применения и дозы:** Эспиро можно принимать во время или независимо от приема пищи. Максимальная суточная доза – 50 мг. Пациенты с клиническими проявлениями сердечной недостаточности после недавно перенесенного инфаркта миокарда. Рекомендованная поддерживающая доза эплеренона – 50 мг раз в сутки. Лечение следует начинать с дозы 25 мг один раз в сутки и постепенно увеличивать ее, в течение 4 недель, до достижения целевой дозы 50 мг один раз в сутки, контролируя уровень калия в сыворотке крови. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (II функциональный класс (ФК) по классификации NYHA) При хронической сердечной недостаточности лечение начинают с дозы 25 мг один раз в сутки и постепенно увеличивают ее, в течение 4 недель, до достижения целевой дозы 50 мг один раз в сутки, контролируя уровень калия в сыворотке крови. **Побочные действия:** гиперкалиемия, головокружение, синкопе, артериальная гипотензия, кашель, диарея, тошнота, запор, сыпь, зуд, мышечные судороги, костно-мышечные боли, нарушение функции почек, повышение концентрации мочевины в крови. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к эплеренону или какому-либо вспомогательному веществу препарата; уровень калия в сыворотке до начала лечения $> 5,0$ ммоль/л; тяжелая почечная недостаточность; тяжелая печеночная недостаточность; одновременное применение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия или мощных ингибиторов СYP3A4; в тройной комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонистами рецепторов ангиотензина II (АПАII); детский возраст до 18 лет; период лактации. **Лекарственные взаимодействия:** Фармакодинамические взаимодействия; Калийсберегающие диуретики и препараты калия; учитывая повышенный риск развития гиперкалиемии, Эспиро не следует назначать пациентам, получающим калийсберегающие диуретики и препараты калия. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АПАII): при одновременном применении эплеренона с ингибиторами АПФ и/или антагонистами рецепторов ангиотензина II повышается риск гиперкалиемии. Циклоспорин, такролимус: циклоспорин и такролимус могут приводить к нарушению функции почек и повышать риск гиперкалиемии. **Нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты (НПВП):** лечение НПВП может привести к острой почечной недостаточности. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту. **Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей:** АО «Химфарм», г. Шымкент, Республика Казахстан, ул. Рашидова, 81. Номер телефона +7 7252 (610151) Адрес электронной почты complaints@santo.kz