

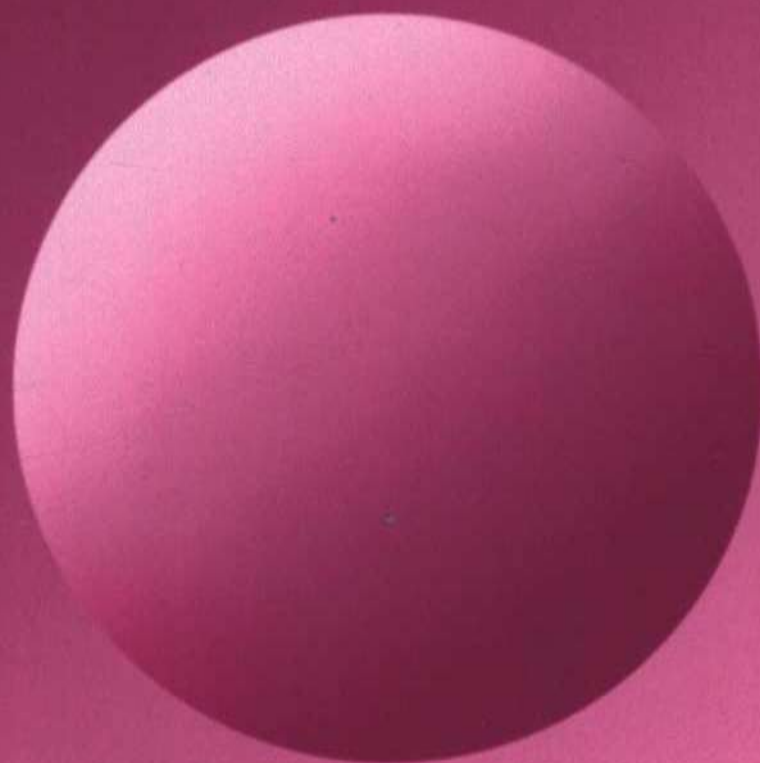
ISSN 2076-4189

#1 2023

АТМОСФЕРА

Atmosphere

НОВОСТИ КАРДИОЛОГИИ



ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

НОВОСТИ • ОБЗОРЫ • РЕФЕРАТЫ

Бисопролол / периндоприл

БИСОПРОЛОЛ
+
ПЕРИНДОПРИЛ



ПРЕСТИЛОЛ®
10 мг/10 мг

Стабильная хроническая
сердечная недостаточность*

* Со снижением систолической функции левого желудочка у взрослых пациентов, которым показана терапия бисопрололом и периндоприлом в соответствующих дозах

1 таблетка
в день

3. Boytsov S.A., Burtsev Y.P., Khomitskaya Y.V., Karpov Y.A. Effectiveness and Tolerability of the Single-Pill Combination of Bisoprolol and Perindopril in Patients with Arterial Hypertension and Stable Coronary Artery Disease in Daily Clinical Practice: The STYLE Study. *Adv Ther.* 2021;38:3299–3310. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01754-2>

[illegible]

Главный редактор

Ю.А. Карпов

Редакционная коллегия

Ф.Т. Агеев (Москва)

Т.В. Балахонова (Москва)

Ю.А. Васюк (Москва)

А.С. Галявич (Казань)

Г.Е. Гендлин (Москва)

С.Я. Ерегин (Ярославль)

Р.С. Карпов (Томск)

Ж.Д. Кобалава (Москва)

Е.Д. Космачева (Краснодар)

Р.М. Линчак (Москва)

Ю.М. Лопатин (Волгоград)

А.И. Мартынов (Москва)

С.В. Недогода (Волгоград)

В.И. Подзолков (Москва)

А.П. Ребров (Саратов)

О.П. Ротарь (Санкт-Петербург)

А.Н. Самко (Москва)

И.И. Староверов (Москва)

Е.И. Тарловская (Нижний Новгород)

А.Б. Хадзегова (Москва)

И.Е. Чазова (Москва)

А.И. Чесникова (Ростов-на-Дону)

С.С. Якушин (Рязань)

Научный редактор

А.В. Мелехов

Ответственный редактор

Г.В. Ходасевич

Дизайнер

К.И. Семенов

Корректор

Н.И. Тимирязева

Воспроизведение любой части настоящего издания в любой форме без письменного разрешения издательства запрещено.

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов.

Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

По вопросам подписки обращаться:

atm-press2012@ya.ru

или по тел. +7 (495) 730 63 51

По вопросам размещения рекламы

обращаться: hatmo@atmosphere-ph.ru

Адрес редакции: 121552 Москва,

ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Учредитель/издатель:

ООО "Издательское предприятие "Атмосфера".

Почтовый адрес издательства:

127018 Москва, ул. Сушецкий Вал, 5, стр. 15.

Сайт: <http://atm-press.ru>

Журнал "Атмосфера. Новости кардиологии"

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-70256 от 30.06.2017 г.

Отпечатано в ООО "Группа Компаний Море":

101000 Москва, Хохловский пер., д. 7-9, стр. 3,

<http://www.группаморе.рф/>

Тираж 6000 экз.

© 2023 ООО "Издательское

предприятие "Атмосфера"

Содержание

- Система координат 3 Новый вектор снижения
сердечно-сосудистого риска –
интенсивная гиполипидемическая терапия
Ю.А. Карпов

- Новости 11 Новости кардиологии

- Научный обзор 16 Кальция добезилат –
синтетический ангиопротектор
широкого спектра применения
В.Ю. Богачев, Б.В. Болдин, П.Ю. Туркин

- Клинический опыт 22 Актуальные проблемы фармакотерапии
у коморбидных больных артериальной
гипертонией и хронической обструктивной
болезнью легких
Л.Д. Хидирова, Л.А. Шпагина,
И.С. Шпагин, А.А. Василенко

- 28 Новые возможности контроля артериального
давления и снижения риска осложнений.
Клинический пример пациента
с артериальной гипертонией,
дислипидемией и сахарным диабетом
Л.О. Минушкина

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Editor-in-Chief

Yu.A. Karpov

Editorial Board

F.T. Ageev (Moscow)

T.V. Balakhonova (Moscow)

Yu.A. Vasyuk (Moscow)

A.S. Galyavich (Kazan)

G.E. Gendlin (Moscow)

S.Ya. Eregina (Yaroslavl)

R.S. Karpov (Tomsk)

Zh.D. Kobalava (Moscow)

E.D. Kosmachova (Krasnodar)

R.M. Linchak (Moscow)

Yu.M. Lopatin (Volgograd)

A.I. Martynov (Moscow)

S.V. Nedogoda (Volgograd)

V.P. Podzolkov (Moscow)

A.P. Rebrov (Saratov)

O.P. Rotar (St. Petersburg)

A.N. Samko (Moscow)

I.I. Staroverov (Moscow)

E.I. Tarlovskaya (Nizhny Novgorod)

A.B. Khadzegova (Moscow)

I.E. Chazova (Moscow)

A.I. Chesnikova (Rostov-on-Don)

S.S. Yakushin (Ryazan)

Scientific Editor

A.V. Melekhov

Executive Editor

G.V. Khodasevich

Designer

K.I. Semenov

Corrector

N.I. Timiryazeva

Reproduction of any part of this publication in any form without written permission of the publisher is prohibited.

Editorial opinion may not reflect the views of the authors of published materials.

Responsibility for the content of advertising, advertisers are.

Regarding subscription, please contact us by e-mail: atm-press2012@ya.ru

For advertising, please contact us by e-mail: hatmo@atmosphere-ph.ru

Editorial Office: 121552 Moscow, 3rd Cherepkovskaya street, 15a

Founder/publisher: LLC "Atmosphere".

Postal address of publisher:

127018, Moscow, Sushevsky Val, 5, bldg 15.

Site: <http://atm-press.ru>

The journal "Atmosphere. Cardiology News"

Certificate of registration of mass media

PI № FS77-70256 on June 30, 2017

Printed in LLC "Group of Companies Sea":

101000 Moscow, Khokhlovskiy pereulok, 7-9, bldg 3, <https://tipografiya-more.tiu.ru>

Circulation 6000 copies.

© 2023 LLC "Atmosphere"

Contents

Coordinate System 3 Novel Vector in Reducing Cardiovascular Risk: Intensive Lipid-lowering Therapy
Yu.A. Karpov

News 11 Cardiology News

Review 16 Calcium Dobesilate: a Synthetic Broad Spectrum Angioprotective Drug
V.Yu. Bogachev, B.V. Boldin, and P.Yu. Turkin

Clinical Experience 22 Urgent Problems of Pharmacological Management of Comorbid Patients with Hypertension and Chronic Obstructive Pulmonary Disease
L.D. Khidirova, L.A. Shpagina, I.S. Shpagina, and A.A. Vasilenko

28 New Opportunities in Management of Hypertension and Reduction of Complication Risk. A Clinical Case of Patient with Hypertension, Dyslipidemia, and Diabetes Mellitus
L.O. Minushkina

The journal is included in the List of leading peer-reviewed journals where applicants for science degree of doctor and candidate of medical sciences should publish the main results of their researches.

Новый вектор снижения сердечно-сосудистого риска — интенсивная гиполипидемическая терапия

Ю.А. Карпов

В новых российских рекомендациях “Нарушения липидного обмена” для пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний были значительно расширены возможности назначения комбинированной гиполипидемической терапии. Эксперты рекомендуют комбинированную терапию статин + эзетимиб в качестве первого шага для пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Комбинация розувастатина и эзетимиба, лекарств с разными механизмами действия, в одном препарате обеспечивает более выраженное снижение уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), а упрощение схемы лечения за счет уменьшения количества таблеток способствует улучшению приверженности терапии. У 412 пациентов с очень высоким и высоким сердечно-сосудистым риском и неконтролируемым ХС ЛПНП на фоне приема розувастатина 20 и 10 мг или эквивалентных доз других статинов назначение фиксированной комбинации розувастатина с эзетимибом в дозе 10/10, 20/10 или 40/10 мг привело к более выраженному снижению уровня ХС ЛПНП, чем при увеличении дозы розувастатина. Это позволяет большему количеству пациентов достичь целевых показателей ХС ЛПНП при сопоставимой безопасности. Улучшение приверженности к липидснижающей терапии связано со снижением риска фатальных/нефатальных сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: холестерин липопротеидов низкой плотности, высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск, статины, фиксированная комбинация розувастатина и эзетимиба, приверженность терапии.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти в современном мире, в том числе в Российской Федерации [1]. Дислипидемия, особенно гиперхолестеринемия (ГХС), является ключевым фактором риска развития ССЗ [2]. По данным крупнейшего эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, проведенного в 13 регионах РФ и включавшего 21048 пациентов с артериальной гипертензией (АГ), распространенность ГХС (уровень общего холестерина (ХС) $>5,0$ ммоль/л) в среднем составила 58% [3]. Гиполипидемическая терапия, такая как применение статинов, направленная на снижение синтеза эндогенного ХС, приводит не только к снижению уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), но и к уменьшению риска развития ССЗ и их осложнений [4]. Вместе с тем исследования показали, что у многих пациентов, особенно группы очень высокого риска (ОВР), например с ишемической болезнью сердца (ИБС), не достигаются рекомендуемые целевые показатели ХС ЛПНП при монотерапии статинами [5, 6]. При этом в последние годы реализуется курс, направленный на интенсификацию гиполипидемической терапии, достижение более низких целевых уровней ХС ЛПНП [4, 7]. Если в 1997 г. в первых клинических рекомендациях по стабильной стенокардии Европейского общества кардиологов (ЕОК) в качестве целевого показателя ХС ЛПНП у пациентов с ИБС был указан уровень 2,6 ммоль/л,

для достижения которого рекомендовались статины, то в настоящее время рекомендуется уровень $<1,4$ ммоль, а в ряде случаев еще более низкий уровень (табл. 1) [4, 7, 8].

У пациентов с дислипидемиями, не достигших целевых показателей ХС ЛПНП, рекомендуется добавление к терапии статинами эзетимиба, который тормозит всасывание ХС в кишечнике [4, 7]. Установлено, что при монотерапии эзетимибом у пациентов с ГХС достигается снижение уровня ХС ЛПНП на 15–22%, а его добавление к проводимой терапии статинами приводит к дополнительному снижению уровня ХС ЛПНП еще на 21–27% [4]. При назначении статинов средней (розувастатин 5–10 мг, аторвастатин 10–20 мг) и высокой (розувастатин 20–40 мг, аторвастатин 40–80 мг) интенсивности действия ожидается снижение уровня ХС ЛПНП в среднем на 30 и 50% соответственно, а применение высокоинтенсивных статинов в сочетании с эзетимибом приводит к более выраженному снижению уровня ХС ЛПНП, практически на 65% [4]. Гиполипидемическая эффективность комбинированной терапии статин + эзетимиб была изучена и доказана в различных популяциях пациентов [9–12]. Следует особо отметить, что в исследовании IMPROVE-IT добавление эзетимиба к терапии симвастатином приводило к значимому снижению риска сердечно-сосудистой смерти и сердечно-сосудистых событий по сравнению с монотерапией симвастатином у пациентов после инфаркта миокарда [13]. При недостижении целевого уровня ХС ЛПНП после приема стартовой дозы статина можно пойти по пути увеличения дозы статина или по пути присоединения эзетимиба. В этой ситуации следует помнить о результатах 6-недельного рандомизирован-

Юрий Александрович Карпов – докт. мед. наук, профессор, рук. отдела ангиологии ФГБУ “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова” Минздрава России, Москва.
Контактная информация: yuri_karpov@inbox.ru

Таблица 1. Тактика ведения пациента в зависимости от сердечно-сосудистого риска и уровня ХС [7]

Риск	Уровень ХС ЛПНП у пациента, не получавшего гиполипидемической терапии, ммоль/л					
	<1,4	1,4–<1,8	1,8–<2,6	2,6–<3,0	3,0–<4,9	≥4,9
Первичная профилактика						
Низкий			ОЖ*		ОЖ ± МТ**	ОЖ + МТ***
Умеренный		ОЖ*		ОЖ ± МТ**		ОЖ + МТ***
Высокий		ОЖ*	ОЖ ± МТ**		ОЖ + МТ***	
Очень высокий	ОЖ*	ОЖ ± МТ**		ОЖ + МТ***		
Вторичная профилактика						
Очень высокий	ОЖ ± МТ**	ОЖ + МТ***				

* Лечение не требуется, рекомендуется поддержание здорового образа жизни и контроль факторов риска.

** Рекомендуется поддержание здорового образа жизни и, возможно (по решению врача), назначение липидснижающей терапии, если целевой уровень ХС ЛПНП не достигнут.

*** Рекомендуется поддержание здорового образа жизни и одновременное назначение липидснижающей терапии.

Примечание. У больных ССЗ терапия статинами назначается вне зависимости от уровня ХС.

Обозначения: МТ – медикаментозная терапия, ОЖ – образ жизни.

ного двойного слепого клинического исследования АСТЕ, в котором у лиц с ГХС лечение розувастатином и эзетимибом привело к значительно большему снижению уровня ХС ЛПНП по сравнению с удвоением дозы розувастатина (разница составила 15,2%; $p < 0,001$) [14].

Когда и кому следует назначать комбинированную терапию статин + эзетимиб?

Одним из главных принципов гиполипидемической терапии является как можно более раннее назначение лечения, сразу после установления необходимости контроля

ХС ЛПНП. До последнего времени рекомендовалось последовательное усиление статинотерапии с увеличением доз, а присоединение эзетимиба рассматривалось при недостижении целевого уровня ХС ЛПНП на фоне приема максимальных доз статинов с учетом переносимости. В этой ситуации выход на контроль липидных показателей мог растягиваться на несколько месяцев, а чаще всего и на более длительный период.

В новых российских клинических рекомендациях указывается, что всем пациентам с дислипидемией рекомендована терапия статином в дозах, необходимых для достижения целевого уровня ХС ЛПНП, в соответствии со степенью сердечно-сосудистого риска [7]. В табл. 2 приведены дозы статинов для интенсивного и умеренного снижения уровня ХС ЛПНП. У пациентов, не достигших целевого уровня ХС ЛПНП на фоне приема максимально переносимых доз статинов, следует рассмотреть возможность комбинированной терапии, в том числе сочетанием статина с эзетимибом, предпочтительно в одной таблетке или капсуле (зарегистрированы розувастатин + эзетимиб и аторвастатин + эзетимиб). Эта позиция согласуется с аналогичными европейскими рекомендациями [4].

Принципиально новой является следующая рекомендация: в случае значительного повышения уровня ХС ЛПНП ($>4,0$ ммоль/л) у больных с ОВР предлагается рассмотреть возможность инициального назначения статина и эзетимиба, предпочтительно в одной таблетке или капсуле (зарегистрированы розувастатин + эзетимиб и аторвастатин + эзетимиб), – с самым высоким уровнем рекомендаций и доказательств по российской шкале (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств I) [7]. Следует также отметить, что в случае значительного повышения уровня ХС ЛПНП ($>5,0$ ммоль/л) у больных с экстремальным риском или ОВР рекомендуется рассмотреть возможность инициального назначения стати-

Таблица 2. Интенсивность терапии статинами [7]

Суточная доза статина высокой интенсивности для снижения уровня ХС ЛПНП $>50\%$	Суточная доза статина умеренной интенсивности для снижения уровня ХС ЛПНП от 30 до $<50\%$
Аторвастатин – 40–80 мг Розувастатин – 20–40 мг	Аторвастатин – 10–20 мг Питавастатин – 2–4 мг Розувастатин – 5–10 мг Симвастатин – 20–40 мг

Таблица 3. Пациенты с ОВР ССЗ [7]

- Документированное АССЗ, клинически или по результатам обследования, включая ОКС, ИБС, ЧКВ, КШ или другие операции на артериях, инсульт/ТИА, поражения периферических артерий
- Атеросклеротическое ССЗ по данным обследований – значимая АСБ (стеноз $>50\%$)
- Сахарный диабет + поражение органов-мишеней, ≥ 3 ФР, а также раннее начало СД с длительностью >20 лет
- Хроническая болезнь почек с СКФ <30 мл/мин/1,73 м²
- Семейная ГХС в сочетании с ФР
- SCORE2 $\geq 7,5\%$ (<50 лет), $\geq 10\%$ (50–69 лет), $\geq 15\%$ (>70 лет)

Обозначения: АСБ – атеросклеротическая бляшка, КШ – коронарное шунтирование, ОКС – острый коронарный синдром, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, СД – сахарный диабет, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ФР – фактор риска, SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation (системная оценка коронарного риска).

на в максимально переносимой дозе вместе с сочетанием эзетимиба и ингибитора пропротеиновой конвертазы субтилизин-кесина типа 9 (PCSK9) (алирокумаба (ЕОК/ЕОА (Европейское общество атеросклероза) IA), эволокумаба (ЕОК/ЕОА IA)) или инклисирана (модифицированная двухцепочечная интерферирующая рибонуклеиновая кислота (ЕОК/ЕОА нет)). Впервые в клинических рекомендациях предлагается старт комбинированной липидснижающей терапии в составе статина с эзетимибом у пациентов с ОВР ССЗ. Согласно российским клиническим рекомендациям, к этой категории относят пациентов с установленным ранее атеросклеротическим ССЗ (АССЗ), под которым подразумевают все проявления ИБС, ишемический инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения, атеросклероз артерий нижних конечностей и другие состояния (табл. 3).

Как уже отмечалось выше, монотерапия статинами, даже с самым выраженным действием, у многих пациентов является недостаточной для достижения целей, рекомендуемых в настоящее время. На сегодняшний день нет сомнений в том, что достигнутая сердечно-сосудистая польза зависит не от механизма, благодаря которому снижается уровень ХС ЛПНП, а от выраженности его снижения, и это дает возможность преодолеть несоответствие между рекомендуемым и достигнутым уровнем ХС ЛПНП в клинической практике. Для этого необходимо кардинально изменить подход к инициации липидснижающей терапии. В этой ситуации европейские эксперты предлагают сместить парадигму для пациентов с ОВР с "интенсивной статинотерапии в первую очередь" на "интенсивную гиполипидемическую терапию" [15]. Это означает, что уровень ХС ЛПНП должен быть снижен у пациентов с ОВР эффективно, прагматично и без задержек. Данные исследований по изучению эффективности гиполипидемической терапии, выполненных за последнее 10-летие, позволили проводить точную количественную оценку ожидаемого среднего снижения уровня ХС ЛПНП для указанной стратегии и надежно прогнозировать достижение определенного уровня ХС ЛПНП в конкретной клинической ситуации у пациентов с ОВР. Первым шагом в этом новом алгоритме для пациентов с ОВР является начало комбинированной терапии статинами и эзетимибом для достижения значительного снижения уровня ХС ЛПНП (на >50%) сразу в качестве практического стандарта лечения (рис. 1). Если у пациента не достигаются рекомендованное снижение уровня ХС ЛПНП на >50% и его уровень <1,4 ммоль/л, присоединяют следующую линию гиполипидемической терапии – PCSK9-таргетную терапию (либо моноклональные антитела ингибиторы PCSK9, либо малая интерферирующая РНК). У пациентов с непереносимостью статинов первым этапом режима терапии также должна быть комбинированная терапия, например эзетимибом и PCSK9-таргетными препаратами. По аналогии с большей эффективностью фиксированных



Рис. 1. Новый алгоритм медикаментозной терапии для достижения целевого уровня ХС ЛПНП у пациентов с ОВР и экстремальным риском ССЗ (адаптировано из [15]).

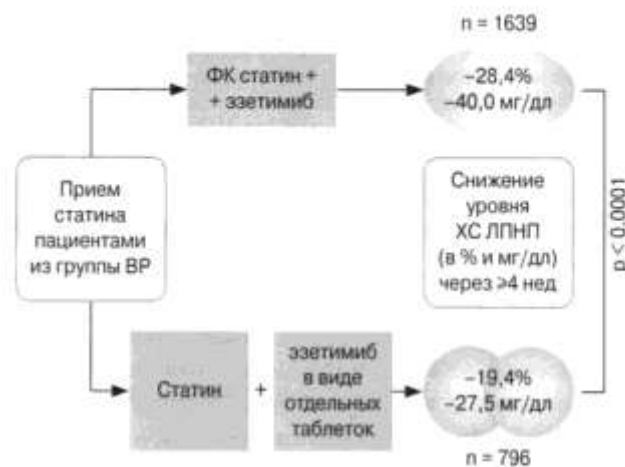


Рис. 2. Снижение уровня ХС ЛПНП после инициации терапии эзетимибом в составе ФК или в свободной комбинации со статином [16]. ВР – высокий риск.

комбинаций (ФК) антигипертензивных препаратов в отношении достижения целевого артериального давления, ФК липидснижающих препаратов снижают уровень ХС ЛПНП более эффективно по сравнению с их свободной комбинацией, что связано с более высокой приверженностью терапии и, в конечном счете, со снижением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [16, 17]. Как показано на рис. 2, в группе пациентов, которым была сразу назначена ФК статина с эзетимибом, уровень ХС ЛПНП снизился статистически значимо более выраженно, чем в группе получавших такую же терапию в свободной комбинации (на 28,4% против 19,4%; $p < 0,0001$) [16].

Для пациентов с ОВР или экстремальным риском ССЗ следует рассмотреть возможность стартового назначения не только двойной комбинации, но и комбинации 3 липидснижающих препаратов с разным механизмом действия еще во время пребывания в стационаре, до выписки после острого события (например, повторного инфаркта миокарда или ишемического инсульта в течение последних 2 лет) (см. рис. 1) [15]. Так как относительная выгода от допол-

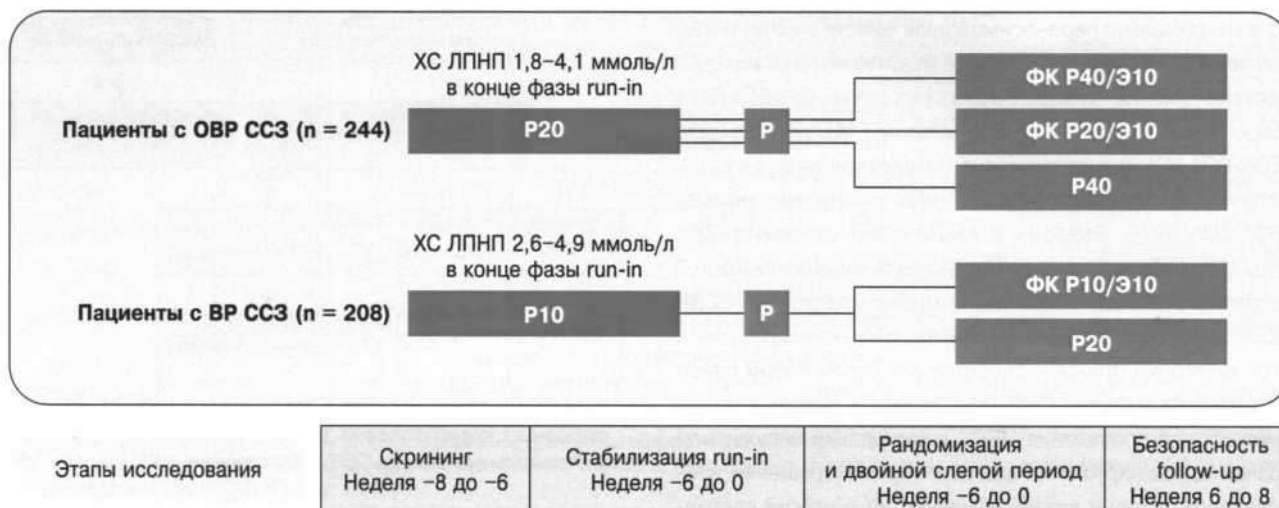


Рис. 3. Дизайн рандомизированного контролируемого исследования 3-й фазы по оценке эффективности и безопасности новой формы препарата Зенон (комбинация фиксированных доз розувастатина/ezetимиба) при первичной ГХС, неадекватно контролируемой статинами [18].

нительного снижения уровня ХС ЛПНП наполовину больше в 1-й год лечения по сравнению с последующими годами, логично, что в 1-й год после инфаркта миокарда требуется более интенсивное абсолютное снижение уровня ХС ЛПНП. В такой ситуации, если необходимо снижение уровня ХС ЛПНП от исходного до целевого $>80\%$, целесообразно немедленное добавление PCSK9-таргетной терапии, поскольку маловероятно, что это будет достигнуто только с помощью комбинации статина с эзетимибом.

Новые исследования ФК розувастатина и эзетимиба

Рекомендация по назначению комбинированной липидснижающей терапии пациентам с ОВР ССЗ для более эффективного достижения целевых уровней ХС ЛПНП предполагает создание большего количества ФК статина с эзетимибом. Недавно были опубликованы результаты исследования 3-й фазы по оценке эффективности и безопасности препарата Зенон – комбинации фиксированных доз розувастатина/ezetимиба (Р/Э) при первичной ГХС, неадекватно контролируемой статинами [18]. Это многоцентровое международное рандомизированное двойное слепое параллельное исследование ФК Р/Э, включавшее лиц с ОВР или высоким риском (ВР) ССЗ с неадекватно контролируемой ГХС при приеме стабильной суточной дозы 20 или 10 мг розувастатина или эквивалентной дозы другого статина. Основная цель исследования – продемонстрировать превосходство ФК Р/Э по сравнению с розувастатином 40 и 20 мг в виде монотерапии в снижении уровня ХС ЛПНП через 6 нед терапии.

Был проведен скрининг пациентов в 72 медицинских центрах в Болгарии, Чехии, Италии, Мексике, Польше, России, Словакии и Украине. К группе ОВР относили пациентов с любым из следующих состояний: ССЗ, документирован-

ные клинически; ССЗ, однозначно подтвержденные при визуализации, включая значительные атеросклеротические бляшки по данным коронарной ангиографии или ультразвукового исследования сонных артерий; сахарный диабет с поражением органов-мишеней, таким как протеинурия, или с основным фактором риска, таким как курение, выраженная ГХС или выраженная АГ; тяжелая хроническая болезнь почек (ХБП) со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м²; с 10-летним риском первого смертельного ССЗ $>10\%$. К группе ВР относили пациентов с любым из следующих состояний: значительно выраженный фактор риска, например уровень ХС >8 ммоль/л или артериальное давление 180/110 мм рт. ст.; пациенты с сахарным диабетом, не отнесенные к группе ОВР (за исключением молодых пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и пациентов без основных факторов риска); ХБП средней тяжести (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м²); с 10-летним риском первого смертельного ССЗ от 5 до $<10\%$. Оценивалась эффективность ФК 3 доз розувастатина – 10, 20 и 40 мг (Р10, Р20, Р40) в сочетании с эзетимибом 10 мг (Э10).

Основной целью исследования было продемонстрировать превосходство Р40/Э10 по сравнению с монотерапией Р40, а также превосходство Р20/Э10 и Р10/Э10 по сравнению с приемом Р40 и Р20, соответственно, в снижении уровня ХС ЛПНП через 6 нед. Вторичной целью исследования было сравнить Р10/Э10 и Р20/Э10 с плановым лечением Р10 и Р20, соответственно, с точки зрения снижения уровня ХС ЛПНП; оценить долю пациентов, у которых был достигнут целевой уровень ХС ЛПНП; оценить эффективность терапии по другим липидным параметрам и безопасность всех вариантов ФК.

В исследование было включено 244 пациента группы ОВР и 208 пациентов группы ВР. Семь участников прекратили лечение из-за нежелательных явлений: 3 пациента

с ОВР (3,8%) в группе Р40/Э10, 2 пациента с ОВР (2,4%) в группе Р20/Э10 и 2 пациента с ВР (1,9%) в группе Р20. По 1 участнику с ОВР в группе Р40/Э10 и в группе Р40 преждевременно прекратили лечение по "другой причине", не связанной с безопасностью. На рис. 3 представлен дизайн исследования, включавшего период стабилизации продолжительностью 6 нед и периоды рандомизации и двойного слепого наблюдения продолжительностью 6 нед. В конце периода стабилизации, на протяжении которого пациенты групп ОВР и ВР получали Р20 и Р10 мг соответственно, была проведена рандомизация отдельно для групп ОВР и ВР. Участники группы ОВР с уровнем ХС ЛПНП 1,8–4,1 ммоль/л были рандомизированы в соотношении 1 : 1 : 1 для получения Р20/Э10, Р40/Э10 или монотерапии Р40. Участники группы ВР с уровнем ХС ЛПНП 2,6–4,9 ммоль/л были рандомизированы в соотношении 1 : 1 для получения Р10/Э10 или монотерапии Р20.

У пациентов с ОВР наблюдалось более выраженное снижение уровня ХС ЛПНП к 6-й неделе на фоне терапии Р40/Э10 и Р20/Э10 по сравнению с монотерапией увеличенной до 40 мг дозой розувастатина – в среднем на 19,7% (95% доверительный интервал (ДИ) 29,5–9,9; $p < 0,001$) и на 12,3% (95% ДИ 22,1–2,4; $p < 0,015$) соответственно (рис. 4). У пациентов с ВР также отмечалось более выраженное снижение уровня ХС ЛПНП на фоне терапии Р10/Э10 по сравнению с монотерапией увеличенной до 20 мг дозой розувастатина. У пациентов с ОВР уровень ХС ЛПНП к 6-й неделе в среднем снизился на 34,3% в группе Р40/Э10, на 26,9% в группе Р20/Э10 и на 14,6% в группе Р40.

Доля пациентов с ОВР, у которых был достигнут целевой уровень ХС ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л на 6-й неделе, была значительно больше ($p < 0,001$) в группах Р40/Э10 (76,9%) и Р20/Э10 (59,5%), чем в группе Р40 (41,0%) (рис. 5). Таким образом, для этой конечной точки было продемонстрировано превосходство ФК Р40/Э10 и Р20/Э10 в сравнении с монотерапией Р40. Доля пациентов с ВР с уровнем ХС ЛПНП $< 2,6$ ммоль/л на 6-й неделе была большей в группе Р10/Э10 (66,0%), чем в группе монотерапии Р20 (55,7%).

В исследовании был проведен дополнительный анализ, который показал, что целевые уровни ХС ЛПНП по обновленным, более строгим критериям ($< 1,4$ ммоль/л для пациентов с ОВР и $< 1,8$ ммоль/л для пациентов с ВР) к 6-й неделе в группе ОВР на фоне приема ФК Р40/Э10 были достигнуты у 51,3% участников и на фоне приема ФК Р20/Э10 – у 35,4%, что было больше, чем в группе Р40 (у 24,4%) (см. рис. 5). В группе ВР эти значения также оказались выше на фоне применения ФК Р10/Э10 (39,2%), чем при использовании монотерапии Р20 (32,0%). Присоединение зетимиба к розувастатину не повлияло на безопасность терапии по сравнению с монотерапией розувастатином (табл. 4).

Таким образом, у пациентов с ОВР и ВР и неконтролируемым ХС ЛПНП на фоне приема розувастатина 20

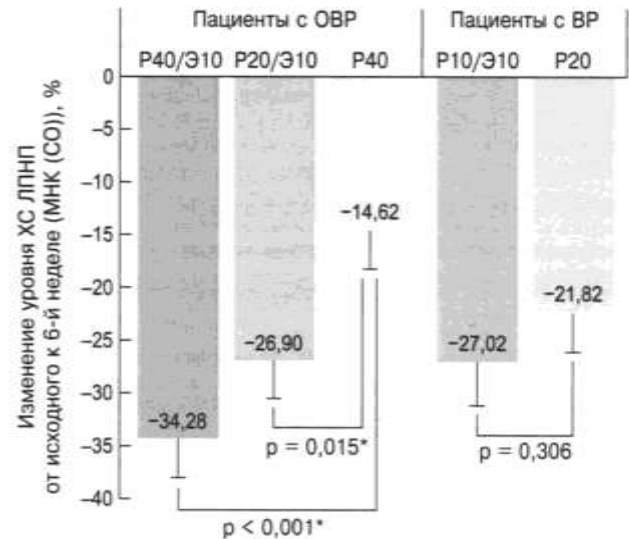


Рис. 4. Результаты исследования препарата Зенон: первичная конечная точка. МНК – метод наименьших квадратов, СО – стандартная ошибка. Здесь и на рис. 5: * – статистически значимо для фиксированного иерархического подхода, используемого для обеспечения надежного контроля общей частоты ошибок I типа на уровне 0,05 [18].

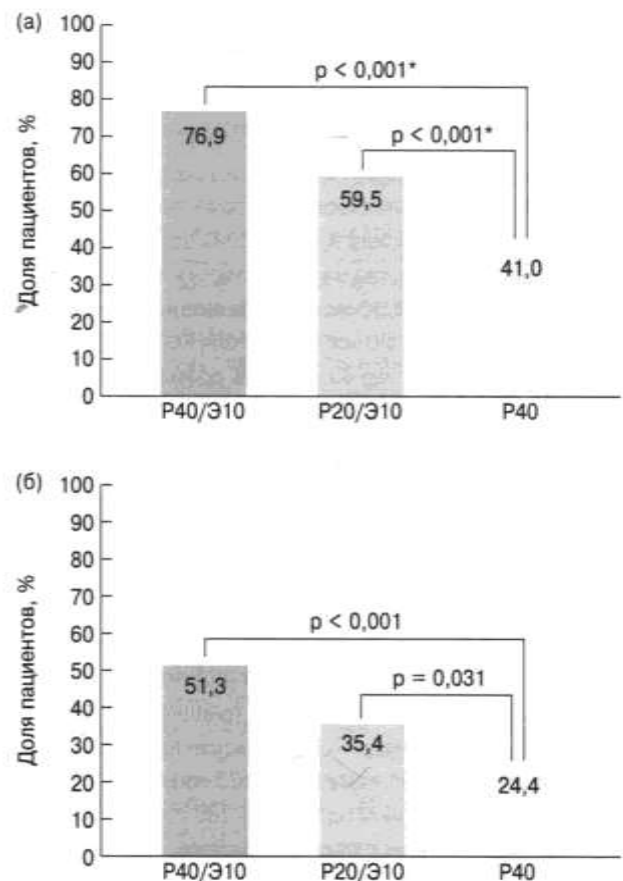


Рис. 5. Частота достижения уровней ХС ЛПНП $< 1,8$ ммоль/л (а) и $< 1,4$ ммоль/л (б) у пациентов с ОВР на фоне терапии Р40/Э10 и Р20/Э10 в сравнении с показателями на фоне терапии Р40 [18].

Таблица 4. Результаты по безопасности: сопоставимый профиль безопасности ФК Р/Э Зенон и розувастатина [18]

Параметр	Пациенты с ОВР			Пациенты с ВР	
	Р40/Э10 (n = 79)	Р20/Э10 (n = 82)	Р40 (n = 83)	Р10/Э10 (n = 104)	Р20 (n = 104)
Любые НЯ, связанные с терапией	15 (19,0)	15 (18,3)	9 (10,8)	16 (15,4)	21 (20,2)
Любые серьезные НЯ, связанные с терапией	0 (0)	1 (1,2)	0 (0)	0 (0)	2 (1,9)
Любые НЯ, представляющие особый интерес	2 (2,5)	1 (1,2)	2 (2,4)	1 (1,0)	1 (1,0)
Любые НЯ, представляющие особый интерес, связанные с исследуемым ЛП	3 (3,8)	2 (2,4)	3 (3,6)	7 (6,7)	6 (5,8)
Любые НЯ, представляющие особый интерес, приведшие к смерти	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1,0)
Любые НЯ, представляющие особый интерес, приведшие к досрочному прекращению приема ЛП	3 (3,8)	2 (2,4)	0 (0)	0 (0)	2 (1,9)

Обозначения: ЛП – лекарственный препарат, НЯ – нежелательное явление.

и 10 мг или эквивалентных доз других статинов назначение ФК розувастатина с эзетимибом (Зенон) приводит к более выраженному снижению уровня ХС ЛПНП, чем увеличение дозы розувастатина, что позволяет большему количеству пациентов достичь целевых показателей ХС ЛПНП при сопоставимой безопасности. На основании полученных результатов в 2022 г. в РФ было зарегистрировано новое показание данного лекарственного препарата: при неэффективности монотерапии статинами [19]. Таким образом, при недостижении целевого уровня ХС ЛПНП на фоне монотерапии статином возможен переход на ФК розувастатина с эзетимибом (Зенон) без этапа приема свободных форм препаратов. Например, при неэффективности предшествующей терапии розувастатином 20 мг возможна интенсификация терапии с использованием ФК розувастатина с эзетимибом (Зенон) в дозе 20/10 мг или 40/10 мг, в зависимости от необходимого дополнительного снижения уровня ХС ЛПНП, а также перевод с розувастатина 40 мг на ФК розувастатина 40 мг с эзетимибом 10 мг [19].

Продолжается изучение профилактического влияния ФК статина с эзетимибом у пациентов с АССЗ. В рандомизированное открытое исследование RACING было включено 3780 пациентов с АССЗ: 1894 пациента – в группу комбинированной терапии статинами средней интенсивности с эзетимибом (розувастатин 10 мг с эзетимибом 10 мг) и 1886 пациентов – в группу монотерапии статинами высокой интенсивности (розувастатин 20 мг) [20]. Через 3 года наблюдения первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, серьезные сердечно-сосудистые события или не смертельный инсульт) наступила у 172 пациентов (9,1%) в группе комбинированной терапии и у 186 пациентов (9,9%) в группе монотерапии статинами высокой интенсивности (абсолютная разница –0,78%; 90% ДИ –2,39–0,83), что подтвердило основную гипотезу исследования о меньшей эффективности комбинации статина средней интенсивности с эзетимибом по сравнению с высокоинтенсивным статином. Уровни ХС ЛПНП <70 мг/дл (<1,8 ммоль/л)

через 1, 2 и 3 года наблюдались у 73, 75 и 72% пациентов в группе комбинированной терапии и у 55, 60 и 58% пациентов в группе монотерапии статинами высокой интенсивности соответственно (все различия достоверны; $p < 0,0001$). Прекращение приема или снижение дозы исследуемой комбинации из-за непереносимости было отмечено у 88 пациентов (4,8%) и 150 пациентов (8,2%) соответственно ($p < 0,0001$). Таким образом, у пациентов с ССЗ комбинированная терапия статинами умеренной интенсивности с эзетимибом не уступала монотерапии статинами высокой интенсивности по совокупным результатам за 3 года с более высокой долей пациентов, у которых был достигнут уровень ХС ЛПНП <70 мг/дл, и меньшим количеством случаев отмены препарата или снижения дозы, связанных с непереносимостью [20].

Заключение

В новых российских рекомендациях "Нарушения липидного обмена" для пациентов с ОВР ССЗ были значительно расширены возможности назначения комбинированной гиполипидемической терапии. Фиксированная комбинация розувастатина и эзетимиба, препаратов с разным механизмом действия, обеспечивает более выраженное липидснижающее действие по сравнению с монотерапией статинами и предполагает упрощенную схему лечения. В недавно проведенном международном многоцентровом исследовании было продемонстрировано более выраженное снижение уровня ХС ЛПНП при применении ФК розувастатина и эзетимиба (Зенон) в сравнении с поддерживающей терапией той же дозой розувастатина, а также преимущество по сравнению с удвоением дозы статина у пациентов с ОВР. Было отмечено более выраженное снижение уровня ХС ЛПНП при применении ФК Р40/Э10 и Р20/Э10 в сравнении с Р40 (в среднем на 19,7 и 12,3% соответственно) у пациентов с ОВР через 6 нед лечения. Клинически значимое снижение уровня ХС ЛПНП также наблюдалось в группе пациентов с ВР. Доля пациентов с ОВР, у которых был достигнут целевой уровень ХС ЛПНП

<1,8 ммоль/л, на 6-й неделе была значимо больше в группе P40/Э10 (76,9%), чем в группе P40 (41,0%). Лечение ФК Р/Э хорошо переносилось. Следует отказаться от "лечения статинами с высокой интенсивностью" и "парадигмы ожидания и наблюдения" при ведении пациентов с ОВР и экстремальным риском ССЗ и вместо этого начинать лечение с комбинации липидснижающих препаратов в качестве основного стандарта терапии. Достижение и поддержание целевых уровней ХС ЛПНП у пациентов с ГХС и ССЗ окажет заметное положительное влияние на смертность от сердечно-сосудистых причин и улучшит состояние здоровья граждан в нашей стране.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. РосИнфоСтат. Статистика смертности по данным Росстат. Доступно по: <https://rosinfostat.ru/smertnost/>. Ссылка активна на 21.03.2023.
2. Watts GF, Catapano AL, Masana L, Zamboni A, Pirillo A, Tokgozoglu L. Hypercholesterolemia and cardiovascular disease: focus on high cardiovascular risk patients. *Atherosclerosis. Supplements* 2020 Dec;42:e30-4.
3. Метельская В.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Перова Н.В., Гомиранова Н.В., Литинская О.А., Евстифеева С.Е., Артамонова Г.В., Гатагонова 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., Трубочева И.А., Шляхто Е.В., Бойцов С.А. Анализ распространенности показателей, характеризующих атерогенность спектра липопротеидов, у жителей Российской Федерации (по данным исследования ЗСЦЕ-РФ). *Профилактическая медицина* 2016;19(1):15-23.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badieron L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskiran MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal* 2020 Jan;41(1):111-88.
5. Gitt AK, Lautsch D, Ferrieres J, Kastelein J, Drexel H, Horack M, Brudi P, Vanneste B, Bramlage P, Chazelle F, Sazonov V, Ambegaonkar B. Low-density lipoprotein cholesterol in a global cohort of 57,885 statin-treated patients. *Atherosclerosis* 2016 Dec;255:200-9.
6. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovannucci P, Bray S, Kiru G, Murphy J, Banach M, De Servi S, Gaita D, Gouni-Berthold I, Hovingh GK, Jozwiak JJ, Jukema JW, Kiss RG, Kownator S, Iversen HK, Maher V, Masana L, Parkhomenko A, Peeters A, Clifford P, Raslova K, Siostrzonek P, Romeo S, Tousoulis D, Vlachopoulos C, Vrablik M, Catapano AL, Poulter NR; DA VINCI study. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *European Journal of Preventive Cardiology* 2021 Sep;28(11):1279-89.
7. Министерство здравоохранения РФ; Российское кардиологическое общество; Национальное общество по изучению атеросклероза; Российская ассоциация эндокринологов; Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики; Российское научное медицинское общество терапевтов; Евразийское экономическое сообщество; Евразийская ассоциация терапевтов; Российская ассоциация геронтологов и гериатров. Клинические рекомендации. Нарушения липидного обмена. Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: E78.0, E78.1, E78.2, E78.3, E78.4. Возрастная категория: взрослые. Год утверждения: 2023. Пересмотр не позднее: 2025. М., 2023. 103 с. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/752_1. Ссылка активна на 21.03.2023.
8. Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 1997 Mar;18(3):394-413.
9. Mikhailidis DP, Lawson RW, McCormick AL, Sibbring GC, Terhakovec AM, Davies GM, Tunceli K. Comparative efficacy of the addition of ezetimibe to statin vs statin titration in patients with hypercholesterolaemia: systematic review and meta-analysis. *Current Medical Research and Opinion* 2011 Jun;27(6):1191-210.
10. Catapano A, Toth PP, Tomassini JE, Terhakovec AM. The efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statin therapy in various patient groups. *Clinical Lipidology* 2013;8(1):13-41.
11. Leiter LA, Bays H, Conard S, Bird S, Rubino J, Hanson ME, Tomassini JE, Terhakovec AM. Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (40 mg) compared with uptitration of atorvastatin (to 80 mg) in hypercholesterolemic patients at high risk of coronary heart disease. *The American Journal of Cardiology* 2008 Dec;102(11):1495-501.
12. Zieve F, Wenger NK, Ben-Yehuda O, Constance C, Bird S, Lee R, Hanson ME, Jones-Burton C, Terhakovec AM. Safety and efficacy of ezetimibe added to atorvastatin versus up titration of atorvastatin to 40 mg in patients >65 years of age (from the ZETia in the ELDERly [ZETELD] study). *The American Journal of Cardiology* 2010 Mar;105(5):656-63.
13. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Terhakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine* 2015 Jun;372(25):2387-97.
14. Bays HE, Davidson MH, Massaad R, Flaim D, Lowe RS, Terhakovec AM, Jones-Burton C. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE study). *The American Journal of Cardiology* 2011 Aug;108(4):523-30.
15. Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, Banach M, Mach F, Tokgozoglu LS, Connolly DL, Gerrits AJ, Stroes ESG, Masana L, Kastelein JJP. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *European Heart Journal* 2022 Feb;43(8):830-3.
16. Katzmann JL, Sorio-Vilela F, Dornstauder E, Fraas U, Smieszek T, Zappacosta S, Laufs U. Non-statin lipid-lowering therapy over time in very-high-risk patients: effectiveness of fixed-dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDL-C. *Clinical Research in Cardiology* 2022 Mar;111(3):243-52.
17. Rea F, Savare L, Corrao G, Mancini G. Adherence to lipid-lowering treatment by single-pill combination of statin and ezetimibe. *Advances in Therapy* 2021 Oct;38(10):5270-85.
18. Catapano AL, Vrablik M, Karpov Y, Berthou B, Loy M, Baccara-Dinet M. A phase 3 randomized controlled trial to evaluate efficacy and safety of new-formulation Zenon (rosuvastatin/ezetimibe fixed-dose combination) in primary hypercholesterolemia inadequately controlled by statins. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* 2022 Jan-Dec;27:10742484221138284.
19. Министерство здравоохранения РФ. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Зенон*. Доступно по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grils_View_v2.aspx?routingGuid=f3cd8eb3-1585-4d22-9590-8a7057514ff8. Ссылка активна на 21.03.2023.
20. Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, Hong SJ, Yun KH, Hong BK, Heo JH, Rha SW, Cho YH, Lee SJ, Ahn CM, Kim JS, Ko YG, Choi D, Jang Y, Hong MK; RACING investigators. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *The Lancet* 2022 Jul;400(10349):380-90.

Novel Vector in Reducing Cardiovascular Risk: Intensive Lipid-lowering Therapy

Yu.A. Karpov

In the new Russian recommendations "Disorders of lipid metabolism" for patients with a very high risk of cardiovascular diseases, the possibilities of prescribing combined lipid-lowering therapy have been significantly expanded. The experts recommend a combination therapy of statin + ezetimibe as the first-line treatment for patients with very high cardiovascular risk. The combination of rosuvastatin and ezetimibe that have a different mechanism of action in one drug provides a more pronounced decrease in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level and promotes patient compliance by reducing the number of tablets taken. Prescription of a fixed-dose combination of rosuvastatin and ezetimibe at doses 10/10, 20/10, or 40/10 mg resulted in a more pronounced reduction of LDL-C level in 412 patients, characterized by very high and high cardiovascular risk and LDL-C level uncontrolled by rosuvastatin 20 and 10 mg or equivalent doses of other statins, than the increase in rosuvastatin dose. As a result, the majority of patients had achieved the target LDL-C level with comparable safety profile. The improvement of patient compliance to lipid-lowering therapy is associated with the reduction of risk of fatal/nonfatal cardiovascular events.

Key words: low-density lipoprotein cholesterol, high and very high cardiovascular risk, statins, fixed combination of rosuvastatin and ezetimibe, treatment compliance.

Новости кардиологии

Вакцинация против COVID-19 связана с меньшим количеством тяжелых сердечно-сосудистых событий

Согласно данным анализа, проведенного N3C (National COVID Cohort Collaborative – Национальная совместная когорта по COVID), вакцинация против COVID-19 связана с меньшим количеством серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (major adverse cardiovascular events, MACE) после инфицирования SARS-CoV-2. Полностью вакцинированные пациенты имели на 41% меньший риск сердечно-сосудистых событий по сравнению с теми, кто не был вакцинирован. У частично вакцинированных риск был на 24% ниже.

Анализ включал данные более 1,9 млн. пациентов (55,9% женщин) в возрасте 18–90 лет (средний возраст 45 лет), которые были инфицированы SARS-CoV-2 в период с 1 марта 2020 г. по 1 февраля 2022 г. Срок наблюдения составил 180 дней. Среди включенных в анализ пациентов было 81,3% белых, 15,5% черных, 2,4% азиатов, 0,6% "других" и 0,2% коренных жителей Гавайев или островов Тихого океана.

Вакцинация производилась мРНК-вакцинами (мРНК – матричная РНК) Pfizer и Moderna, а также векторными вакцинами Johnson and Johnson. Пациенты классифицировались как полностью вакцинированные, если они получили ≥2 доз мРНК-вакцины или 1 дозу векторной вакцины за ≥14 дней до заражения. Частичная вакцинация рассматривалась как 1-я доза мРНК-вакцины, или 2-я доза мРНК-вакцины, или однократная доза векторной вакцины в течение 14 дней после инфицирования.

Всего было полностью вакцинировано 195 136 пациентов (10,1%), частично вакцинировано – 22 707 пациентов (1,2%). Остальные 1,7 млн. человек (88,7%) не были вакцинированы.

Развитие MACE наблюдалось у 13 948 пациентов (0,7%), в том числе у 1055 полностью вакцинированных пациентов (0,5%), у 160 частично вакцинированных пациентов (0,7%) и у 12 733 невакцинированных пациентов (0,7%).

Средний срок до развития MACE после заражения составлял 17 дней, а средний срок от последней вакцинации до развития MACE – 212 дней. Всего после MACE умерло 3175 пациентов.

В целом у пациентов с MACE отмечалась значительно большая частота сопутствующих заболеваний, чем у паци-

ентов, у которых MACE не были зарегистрированы в ходе наблюдения. Так, примерно 29,1% пациентов с MACE уже перенесли одно из подобных событий ранее по сравнению с 0,9% пациентов без развития MACE в ходе наблюдения.

Кроме того, у пациентов с MACE в сравнении с пациентами без MACE в 33,9% случаев имелся сахарный диабет 2-го типа (против 7,5%), в 50,7% – дислипидемия (против 14,4%), в 40,6% – ишемическая болезнь сердца (против 3,9%), в 4% – заболевания печени (против 0,8%), в 29,4% – ожирение (против 16,4%).

Риск MACE значительно увеличивался после заражения у мужчин в возрасте ≥66 лет, а также у лиц с сопутствующими заболеваниями, особенно при наличии MACE, перенесенного до начала исследования. Однако как полная, так и частичная вакцинация ассоциировались со сниженным риском MACE. При наличии полной вакцинации риск MACE в течение 6 мес после заражения был ниже на 41% по сравнению с таковым при отсутствии вакцинации (скорректированное отношение рисков (ОР) 0,59; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,55–0,63), а при наличии частичной вакцинации риск MACE был ниже на 24% по сравнению с таковым при отсутствии вакцинации (скорректированное ОР 0,76; 95% ДИ 0,65–0,89).

Авторы отмечают, что необходимы дополнительные исследования, чтобы понять, какими механизмами опосредуются наблюдаемые закономерности, а также выявить влияние на них новых вариантов вируса и повторного инфицирования.

*American College of Cardiology (ACC) Scientific Session/World Congress of Cardiology (WCC) 2023.
Presentation #1458-185/185.*

Новый путь подавления PCSK9 в качестве липидснижающей терапии

Помимо хорошо известного способа снижения уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) за счет подавления активности пропротеинового конвертазы субтилизин-кесина типа 9 (PCSK9) моноклональными антителами с этой целью применяются препараты малых интерферирующих РНК, требующие меньшей частоты введения. Один из таких препаратов, инклизиран, уже одобрен в Северной Америке, Европе и других странах для лечения пациентов, у которых уровень ХС ЛПНП остается повышенным, несмотря на стандартную гиполипидемическую терапию. Однако, несмотря на благоприятные данные проведенных исследований по его эффективности, необходимы доказательства, что инклизиран не только предотвращает развитие серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (major adverse cardiovascular events, MACE),

Материал подготовлен А.В. Мелеховым (докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Минздрава России, Москва).

снижая уровень PCSK9, но и хорошо переносится и безопасен в долгосрочной перспективе.

К.К. Ray et al. провели предварительный анализ связи применения инклиризана с возникновением MACE на основе изучения данных 3655 участников исследований 3-й фазы (67% мужчин; средний возраст 64 ± 10 лет; 85% с предшествующим атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием (АСССЗ), из них 89% с ишемической болезнью сердца; 17% курящих; 37,5% с сахарным диабетом и 79,5% с артериальной гипертензией). В качестве базисной терапии 92% обследованных получали статины, из них 74% – высокоинтенсивные статины, а 13,7% – эзетимиб. Продолжительность исследований составила 18 мес, инклизиран вводили в 1-й, 90-й день и затем каждые 6 мес в течение 540 дней, сравнение проводили с инъекциями плацебо.

Инклизиран снижал уровень ХС ЛПНП на 50,6% через 90 дней, при этом абсолютные значения были на 1,37 ммоль/л (53 мг/дл) ниже исходного уровня 2,88 ммоль/л (114 мг/дл). Это снижение сохранялось до 540-го дня, что свидетельствует о сохранении эффекта препарата. Среди 3655 участников за время наблюдения 303 (8,3%), 74 (2%) и 28 (0,8%) перенесли MACE, фатальные и нефатальные инфаркты миокарда, фатальные и нефатальные инсульты соответственно. Вероятность MACE была на 26% ниже у тех, кто получал инклизиран (отношение шансов (ОШ) 0,74; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,58–0,94), но не было существенных различий в частоте фатальных и нефатальных инфарктов миокарда (ОШ 0,80; 95% ДИ 0,50–1,27) и фатальных и нефатальных инсультов (ОШ 0,86; 95% ДИ 0,41–1,81). Число зарегистрированных сердечно-сосудистых и не сердечно-сосудистых смертей было одинаковым в группах.

Инклизиран хорошо переносился, но у получавших его участников отмечалось большее количество реакций в месте инъекции – 5% ($n = 91$) по сравнению с 0,7% ($n = 12$) в группе плацебо, в основном легких, ни одна из них не была тяжелой или стойкой. Кроме того, авторы сообщили о повышении частоты бронхитов легкой и средней степени тяжести в сравнении с плацебо на 4,3% ($n = 78$) и 2,7% ($n = 50$) соответственно, с коэффициентом риска 1,55 (95% ДИ 1,09–2,20). Не было различий между группами в отношении других нежелательных явлений, включая новые случаи сахарного диабета (~11,5%), как ранее сообщалось для этой объединенной популяции.

Эти результаты исследования следует рассматривать только как генерирующие гипотезы, поскольку они не были предназначены для определения влияния инклиризана на исходы АСССЗ. Кроме того, о MACE сообщалось как о неблагоприятных событиях без детального уточнения, частота инфаркта миокарда и инсультов была низкой, а период наблюдения был коротким.

Ингибиторы PCSK9 обеспечивают снижение частоты MACE в среднем на 15–20% в дополнение к статинам у пациентов со средней остаточной концентрацией ХС ЛПНП ~2,3 ммоль/л (90 мг/дл). Недавняя публикация открытого исследования FOURIER расширила данные о преимуществах эволокумаба. В нем было показано, что долгосрочное подавление концентрации PCSK9 (медиана 5 лет) снижало смертность от сердечно-сосудистых заболеваний на 23% и при этом было безопасным, не отмечалось увеличения частоты диабета, геморрагического инсульта, когнитивных изменений или рака. Инклизиран может обеспечить аналогичные преимущества, если продолжающиеся исследования ORION-4 (NCT 03705234) и VICTORION-2P (NCT 05030428), в которые планируется включить 30 000 пациентов с последующим наблюдением в течение 5 лет, продемонстрируют значительное снижение частоты MACE с благоприятным профилем безопасности препарата.

Santos RD, Rocha VZ. Cholesterol lowering with inclisiran: a new chapter in the PCSK9 story book.

European Heart Journal 2023 Jan;44(2): 139-41.

Основные позиции руководства ESC 2022 г. по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями и профилактике внезапной сердечной смерти

Рекомендации ESC (European Society of Cardiology – Европейское общество кардиологов) 2022 г. по ведению пациентов с желудочковыми аритмиями (ЖА) и профилактике внезапной сердечной смерти (ВСС) представляют собой обновленную версию рекомендаций 2015 г.

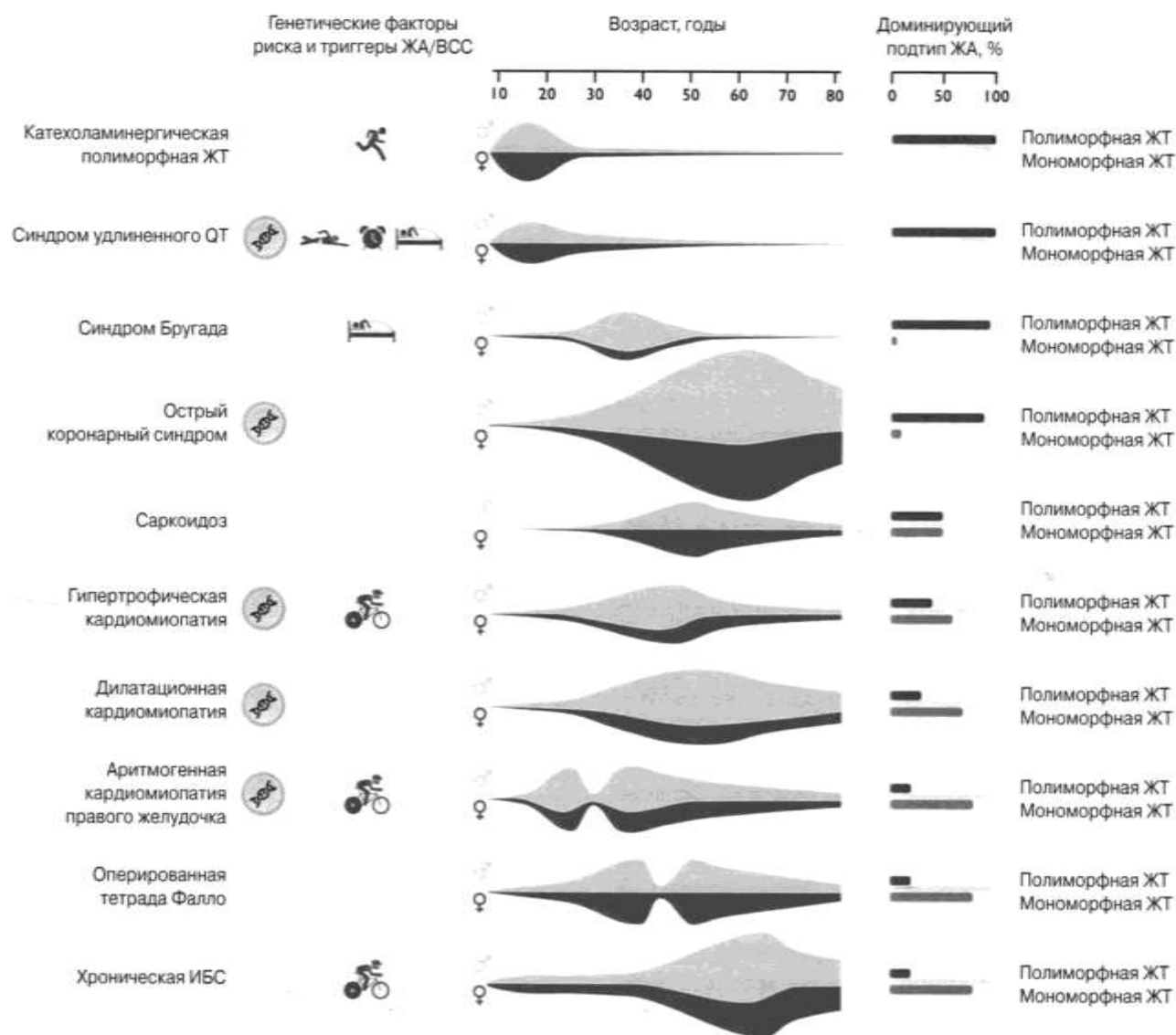
Основными позициями обновленного документа являются следующие.

1. Риск ЖА/ВСС увеличивается с возрастом. Однако возраст манифестации, “возрастной пик” и подтип ЖА, потенциально приводящий к ВСС, различны для разных заболеваний (рисунок).

2. Выживаемость остается низкой после внебольничной остановки сердца. Для ее улучшения решающее значение имеет раннее проведение реанимационных мероприятий. Важно повысить доступность дефибрилляторов в местах, где вероятность остановки сердца наиболее высокая, и содействовать обучению населения основам реанимации, особенно в школах.

3. Выжившие после внезапной остановки сердца должны проходить систематическое обследование под наблюдением многопрофильной бригады, чтобы определить ее причину и выделить группу риска наследственного сердечного заболевания, требующую особого подхода.

4. Расследование случаев ВСС должно стать приоритетом общественного здравоохранения. Проведение вскрытия рекомендуется во всех случаях внезапной смерти, особенно у лиц моложе 50 лет.



Особенности ЖА/ВСС при разных заболеваниях. ЖТ – желудочковая тахикардия, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

5. Генетическое тестирование становится всё более доступным. Стратификация риска, включая генетические данные, существует для нескольких заболеваний. Были разработаны калькуляторы риска, например, для пациентов с синдромом удлиненного интервала QT, кардиомиопатией, связанной с мутацией ламина A/C. Однако генетическое и клиническое тестирование должно проводиться только многопрофильными группами, включающими опытных специалистов, обладающих навыками консультирования и способных направлять тестирование.

6. Прогнозирование риска на основании одного параметра не учитывает потенциальный комбинированный эффект и взаимодействие между факторами. У пациентов с дилатационной кардиомиопатией/гипокинетической недилатационной кардиомиопатией показания для имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) с целью первичной профилактики не должны ограничиваться

снижением фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $<35\%$. Важно учитывать клиническую картину и результаты дополнительных тестов (например, магнитно-резонансной томографии сердца, генетического тестирования).

7. Идиопатическая желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) и желудочковая тахикардия (ЖТ) являются диагнозами исключения. При неопределенной первоначальной оценке или атипичной картине, а также у пациентов с необъяснимым снижением ФВ ЛЖ и частотой ЖЭС $>10\%$ важную информацию предоставляет магнитно-резонансная томография сердца. При симптомной идиопатической ЖЭС/ЖТ из выходного тракта правого желудочка или пучка Гиса, а также при ЖЭС-индуцированной кардиомиопатии терапией первой линии является катетерная абляция.

8. Катетерная абляция является терапией первой линии при рецидивирующей ЖТ у пациентов после инфаркта миокарда, получающих лечение амиодароном.

9. У пациентов с сохранной или умеренно сниженной ФВ ЛЖ после перенесенного инфаркта миокарда и гемодинамически переносимой ЖТ вариантами лечения являются либо абляция ЖТ, выполненная в экспертных центрах, либо ИКД, что требует принятия решения междисциплинарной командой.

10. При некоторых заболеваниях назначается медикаментозное лечение. Неселективные β -блокаторы (надолол или пропранолол) предпочтительны при удлинении интервала QT и катехоламинергической полиморфной ЖТ.

Tfelt-Hansen J, Winkel BG, de Riva M, Zeppenfeld K. The '10 commandments' for the 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias (VAs) and the prevention of sudden cardiac death (SCD) present an update of the 2015 guidelines. European Heart Journal 2023 Jan;44(3): 176-7.

Тактика реанимационных мероприятий при остановке сердца, связанной со спортом

Внезапная сердечная смерть (ВСС) у спортсмена – редкое событие, но его катастрофический характер требует от медицинского сообщества разработки и внедрения эффективных профилактических стратегий. Скрининг перед началом занятий спортом может снизить риск ВСС за счет раннего (до появления симптомов) выявления лиц, страдающих заболеваниями сердца. Однако скринингу не хватает чувствительности для обнаружения таких заболеваний сердца, как атеросклероз или врожденные аномалии коронарных артерий, которые обычно не проявляются изменениями на стандартной электрокардиограмме (ЭКГ). Недавние клинические и патолого-анатомические исследования показали, что неишемический рубец миокарда левого желудочка может быть не столь уж редким и клинически скрытым субстратом опасных для жизни аритмий у спортсменов. Это поражение миокарда может быть вызвано различными заболеваниями миокарда, включая миокардит, саркоидоз и генетические кардиомиопатии. Сложность выявления спортсменов с подобными проблемами с помощью рутинного скрининга ЭКГ перед соревнованиями делает это состояние одной из самых сложных и непредсказуемых причин ВСС во время занятий спортом.

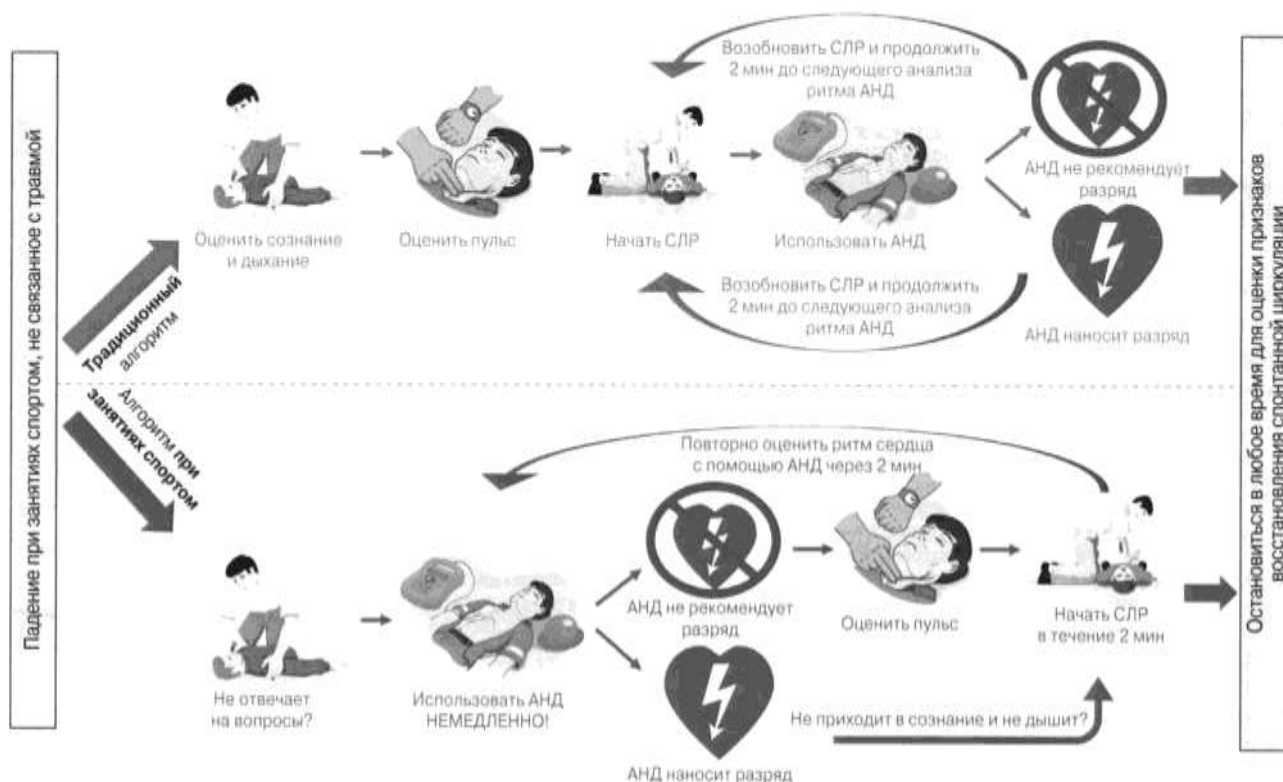
Указанные ограничения скрининга оправдывают увеличение усилий по внедрению программ сердечно-легочной реанимации (СЛР), включая применение автоматического наружного дефибриллятора (АНД) для предупреждения аритмической ВСС в спортивной сфере. В нескольких исследованиях было продемонстрировано, что немедленное проведение СЛР и использование АНД на месте играют ключевую роль в снижении смертности и повреждения головного мозга у жертв ВСС, вызванных спортом.

Автоматические наружные дефибрилляторы являются надежными инструментами, которые анализируют сердечный ритм и подсказывают спасателям проводить разряд только в случае фибрилляции желудочков или желудочковой тахикардии, которые служат причиной подавляющего большинства случаев ВСС во время занятий спортом. Большинство АНД сопровождают спасателей голосовыми и визуальными инструкциями на различных этапах реанимации. Поскольку автоматический анализ ритма занимает всего несколько секунд, немедленная установка АНД в любом случае нетравматического падения, когда спортсмен не отвечает на вопросы, позволяет избежать траты времени на оценку дыхания и пульса, что, вероятно, еще больше повышает шансы на выживание без неврологических последствий.

Исследование подтверждает и расширяет результаты предыдущих работ, показывающих успех экстренного реагирования в случае ВСС, связанной со спортом, на основе быстрого распознавания, своевременной СЛР и ранней дефибрилляции, которые представляют собой основные этапы так называемой "цепи выживания" в установленных протоколах. Очень важен тот факт, что использование АНД оказывало наибольшее влияние на выживаемость (отношение шансов (ОШ) 5,25) по сравнению с присутствием свидетеля (ОШ 2,55) и СЛР, проводимой свидетелем (ОШ 3,84). Эти результаты могут быть объяснены высокой частотой нарушений ритма, требующих дефибрилляции, которые регистрируются в 3/4 случаев ВСС во время занятий спортом. Этот показатель выше, чем в общей популяции неспортсменов, перенесших внебольничную остановку сердца, в которой он оценивается в <50% и, как сообщается, продолжает снижаться во всем мире. Это может быть объяснено этиологией ВСС во время занятий спортом. Она преимущественно обусловлена острым коронарным синдромом, кардиомиопатиями или миокардитом, которые предрасполагают к адренергически зависимой фибрилляции желудочков, потенциально обратимой с помощью ранней дефибрилляции. Важно отметить, что преимущества в плане выживаемости и при проведении СЛР свидетелем, и при использовании АНД наблюдались как в соревновательных/профессиональных группах, так и в группах рекреационных занятий спортом. Следствием этого вывода является то, что надлежащее планирование экстренного реагирования с немедленным доступом к АНД представляет собой новую задачу (с проблемами осуществимости, логистики и затрат) для предотвращения ВСС.

Среди ограничений исследования следует подчеркнуть отсутствие информации о качестве СЛР, зарегистрированном ритме сердца и количестве проведенных разрядов – всех признанных факторах, которые могут повлиять на прогноз при внебольничной остановке сердца.

Поскольку в большинстве случаев ВСС во время занятий спортом требуется применение разряда и ранняя



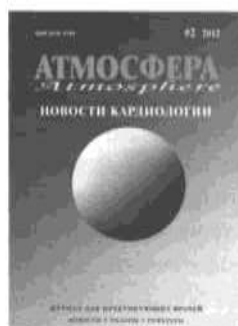
Предлагаемая оптимизация алгоритма СЛР при нетравматическом падении спортсменов.

дефибрилляция критически влияет на исход, дальнейшее улучшение выживаемости ожидается за счет немедленного использования АЭД в случае нетравматического падения спортсмена, пропуская традиционные этапы протокола реанимации, такие как отнимающее много времени распознавание остановки сердца, и предоставления устройству возможности выполнить свою работу в первую очередь (рисунок). Эта рабочая гипотеза нуждается в проверке в дальнейших исследованиях. В метаанализе L. Michelland et al. предоставлены надежные данные о благоприятном

влиянии применения АЭД на выживаемость при ВСС, связанной со спортом.

Обосновано проведение экстренных программ профилактики ВСС у спортсменов с широким распространением АЭД на спортивных аренах и обучением тренеров и персонала проведению реанимационных мероприятий с ранней дефибрилляцией.

Corrado D, Cipriani A, Zorzi A. Shocking insights on resuscitation after sports-related cardiac arrest. *European Heart Journal* 2023 Jan;44(3):193-5.



Продолжается подписка на научно-практический журнал

“АТМОСФЕРА. НОВОСТИ КАРДИОЛОГИИ”

Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Журнал выходит 3 раза в год.

Подписной индекс в Объединенном каталоге “Пресса России” E38946

Подписку на журналы издательства “Атмосфера” можно оформить через подписные агентства “Книга-Сервис” или “Урал-пресс”, редакционную подписку на любой журнал издательства можно оформить на сайте <http://atm-press.ru>

Кальция добезилат — синтетический ангиопротектор широкого спектра применения

В.Ю. Богачев, Б.В. Болдин, П.Ю. Туркин

В комплексной терапии заболеваний, сопровождающихся нарушениями микроциркуляции, необходимо использовать фармакологические препараты, обладающие ангиопротективным и капилляропротективным действием. Синтетические капилляропротекторы благодаря относительно небольшим размерам молекулы и способности практически полностью растворяться в воде значительно превосходят по биодоступности и скорости достижения терапевтического эффекта препараты животного и растительного происхождения. Наиболее изученным и широко используемым в клинической практике синтетическим капилляропротектором является кальция добезилат. Основными показаниями к его применению служат симптомы и синдромы, связанные с хроническими заболеваниями периферических вен и лимфатических сосудов, геморроидальная болезнь, а также различные формы микроангиопатий, в том числе диабетическая. В статье описываются фармакокинетика, фармакология, клиническое применение кальция добезилата, противопоказания, переносимость и нежелательные побочные явления при его использовании. Приводятся данные экспериментальных и клинических исследований, а также указывается место кальция добезилата в современных клинических рекомендациях по лечению хронических заболеваний вен и их осложнений.

Ключевые слова: кальция добезилат, микроангиопатия, хронические заболевания вен, сахарный диабет.

Введение

Микроциркуляторное русло, обеспечивающее все метаболические процессы в различных органах и тканях, является одним из самых чувствительных и легко повреждаемых отделов сердечно-сосудистой системы. Различные по генезу микроангиопатии, связанные с хронической патологией артерий и вен, сахарным диабетом, эндокринными, онкологическими и другими патологическими состояниями, наряду со специфическими особенностями имеют и ряд общих черт. Так, все микроангиопатии проявляются увеличением проницаемости капиллярной стенки, повышением агрегации тромбоцитов и эритроцитов, оксидативным стрессом, дисфункцией и апоптозом эндотелиоцитов, лейкоцитарно-эндотелиальной интеракцией и т.д. [1, 2]. Поэтому в комплексной терапии заболеваний, сопровождающихся нарушениями микроциркуляции, традиционно используют различные лекарственные средства, оказывающие ангиопротективное и капилляропротективное действие.

Ангиопротекторы (капилляропротекторы) представляют собой многочисленную группу препаратов животного, растительного и синтетического происхождения, имеющих сходные механизмы действия, но различающихся по био-

доступности и регламенту применения. Биодоступность определяет эффективную суточную дозу препарата и скорость достижения терапевтического эффекта. Следует отметить, что именно синтетические капилляропротекторы, наиболее известным представителем которых является кальция добезилат, благодаря относительно небольшим размерам молекулы, а также способности практически полностью растворяться в воде значительно превосходят по биодоступности препараты животного и растительного происхождения [3].

Кальция добезилат (лат. *Calcii dobessilas*) представляет собой кальциевую соль 2,5-дигидроксibenзолсульфоновой кислоты ($C_{12}H_{10}CaO_{10}S_2$), полученную путем химического синтеза. Это кристаллический порошок белого цвета с возможными желтоватым, кремовым или розовым оттенками, хорошо растворимый в воде и спирте. В качестве лекарственного препарата кальция добезилат зарегистрирован во многих странах мира под различными торговыми названиями. В России кальция добезилат представлен препаратом Докси-Хем (регистрационное удостоверение П N012627/01). В различных фармакопеех кальция добезилат классифицируют как ангиопротектор и/или флебопротектор. Основными показаниями к его применению служат симптомы и синдромы, связанные с хроническими заболеваниями периферических вен и лимфатических сосудов, геморроидальная болезнь, различные формы микроангиопатий, в том числе диабетическая [4].

Фармакокинетика

После перорального приема кальция добезилат быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте с достижением максимальной концентрации в плазме уже через 6 ч.

Кафедра факультетской хирургии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Минздрава России, Москва.

Вадим Юрьевич Богачев – докт. мед. наук, профессор.
Борис Валентинович Болдин – докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой.

Павел Юрьевич Туркин – канд. мед. наук, доцент.
Контактная информация: Богачев Вадим Юрьевич, vadim.bogachev63@gmail.com

В свободном виде циркулирует 75–80% препарата, остальная его часть связывается с белками плазмы. Период полувыведения препарата из крови варьирует от 2,5 до 15 ч, составляя в среднем 5 ч. В равных количествах (по 50%), в основном в неизменном виде, кальция добезилат выводится почками и через кишечник. Примерно 10% кальция добезилата выводится в виде метаболитов с мочой. В очень малых количествах (0,4 мкг/мл) после приема 1500 мг препарат выделяется с грудным молоком. Через гематоэнцефалический барьер кальция добезилат практически не проникает [4].

Фармакология

Кальция добезилат обладает плюрипотентным действием. Он нормализует повышенную проницаемость капилляров, вызванную воздействием различных медиаторов воспаления, таких как серотонин, брадикинин и гистамин, нейтрализует активные формы кислорода, подавляет оксидативный стресс, повышает активность NO-синтазы, увеличивает синтез NO и улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию, а также предотвращает дисфункцию и апоптоз эндотелия [2, 3]. Дозозависимо ингибирует ряд простагландинов (6-оксопростагландин F_{1a} (PGF_{1a}), PGF_{2a}, PGF₂) и тромбоксан B₂, благодаря чему снижает агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, а также уменьшает вязкость крови [4]. Препятствует тромбообразованию в сосудистых трансплантатах. Кроме того, кальция добезилат подавляет выделение серотонина из тромбоцитов, индуцированное тромбином и коллагеном. Благодаря этому механизму препарат уменьшает повышенную проницаемость капиллярного русла [5–7].

В эксперименте кальция добезилат снижал интралимфатическое давление, уменьшал лимфатический отек и дозозависимо увеличивал ток лимфы в грудном протоке. Последний эффект сохранялся в течение нескольких часов даже после однократного введения препарата [8]. Нейтрализация активных форм кислорода и антиоксидантная активность кальция добезилата были продемонстрированы на активированных мононуклеарных клетках, взятых из периферической крови здоровых добровольцев [9–13].

Таким образом, по данным экспериментальных исследований, фармакология кальция добезилата характеризуется разнонаправленными гемореологическими, капилляропротективными, вазотропными и лимфотропными эффектами, что может быть полезным в клинической практике у коморбидных пациентов.

Клиническое применение кальция добезилата

Показаниями к применению кальция добезилата служат различные формы капилляропатий, вызванные хронической патологией периферических сосудов (атеросклероз, хронические заболевания вен (ХЗВ)), эндокринными (диабетическая ретинопатия и нефропатия) и метаболиче-

скими нарушениями. Кальция добезилат может быть рекомендован для профилактики симптомов венозного застоя при длительных авиационных перелетах, а также с целью предотвращения посттравматических или послеоперационных отеков и кровоизлияний.

Стандартный регламент приема кальция добезилата: по 500 мг 3 раза в день в течение 2–3 нед с последующим снижением суточной дозы до 500 мг. При лечении диабетической ретинопатии и микроангиопатии кальция добезилат назначают по 500 мг 3 раза в день на 4–6 мес, а затем переводят на поддерживающую дозу 500 мг/сут. Продолжительность приема препарата подбирают индивидуально в зависимости от достигнутого терапевтического эффекта и его продолжительности [14].

Противопоказания

Кальция добезилат противопоказан при повышенной чувствительности к действующему веществу или любому компоненту препарата; язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; желудочно-кишечных кровотечениях, за исключением геморроидальных; хронической почечной и печеночной недостаточности. В случае необходимости, если ожидаемая польза превышает риск возможных нежелательных побочных явлений, кальция добезилат может быть назначен после I триместра беременности. При использовании препарата в период лактации необходимо решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Хронические заболевания вен

Симптомы и синдромы, развивающиеся при ХЗВ, такие как ощущение тяжести в икрах, снижение толерантности к статическим нагрузкам, ощущение жжения и жара в нижних конечностях, судороги и синдром беспокойных ног, а также хронический отек, обусловлены развитием и прогрессированием болезньюспецифической микроангиопатии, протекающей с дисфункцией эндотелия.

Эффективность кальция добезилата у этой категории пациентов продемонстрирована в ряде плацебоконтролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ) и других клинических исследований, включающих в общей сложности более 5000 пациентов. В одном из них у пациентов с хронической венозной недостаточностью кальция добезилат в суточной дозе 2000 мг более чем в 2 раза снизил количество циркулирующих эндотелиальных клеток, продемонстрировав тем самым отчетливый эндотелиопротективный эффект [15, 16].

В других исследованиях кальция добезилат в стандартных суточных дозах 750–2000 мг менее чем через 2 нед от начала лечения приводил к значимому уменьшению боли, ощущения тяжести, парестезий, судорог и отека, связанных с ХЗВ. При этом период ремиссии продолжался в течение 1 мес и более после прекращения приема препарата [17–19].

Некоторый диссонанс внесло РКИ в параллельных группах, включавших 246 и 263 пациента с хроническим венозным отеком, по результатам которого не было выявлено значимых различий по редукции отека голеней между группой приема кальция добезилата в суточной дозе 1500 мг на протяжении 3 мес и группой плацебо. Вместе с тем при сравнении этих групп через 12 мес значимое уменьшение всех веноспецифических симптомов и отека голеней было зафиксировано в группе кальция добезилата [20].

При витальной капилляроскопии было выявлено, что кальция добезилат улучшает функцию сосудистого эндотелия, нормализует проницаемость венозных капилляров, подавляет агрегацию тромбоцитов и снижает вязкость крови. Этими механизмами можно объяснить значимое уменьшение хронического венозного отека, отмеченное в нескольких РКИ [21]. Результаты метаанализа доказывают высокую эффективность кальция добезилата в отношении не только хронического венозного отека, но и других симптомов, связанных с ХЗВ (боль, повышенная усталость, ощущение отека) [22].

Кальция добезилат представлен в ряде современных клинических рекомендаций по лечению ХЗВ и их осложнений. Впервые в качестве флеботропного препарата кальция добезилат появился в латиноамериканских рекомендациях 2016 г. с уровнем доказательности 2B и предназначался для лечения пациентов с веноспецифическими симптомами, хроническим отеком и трофическими нарушениями кожи, включая язвы. В руководстве Американского венозного форума кальция добезилат с уровнем доказательности 2B и в сочетании с компрессионной терапией рекомендован пациентам с веноспецифическими симптомами [23]. В новых рекомендациях, подготовленных под патронажем Европейского венозного форума и Международного союза ангиологов, кальция добезилат включен в ограниченный список препаратов, для которых определен важнейший показатель эффективности – NNT (number needed to treat – количество пациентов, которых необходимо пролечить, чтобы получить положительный результат в 1 случае). При этом обращает на себя внимание, что по эффективности устранения наиболее частых веноспецифических симптомов, таких как боль и ощущение тяжести, кальция добезилат превосходит другие флеботропные препараты и имеет идеальный NNT, равный 1, а также уменьшает объем голени при хроническом венозном отеке (уровень доказательности A) [24].

В последних российских клинических рекомендациях среди флеботропных препаратов кальция добезилат занимает одну из лидирующих позиций. Он признан эффективным в отношении боли (уровень доказательности 1B), отека (уровень доказательности 1A), синдрома беспокойных ног (уровень доказательности 1A), парестезий (уровень доказательности 1A) и ночных судорог (уровень доказательности 1B) [25].

В обобщенном консенсусе международного конгресса флебологов и ангиологов кальция добезилат рекомендован по следующим показаниям: боль (уровень доказательности 2B), ощущение тяжести (уровень доказательности 2A), функциональный дискомфорт (уровень доказательности 2B), парестезии (уровень доказательности 2B) и отек в области лодыжек (уровень доказательности 2A) [26].

В различных клинических рекомендациях по лечению ХЗВ регламентируется монотерапия флеботропными препаратами, аргументированная их основным механизмом действия, реализуемым за счет влияния на метаболизм норадреналина в венозной стенке. Между тем при тяжелых формах хронической венозной недостаточности, а также с целью более быстрого достижения терапевтического эффекта может использоваться комбинация веноактивных препаратов с разными фармакологическими свойствами. Так, в исследовании, посвященном оценке эффективности отдельного и сочетанного применения кальция добезилата и оксерутина, двойная терапия в течение 4 нед приводила к значимо более быстрому уменьшению всех веноспецифических симптомов и отека голени [27].

Хроническая артериальная недостаточность

Хроническая артериальная недостаточность (ХАН) – еще одно заболевание периферических сосудов, протекающее с явлениями микроангиопатии, вызванной эндотелиальной дисфункцией и оксидативным стрессом.

Известно несколько РКИ, в которых продемонстрирована целесообразность применения кальция добезилата у этой категории пациентов. Так, в одном из исследований назначение кальция добезилата на 14 дней в суточной дозе 1500 мг привело к значимому уменьшению вязкости крови и гематокрита у пациентов с ХАН, а также к усилению капиллярной микроциркуляции с редукцией юстакпиллярных шунтов у пациентов с периферическим атеросклерозом и сахарным диабетом 2-го типа [28]. В другом исследовании у пациентов с ХАН и синдромом перемежающейся хромоты прием кальция добезилата в суточной дозе 1500 мг привел к снижению агрегации эритроцитов, повышению их упругости, а также к увеличению парциального давления кислорода в крови [29]. Еще в одном исследовании у 52 больных с артериальной ишемией после 2-недельного приема кальция добезилата было зафиксировано значимое уменьшение уровня простагландинов и снижение вязкости крови в сравнении с исходными значениями [30].

Антитромбоцитарное действие кальция добезилата было зафиксировано при применении препарата в суточных дозах 500, 750, 1000 и 1500 мг. Интересно, что при внутривенном введении кальция добезилат активировал эндогенный фибринолиз за счет увеличения высвобождения тканевого активатора плазминогена [9, 30].

При различной патологии периферических сосудов кальция добезилат был протестирован более чем у 5000 пациентов, включенных в многочисленные контролируемые клинические исследования. Все они продемонстрировали ожидаемые терапевтические эффекты, более выраженные при ХЗВ.

Геморроидальная болезнь

Геморроидальная болезнь в силу перекрестных факторов риска является частым спутником ХЗВ. Ее основными клиническими проявлениями служат кровотечения во время дефекации, дискомфорт, боль и зуд в области ануса. Известно 2 контролируемых РКИ, в которых оценивалась эффективность кальция добезилата при геморроидальной болезни. В одном из них кальция добезилат, принимаемый по схеме 1500 мг в первые 7 дней и 1000 мг в последующие 7 дней ($n = 29$), продемонстрировал значимое уменьшение всех проявлений геморроидальной болезни в сравнении с использованием только диеты, богатой клетчаткой ($n = 16$) [31]. В другом РКИ сравнивали эффективность и безопасность кальция добезилата в суточной дозе 2000 мг в течение 28 дней ($n = 25$) и микронизированной очищенной флавоноидной фракции ($n = 26$) при лечении обострения геморроидальной болезни. По результатам этого исследования оба препарата показали высокую эффективность без существенных различий по частоте нежелательных побочных эффектов [32].

Сахарный диабет

Большая группа экспериментальных и клинических исследований посвящена использованию кальция добезилата при сахарном диабете. В частности, было продемонстрировано ингибирование передачи сигналов и функции VEGF/VEGF2 (vascular endothelial growth factor – фактор роста эндотелия сосудов) в эндотелиальных клетках, а также подавление сигнального пути для патологического неоангиогенеза PI3K/AKT/mTOR (PI3K – фосфоинозитид-3-киназа, AKT – протеинкиназа B, mTOR – мишень рапамицина на млекопитающих) и экспрессии компонента гуморального иммунитета PTX3 (пентраксин-3), отражающих наличие эндотелиальной дисфункции, на фоне применения кальция добезилата. Кроме того, отмечено значительное снижение уровней других маркеров сосудистого воспаления (MCP-1 (монокитарный хемотаксический белок-1), CRP (С-реактивный белок), ICAM-1 (молекула межклеточной адгезии-1)), дисфункции эндотелия (ET-1 (эндотелин-1)) и оксидативного стресса (NF- κ B (ядерный фактор κ B), интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-6, ИЛ-8 и фактор некроза опухоли α) [33–37]. На фоне терапии кальция добезилатом отмечено замедление прогрессирования диабетической нефропатии и уменьшение связанных с ней жалоб. Кроме того, кальция добезилат продемонстрировал потенцирование эффекта алпростадилла при лечении диабетической

нефропатии и полиневропатии [38, 39]. В эксперименте отмечено улучшение нейросенсорной проводимости на фоне его применения при диабетической полиневропатии [40]. Кальция добезилат является одним из препаратов, используемых при лечении диабетической ретинопатии. Известно 2 плацебоконтролируемых РКИ в этой области. В одном из них кальция добезилат в суточной дозе 2000 мг в течение 1 года уменьшил пролиферативные процессы в стекловидном теле и сетчатке [41]. В другом исследовании у пациентов с глаукомой и диабетической ретинопатией кальция добезилат в суточной дозе 1500 мг, назначенной на 180 дней, в сравнении со стандартной терапией комбинацией биматопроста и тимолола малеата привел к снижению внутриглазного давления, способствовал уменьшению риска кровоизлияний в сетчатку и улучшению зрения [42].

Переносимость кальция добезилата и нежелательные побочные явления

Частота и характер нежелательных побочных явлений при использовании кальция добезилата наиболее полно отражены в обзоре, подготовленном на основании анализа информации из различных баз данных за период 1974–2003 годов. Были зарегистрированы лихорадка (26%), желудочно-кишечные расстройства (12,5%), кожные реакции (8,2%), боли в суставах (4,3%) и агранулоцитоз (4,3%). Вместе с тем, анализируя данные швейцарского компендиума, авторы пришли к выводу, что частота агранулоцитоза, связанного с приемом кальция добезилата, составляет всего 0,32 случая на 1 млн. пролеченных больных, т.е. в 10 раз меньше, чем количество случаев агранулоцитоза в общей популяции. В обзоре был сделан вывод о низком риске развития нежелательных побочных явлений в случае приема кальция добезилата в суточной дозе 500–1500 мг [43].

Заключение

Кальция добезилат представляет собой синтетический препарат, отличающийся высокой биодоступностью и обладающий плюрипотентной капилляропротективной активностью, преимущественно в отношении венозного и лимфатического отделов микроциркуляторного русла. Кальция добезилат в стандартной суточной дозе 1500 мг как самостоятельно, так и в комбинации с другими вазоактивными препаратами может эффективно и безопасно использоваться для быстрого купирования вызванных ХЗВ и хроническими заболеваниями лимфатической системы симптомов и синдромов, включая отек.

Универсальный капилляропротективный эффект кальция добезилата может быть успешно реализован не только при ХЗВ, но и при других формах микроангиопатий.

Очевидно, что накопленный опыт применения препарата и будущие контролируемые исследования предоставят дополнительные данные об эффективности и безопасности кальция добезилата, что позволит более широко ис-

пользовать этот по-своему уникальный препарат в клинической практике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

- Coleridge-Smith PD. Microcirculation in venous disease. 2nd ed. Austin, TX: Landes Bioscience; 1998. 234 p.
- Schmid-Schönbein GW, Granger DN. Molecular basis for microcirculatory disorders. Paris: Springer; 2003. 625 p.
- Mansilha A, Sousa J. Pathophysiological mechanisms of chronic venous disease and implications for venoactive drug therapy. International Journal of Molecular Sciences 2018 Jun;19(6):1669.
- Tejerina T, Ruiz E. Calcium dobesilate: pharmacology and future approaches. General Pharmacology 1998 Sep;31(3):357-60.
- Suschk C, Kolb H, Kolb-Bachofen V. Dobesilate enhances endothelial nitric oxide synthase-activity in macro- and micro-vascular endothelial cells. British Journal of Pharmacology 1997 Dec;122(7):1502-8.
- Falkay G, Kovács L. Calcium dobesilate (doxium) as a prostaglandin synthetase inhibitor in pregnant human myometrium *in vitro*. Experientia 1984 Feb;40(2):190-1.
- Beyer J, Meissner KO, Happ J, Cordes U. Effect of calcium dobesilate on permeation of plasma proteins in diabetic patients. Deutsche Medizinische Wochenschrift 1980 Nov;105(46):1604-8.
- Piller NB. The lymphagogue action of calcium dobesilate on the flow of lymph from the thoracic duct of anesthetized and mobile guinea pigs. Lymphology 1988 Jun;21(2):124-7.
- Heidrich H, Gerke E, Nekarda H. [Platelet aggregation inhibition with calcium dobesilate.] Arzneimittel-Forschung 1983;33(4):580-2.
- Benarroch IS, Brodsky M, Rubinstein A, Viggiano C, Salama EA. Treatment of blood hyperviscosity with calcium dobesilate in patients with diabetic retinopathy. Ophthalmic Research 1985;17(3):131-8.
- Anderson D, Yu TW, Philipps BJ, Schmeizer P. The effect of various antioxidants and other modifying agents on oxygen-radical-generated DNA damage in human lymphocytes in the COMET assay. Mutation Research 1994 May;307(1):261-71.
- Graber R, Farine JC, Losa GA. Calcium dobesilate protects human peripheral blood mononuclear cells from oxidation and apoptosis. Apoptosis 1998;3(1):41-9.
- Sinzinger H, Rauscha F, Vinazzer H. Platelet function and prostaglandins in patients with peripheral vascular disease treated with calcium dobesilate. Prostaglandins, Leukotrienes, and Medicine 1987 Sep;29(1):1-9.
- Богачев В.Ю., Мансилья А., Болдин Б.В., Родионов С.В., Дженина О.В. Патогенетическое обоснование флеботропной терапии хронических заболеваний вен. Стационарозамещающие технологии. Амбулаторная хирургия 2019;3-4:19-33.
- Casley-Smith JR. A double-blind trial of calcium dobesilate in chronic venous insufficiency. Angiology 1988 Oct;39(10):853-7.
- Widmer L, Biland L, Barras JP. Doxium 500 in chronic venous insufficiency: a double-blind placebo controlled multicentre study. International Angiology 1990 Apr-Jun;9(2):105-10.
- Mühleder J, Ohner W, Duma S. [Perioperative treatment of patients with varicose veins using calcium dobesilate.] Wiener Medizinische Wochenschrift 1988 Nov;138(22):569-73.
- Pecchi S, De Franco V, Damiani P, Guerrini M, Di Perri T. [Calcium dobesilate in the treatment of chronic venous insufficiency of the lower limbs: a double-blind clinical trial.] La Clinica Terapeutica 1990 Mar;132(6):409-17.
- Rabe E, Jaeger KA, Bulitta M, Pannier F. Calcium dobesilate in patients suffering from chronic venous insufficiency: a double-blind, placebo-controlled, clinical trial. Phlebology 2011;26(4):162-8.
- Martinez-Zapata MJ, Moreno RM, Gich I, Urrutia G, Bonfill X; Chronic Venous Insufficiency Study Group. A randomized, double-blind multicenter clinical trial comparing the efficacy of calcium dobesilate with placebo in the treatment of chronic venous disease. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery 2008 Mar;35(3):358-65.
- Ciapponi A, Laffaire E, Roqué M. Calcium dobesilate for chronic venous insufficiency: a systematic review. Angiology 2004 Mar-Apr;55(2):147-54.
- Martinez-Zapata MJ, Vernooij RW, Simancas-Racines D, Urión Tuma SM, Stein AT, Moreno Carriles RMM, Vargas E, Bonfill X. Phlebotonics for venous insufficiency. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2020 Nov;11(11):CD003229.
- The handbook of venous disorders. Guidelines of the American Venous Forum. Gloviczki P, American Venous Forum, editors. 4th ed. 2017. Boca Raton, FL: CRC Press; 868 p.
- Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, Comerota A, De Maeseeneer M, Eklof B, Giannoukas A, Lugli M, Maleti O, Myers K, Nelzen O, Partsch H, Perrin M. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. Part 1. International Angiology 2018 Jun;37(3):232-54.
- Стойко Ю.М., Кириенко А.И., Затевахин И.И., Покровский А.В., Карпенко А.А., Золотухин И.А., Сапелкин С.В., Илюхин Е.А., Гаврилов С.Г., Порембская О.Я., Борсук Д.А., Селиверстов Е.И., Алуханян О.А., Андрияшкин А.В., Андрияшкин В.В., Баринов В.Е., Беленцов С.М., Богданец Л.И., Бредихин Р.А., Букина О.В., Бурлева Е.П., Вахитов М.Ш., Виноградов Л.А., Волков А.Ю., Голованова О.В., Гужов О.Н., Иванов Е.В., Кательницкая О.В., Каторкин С.Е., Клецкин А.Э., Кошевой А.П., Крылов А.Ю., Кудыкин М.Н., Кузовлев С.П., Лаберко Л.А., Ларин С.И., Лишов Д.Е., Лобастов К.В., Мазайшвили К.В., Маркин С.М., Париков М.А., Пелевин А.В., Потапов М.П., Прядко С.И., Раповка В.Г., Сабельников В.В., Славин Д.А., Соколов А.Л., Солдатский Е.Ю., Сонькин И.Н., Стародубцев В.Н., Субботин Ю.Г., Сучков И.А., Сушков С.А., Толстихин В.Ю., Фокин А.А., Хитарьян А.Г., Ходкевич М.Б., Хорев Н.Г., Цуканов Ю.Т., Чаббаров Р.Г., Чернооков А.Н., Чететка Д.Ю., Шевела А.И., Шиманко А.И., Шонов О.А., Яшкин М.Н., Богачев В.Ю., Бубнова Н.А., Дибиров М.Д., Жуков Б.Н., Калинин Р.Е., Кательницкий И.И., Плечев В.В., Шайдаков Е.В., Шулуто А.М. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. Флебология 2018;12(3):146-240.
- Gianesini S, Obi A, Onida S, Baccellieri D, Bissacco D, Borsuk D, Campisi C, Campisi CC, Cavezzi A, Chi YW, Chunga J, Corda D, Crippa A, Davies A, De Maeseneer M, Diaz J, Ferreira J, Gaspari A, Intriago E, Jawien A, Jindal R, Kabnick L, Latorre A, Lee BB, Liew NC, Lurie F, Meissner M, Menegatti E, Molteni M, Morrison N, Mosti G, Narayanan S, Pannier F, Parsi K, Partsch H, Rabe E, Raffetto J, Raymond-Martimbeau P, Rockson S, Rosukhovski D, Santiago FR, Schul A, Schul M, Shaydakov E, Sibilla MG, Tessari L, Tomaselli F, Urbanek T, van Rijn MJ, Wakefield T, Wittens C, Zamboni P, Bottini O. Global guidelines trends and controversies in lower limb venous and lymphatic disease: narrative literature revision and experts' opinions following the vWinter International Meeting in Phlebology, Lymphology & Aesthetics, 23–25 January 2019. Phlebology 2019 Sep;34(Suppl 1):4-66.
- Akbulut B. Calcium dobesilate and oxerutin: effectiveness of combination therapy. Phlebology 2010 Apr;25(2):66-71.
- Költringer P, Eber O, Rothlauer W, Klima G, Lind P, Langsteger W, Wakonig P. Calcium dobesilate and its effects on hemorheology and microcirculation. International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy, and Toxicology 1988 Oct;26(10):500-2.
- Ernst E, Marshall M. Improvement of reduced erythrocyte flexibility through calcium dobesilate: results of a pilot study. Münchener Medizinische Wochenschrift 1984 Feb;126(5):125-6.
- Ehrly AM, Landgraf H, Saeger-Lorenz K. Therapy of intermittent claudication: influence of an oral administration of calcium dobesilate on oxygen partial pressure in muscle tissue. Therapiewoche 1986;36:3818-28.
- Menteş BB, Görgül A, Tatlıoğlu E, Ayoğlu F, Unal S. Efficacy of calcium dobesilate in treating acute attacks of hemorrhoidal disease. Disease of the Colon & Rectum 2001 Oct;44(10):1489-95.

32. Sarabia M, Leon S, Vivas J, Sarabia M, León S, Vivas J, Lizarzabal M, Rangel R, Fernández J, Romero G, Añez M, D'Albenzio M, Latuff Z, Serrano A, González M. Calcium dobesilate versus purified flavonoid fraction of diosmin in the treatment of hemorrhoidal crises: a randomized, controlled study with an initial double-blind, double period. *Current Therapeutic Research* 2001 Jul;62(7):524-9.
33. Njau F, Shushakova N, Schenk H, Wulfmeyer VC, Bollin R, Menne J, Haller H. Calcium dobesilate reduces VEGF signaling by interfering with heparan sulfate binding site and protects from vascular complications in diabetic mice. *PLoS One* 2020 Jan;15(1):e0218494.
34. Zhou Y, Yuan J, Qi C, Shao X, Mou S, Ni Z. Calcium dobesilate may alleviate diabetes-induced endothelial dysfunction and inflammation. *Molecular Medicine Reports* 2017 Dec;16(6):8635-42.
35. Zhou Y, Qi C, Li S, Shao X, Ni Z. Investigation of the mechanism underlying calcium dobesilate-mediated improvement of endothelial dysfunction and inflammation caused by high glucose. *Mediators of Inflammation* 2019;2019:9893682.
36. Wang Y, Lu YH, Tang C, Xue M, Li XY, Chang YP, Cheng Y, Li T, Yu XC, Sun B, Li CJ, Chen LM. Calcium dobesilate restores autophagy by inhibiting the VEGF/PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Frontiers in Pharmacology* 2019 Aug;10:886.
37. Zhou Y, Qi C, Li S, Shao X, Mou S, Ni Z. Diabetic nephropathy can be treated with calcium dobesilate by alleviating the chronic inflammatory state and improving endothelial cell function. *Cellular Physiology and Biochemistry* 2018;51(3):1119-33.
38. Qin L, Qin W, Wang J, Lin L. Combined treatment of diabetic nephropathy with alprostadil and calcium dobesilate. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2017;14(5):5012-6.
39. Han K, Liu C, Shi X, Rao X. Effects of alprostadil combined with calcium dobesilate in patients with diabetic peripheral neuropathy. *Neuro Endocrinology Letters* 2018 May;39(2):143-7.
40. Solà-Adell C, Bogdanov P, Hernández C, Sampedro J, Valeri M, García-Ramírez M, Pasquali C, Simó R. Calcium dobesilate prevents neurodegeneration and vascular leakage in experimental diabetes. *Current Eye Research* 2017 Sep;42(9):1273-86.
41. Leite EB, Mota MC, de Abreu JR, Cunha-Vaz JG. Effect of calcium dobesilate on the blood-retinal barrier. *International Ophthalmology* 1990 Mar;14(2):81-8.
42. Vojnikovic B. Doxium (calcium dobesilate) reduces blood hyperviscosity and lowers elevated intraocular pressure in patients with diabetic retinopathy and glaucoma. *Ophthalmic Research* 1991;23(1):12-20.
43. Allain H, Ramelet AA, Polard E, Bentué-Ferrer D. Safety of calcium dobesilate in chronic venous disease, diabetic retinopathy and haemorrhoids. *Drug Safety* 2004;27(9):649-60.

Calcium Dobesilate: a Synthetic Broad Spectrum Angioprotective Drug

V.Yu. Bogachev, B.V. Boldin, and P.Yu. Turkin

Pharmacological substances with angioprotective and capillary-protective actions are needed in complex therapy of diseases associated with microcirculation disorders. Synthetic capillary-protective drugs surpass drugs of animal and plant origin in bioavailability and speed of onset of therapeutic effect hence relatively small molecular size and almost complete solubility in water. Calcium dobesilate is a synthetic capillary-protective drug that is the most studied and widely used in clinical practice. Its main indications for use are symptoms and syndromes related to chronic venous diseases and diseases of lymphatic vessels, hemorrhoidal disease, as well as various forms of microangiopathies including diabetic microangiopathy. The present article describes pharmacokinetics, pharmacology, and clinical application of calcium dobesilate, contraindications, tolerability, and adverse side effects of its use. The results of experimental and clinical trials are presented, and the place of calcium dobesilate in modern clinical guidelines for treatment of chronic venous disease and its complications are discussed.

Key words: calcium dobesilate, microangiopathy, chronic venous disease, diabetes mellitus.

Актуальные проблемы фармакотерапии у коморбидных больных артериальной гипертонией и хронической обструктивной болезнью легких

Л.Д. Хидирова, Л.А. Шпагина, И.С. Шпагин, А.А. Василенко

Целью исследования являлась оценка антигипертензивной терапии и приверженности к ней у больных артериальной гипертонией (АГ) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В экспериментальное когортное открытое исследование было включено 118 пациентов с АГ 2-й степени и ХОБЛ категорий В и С вне обострения. Период наблюдения составил 12 мес и включал в себя этап перевода пациентов с неконтролируемой АГ ($n = 47$) со свободных комбинаций (СК) на фиксированные комбинации (ФК) антигипертензивных препаратов. В работе оценивались общеклинические данные, результаты суточного мониторирования артериального давления (АД). Исходно и по прошествии 12 мес оценивалась приверженность лечению с помощью опросника Мориски-Грина. Среди обследованных было 80 мужчин (67,8%); средний возраст обследованных составил 59 [54; 63] лет, давность АГ – в среднем 7 (5–11) лет, давность ХОБЛ – в среднем 10 (8–14) лет. У 39,2% пациентов целевые уровни АД не были достигнуты на фоне исходной антигипертензивной терапии СК препаратов. Приверженными лечению были только 24,0% пациентов, недостаточно приверженными – 28,2%, неприверженными – 48,4%. Отсутствие приверженности зависело от сложности режима лечения (64,4%), опасения появления побочных эффектов (26,2%) и их фактического появления (13,5%). На фоне 12-недельной терапии ФК антигипертензивных препаратов систолическое АД (САД) снизилось в сравнении с исходным на 32 мм рт. ст. ($p = 0,05$), диастолическое АД (ДАД) – на 17 мм рт. ст. ($p < 0,02$), пульсовое давление (ПД) – на 13 мм рт. ст. ($p = 0,02$), а через 12 мес САД снизилось на 42 мм рт. ст. ($p < 0,02$), ДАД – на 18 мм рт. ст. ($p < 0,05$), ПД – на 15 мм рт. ст. ($p = 0,003$). На фоне приема ФК антигипертензивных препаратов доля пациентов с высокой приверженностью лечению увеличилась до 67,2%, а доля пациентов с низкой приверженностью снизилась до 33,4%. Проблема приверженности терапии остается одной из самых сложных и трудно решаемых. Вероятней всего, это объясняется тем, что в приверженность терапии вносят свой вклад большое количество факторов, влияющих на разные стороны этого понятия. Одним из немаловажных аспектов в решении этой проблемы является назначение ФК препаратов.

Ключевые слова: артериальная гипертония, хроническая обструктивная болезнь легких, приверженность, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов.

Введение

В настоящее время отмечается высокая частота встречаемости пациентов с коморбидной патологией, в том числе с сердечно-сосудистыми и бронхообструктивными заболеваниями, имеющая тенденцию к дальнейшему увеличению [1–3]. Сочетание артериальной гипертонии (АГ) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) относится к наиболее часто встречающимся комбинациям кардиореспираторных заболеваний и представляет определенные сложности для практических врачей. В современной концепции ХОБЛ, разработанной экспертами

Всемирной организации здравоохранения, подчеркивается, что тяжесть течения и прогноз этого заболевания часто определяются его внелегочными проявлениями, в первую очередь сердечно-сосудистой патологией, характеризующейся наибольшей клинической и социальной значимостью [4]. По данным разных авторов, частота АГ у больных ХОБЛ колеблется в широком диапазоне – от 6,8 до 76,3%, в среднем составляя 34,3%, а ХОБЛ выявляется у каждого 4-го пациента с АГ в возрасте от 25 до 64 лет [5, 6].

Хроническую обструктивную болезнь легких и АГ сближают различные ассоциированные факторы, играющие

Людмила Даудовна Хидирова – докт. мед. наук, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины фармацевтического факультета ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России; врач-кардиолог ГБУЗ НСО "Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер".

Любовь Анатольевна Шпагина – докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации педиатрического факультета ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России; гл. врач ГБУЗ НСО "Городская клиническая больница № 2", Новосибирск.

Илья Семенович Шпагин – докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации педиатрического факультета ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России; врач-терапевт ГБУЗ НСО "Городская клиническая больница № 2", Новосибирск.

Анна Анатольевна Василенко – соискатель кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины фармацевтического факультета ФГБОУ ВО "Новосибирский государственный медицинский университет" Минздрава России; врач-терапевт ГБУЗ НСО "Городская клиническая больница № 2", Новосибирск.

Контактная информация: Хидирова Людмила Даудовна, h_ludmila73@mail.ru

важную роль в течении и прогрессировании каждого из этих заболеваний, к числу которых относится и курение [7, 8]. Для лечения сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний применяется широкий арсенал терапевтических подходов [8–12]. Однако эффективность терапии находится в тесной взаимосвязи с приверженностью к ней [9, 10]. В свою очередь, приверженность терапии зависит от большого числа факторов. Во многом они связаны с недостаточностью информации у больных о своем заболевании, с отсутствием навыков самоконтроля в сочетании с нежелательными явлениями лекарственного лечения. Лечение больных с сочетанием АГ и ХОБЛ остается серьезной проблемой, поскольку комбинация этих заболеваний приводит к значительному отягощению каждого из них, а применяемые антигипертензивные и бронхолитические препараты в ряде случаев обладают нежелательными эффектами, утяжеляющими течение коморбидной патологии [11–14].

Таким образом, ведение пациентов, страдающих АГ в сочетании с ХОБЛ, является актуальной проблемой в связи с широкой распространенностью этих заболеваний среди взрослой популяции. Комплаентность у коморбидных больных, имеющих в анамнезе АГ и ХОБЛ, а также зависимость уровня приверженности от вида терапии изучены недостаточно.

Целью исследования являлась оценка эффективности фармакотерапии и приверженности к ней у курящих больных АГ и ХОБЛ.

Материал и методы

В экспериментальное когортное открытое исследование было включено 118 пациентов с АГ 2-й степени и ХОБЛ категорий В и С вне обострения. Период наблюдения составил 12 мес и включал в себя этап перевода пациентов с неконтролируемой АГ ($n = 47$) со свободных комбинаций (СК) на фиксированные комбинации (ФК) антигипертензивных препаратов. В работе оценивались общеклинические данные, результаты суточного мониторинга артериального давления (АД); исходно и по прошествии 12 мес оценивалась приверженность лечению с помощью специализированного опросника Мориски–Грина, который валидизирован и рекомендован к широкому применению, где пациент должен самостоятельно ответить на вопросы, выбирая один из 2 вариантов ответов. Каждый ответ оценивается в 1 балл. При обработке подсчитывается суммарный балл. Приверженным терапии считается пациент, ответивший «нет» на все 4 вопроса. Для оценки социальных аспектов низкой приверженности была разработана анкета, состоящая из следующих пунктов.

1. Укажите ваше образование.
2. Употребляете ли вы алкогольные напитки? Как часто? Количество?
3. Вы соблюдаете рекомендации лечащего врача?
4. Лечение для вас дорогостоящее?

5. Существует ли сложность режима лечения? Какая?

6. Что явилось причиной самостоятельной отмены лекарств:

- хорошее самочувствие;
- назначение к применению лекарств, наносящих вред организму;
- боязнь появления побочных эффектов, описанных в инструкции;
- фактическое появление побочных эффектов;
- стоимость лекарственных препаратов.

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Гипотеза о нормальном распределении изучаемого показателя проверялась с использованием критерия Шапиро–Уилка; дескриптивные характеристики представлены в виде медианы [1-й квартиль; 3-й квартиль] для числовых данных, в виде процентов с вычислением 95% доверительного интервала (ДИ) для категориальных данных. Для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений использовался U-критерий Манна–Уитни, производился расчет смещения распределений с вычислением 95% ДИ для смещения. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0,05$, т.е. различие считалось статистически значимым при $p < 0,05$. Все статистические расчеты проводились в программе RStudio v. 0.99.879 (RStudio, Inc., США).

Результаты

Среди обследованных было 80 мужчин (67,8%); средний возраст обследованных составил 59 [54; 63] лет, давность АГ – в среднем 7 (5–11) лет, давность ХОБЛ – в среднем 10 (8–14) лет. У 39,2% пациентов целевые уровни АД не были достигнуты на фоне исходной антигипертензивной терапии СК препаратов.

На амбулаторном этапе, предшествовавшем обследованию больных в стационаре, во всех группах с наибольшей частотой назначались диуретики, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА)), β -адреноблокаторы (БАБ). Реже и с примерно одинаковой частотой назначались дигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК ДГ), антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР) и препараты центрального действия (ЦД), наиболее редко назначались недигидропиридиновые БМКК (БМКК неДГ) (рис. 1).

У обследованных выявлено повышенное систолическое АД (САД) – среднесуточные показатели 166,0 [142,5; 178,0] мм рт. ст., повышенное диастолическое АД (ДАД) – 88,8 [66; 110] мм рт. ст. (таблица).

При анализе представленных данных суточного мониторинга АД установлено повышение средних показателей САД и ДАД. Для оценки пульсового давления

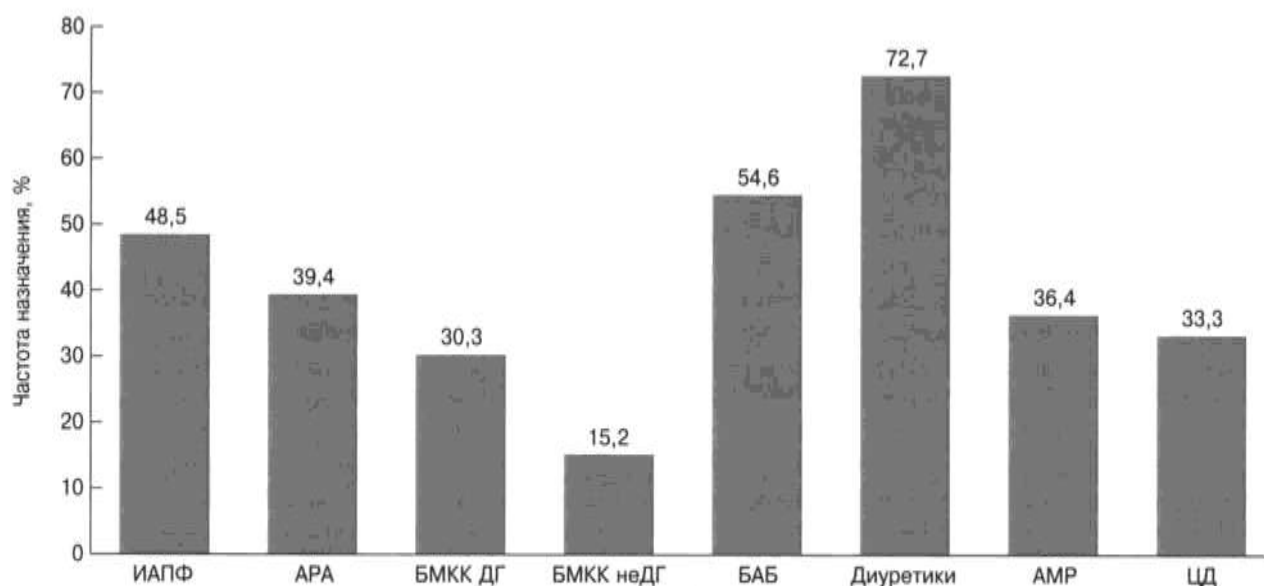


Рис. 1. Частота назначения различных антигипертензивных препаратов пациентам с АГ и ХОБЛ.

(ПД) высчитывалась разница между САД и ДАД (средний показатель 74 мм рт. ст.). При анализе циркадного индекса колебаний АД отмечалось достоверное снижение этого показателя, что свидетельствует о нарушении регуляции суточного профиля АД со снижением вариабельности АД у данной категории лиц, которое является независимым прогностическим фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии и смертности от нее [15]. Результаты проведенного опроса пациентов по специально разработанной анкете (см. выше) свидетельствовали о нерациональной антигипертензивной терапии. Так, при оценке уровня АД на фоне лечения оказалось, что у 39,0% пациентов не были достигнуты целевые значения этого показателя (рис. 2).

Коморбидные пациенты с неконтролируемой АГ ($n = 47$) были включены в дополнительный этап исследования, на котором СК антигипертензивных препаратов заменили на ФК. На фоне 12-недельной терапии ФК антигипертензивных препаратов САД снизилось в сравнении с исходным на 32 мм рт. ст. ($p = 0,05$), ДАД – на 17 мм рт. ст. ($p < 0,02$), ПД –

Данные исходного суточного мониторирования АД у пациентов с АГ и ХОБЛ ($n = 118$)

Показатель	Значение показателя
Среднесуточное САД, мм рт. ст.	$166,0 \pm 24,1$
Среднесуточное ДАД, мм рт. ст.	$88,8 \pm 22,4$
Максимальное САД, мм рт. ст.	$178,2 \pm 28,7$
Минимальное САД, мм рт. ст.	$122,8 \pm 20,2$
Максимальное ДАД, мм рт. ст.	$110,2 \pm 14,1$
Минимальное ДАД, мм рт. ст.	$66,4 \pm 6,3$
Гипертонический индекс, %	$46,4 \pm 35,3$
Циркадный индекс	$1,08 \pm 0,08$

на 13 мм рт. ст. ($p = 0,02$), а через 12 мес САД снизилось на 42 мм рт. ст. ($p < 0,02$), ДАД – на 18 мм рт. ст. ($p < 0,05$), ПД – на 15 мм рт. ст. ($p = 0,003$) (рис. 3).

Согласно результатам анализа исходной приверженности терапии по валидизированному опроснику Мориски–Грина, приверженными лечению (0 баллов) были только 24,0% из 118 опрошенных пациентов, недостаточно приверженными (1 балл) – 28,2% больных, неприверженными (2 балла и более) – 48,4%. Таким образом, приверженность терапии оказалась низкой у всей когорты обследованных. При анализе полученных анкетных данных было выявлено, что основной причиной низкой приверженности для 64,4% опрошенных оказалась сложная схема лечения и большое количество принимаемых лекарств; на опасение появления побочных эффектов указали 26,2% пациентов, а фактическое появление побочных эффектов отмечалось у 13,5% пациентов. Для 9,1% опрошенных наиболее значимой причиной была высокая стоимость лекарственных препаратов. Среди приверженных терапии отмечалось наибольшее количество лиц с высоким уровнем образования и наличием семьи, эти факторы могут быть расценены как повышающие приверженность лечению.

В связи с тем, что основной причиной низкой приверженности лечению явилась полипрагмазия, была проведена комплексная работа по переводу пациентов с СК препаратов на ФК. Предпочтение у пациентов с АГ и ХОБЛ было отдано ФК с дигидропиридиновыми антагонистами кальция, поскольку доказано, что амлодипин способствует выраженной положительной динамике по снижению систолического давления в легочной артерии, а также скоростных показателей функции легочной вентиляции [16, 17]. Продemonстрирована высокая эффективность индапамида в достижении и поддержании целевых уровней АД, нор-

мализации суточного профиля АД, снижении повышенной вариабельности и скорости утреннего подъема АД при отсутствии негативного влияния на клинические проявления ХОБЛ, вентиляционную функцию легких и уровень калия в сыворотке крови. Отмечены дополнительные плейотропные эффекты индапамида пролонгированного действия, заключающиеся в снижении активности маркеров воспаления (высокочувствительного С-реактивного белка, молекул межклеточной адгезии 1-го типа) и уровня маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелина-1, растворимого Р-селектина) [18].

Через 12 мес наблюдения на фоне терапии ФК антигипертензивных препаратов доля пациентов с высокой приверженностью лечению возросла до 67,2% ($p < 0,002$), а доля пациентов с низкой приверженностью лечению снизилась до 33,4% ($p = 0,001$) (рис. 4).

Таким образом, применение ФК антигипертензивных препаратов – БМКК ДГ в сочетании с тиазидоподобными диуретиками – является целесообразным для повышения приверженности терапии и безопасным, прежде всего в отношении прогрессирования бронхиальной обструкции и развития нежелательных явлений.

Обсуждение

По данным доступной литературы, в настоящее время частота АГ при ХОБЛ достигает 60–70% [19, 20]. Доказано, что АГ и ХОБЛ имеют общие факторы риска, такие как курение табака, возраст, избыточная масса тела и ожирение. Представленные нозологии имеют двунаправленный характер взаимодействий [21]. Так, АГ ухудшает прогноз и увеличивает частоту госпитализаций у больных ХОБЛ, а по мере возрастания степени тяжести ХОБЛ повышается распространенность АГ и сердечно-сосудистых осложнений с выраженным увеличением жесткости крупных сосудов [22]. Известно, что увеличение жесткости сосудов ассоциировано с ХОБЛ и может служить причиной развития АГ [23]. Применение некоторых групп антигипертензивных препаратов (БАБ) может приводить к развитию обострения и прогрессированию ХОБЛ [24, 25]. У курильщиков с АГ и ХОБЛ довольно часто отмечается наличие коморбидной патологии, такой как заболевания сосудов нижних конечностей, сахарный диабет, метаболический синдром (рис. 5). В связи с этим важно минимизировать политерапию и подобрать простую и в то же время эффективную схему лечения, с учетом патогенетических особенностей развития заболеваний и возможных побочных эффектов.

Наибольшее количество доказательств в лечении АГ при наличии артериальной жесткости получено для БМКК ДГ [26]. Было доказано, что они снижают центральное АД в большей степени, чем периферическое АД, увеличивают ПД, демонстрируя эффект снижения жесткости. В настоящее время подчеркивается перспективность использования препаратов из группы антагонистов кальция у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в сочетании

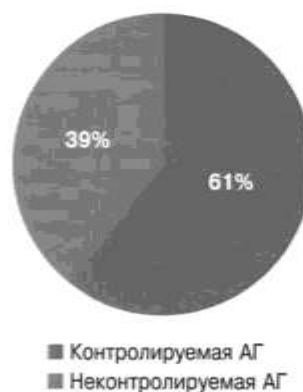


Рис. 2. Частота достижения целевых уровней АД на амбулаторном этапе лечения.

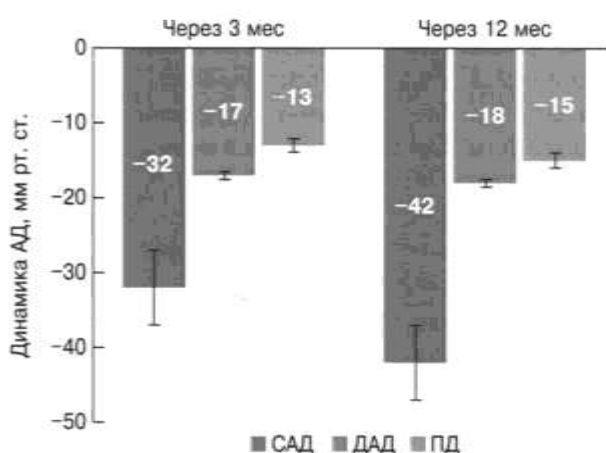


Рис. 3. Динамика показателей периферического АД на фоне приема ФК.

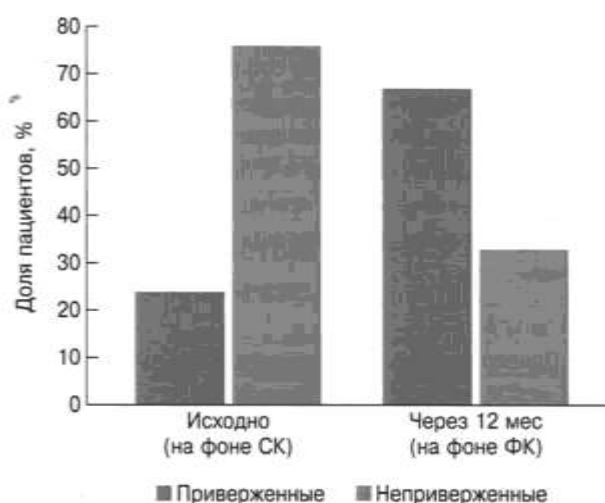


Рис. 4. Приверженность лечению на фоне терапии СК антигипертензивных препаратов и при переводе на ФК.

с ХОБЛ. У больных ишемической болезнью сердца без выраженного атеросклеротического поражения артерий действие антагонистов кальция как периферических вазодилататоров способствует улучшению показателей ге-



Рис. 5. Возможности использования различных групп антигипертензивных препаратов у курящих больных АГ. АК – антагонисты кальция, СД – сахарный диабет, МС – метаболический синдром, НК – нижние конечности.

модинамики и сократимости миокарда. Важно отметить, что при воздействии представителей этой группы препаратов бронхиальная проходимость не ухудшается. Кроме того, имеются сведения, что при применении антагонистов кальция у этой категории больных улучшаются показатели жизненной емкости легких, минутной вентиляции, а также снижается давление в легочной артерии [19]. Так, доказано, что у пациентов с АГ и ХОБЛ в анамнезе перевод на ФК с амлодипином и индапамидом сопровождался выраженной положительной динамикой как объемных (снижение систолического давления в легочной артерии), так и скоростных показателей функции легочной вентиляции [27].

При оценке влияния возраста на приверженность лечению в представленной когорте не выявлено статистически значимой разницы, что, возможно, связано с тем, что участниками являлись лица среднего возраста. В возрасте 45–60 лет человек оказывается в условиях, психологически отличающихся от прежних. В этот возрастной период поколение определяет жизнь и развитие общества в целом, выполняя самые ответственные социальные роли. В связи с высокой психологической нагрузкой пациенты этого возраста зачастую довольствуются ограниченным вниманием к состоянию своего здоровья и к приему лекарственных препаратов. Назначение ФК препаратов с качественным антигипертензивным эффектом может помочь решить эту проблему.

Выводы

1. Приверженность медикаментозной терапии у больных АГ и ХОБЛ исходно составила 24,0%, и ее отсутствие зависело от сложности режима лечения (64,4%), опасения появления побочных эффектов (26,2%) и их фактического появления (13,5%). При переводе на ФК антигипертензивных препаратов доля пациентов с высокой приверженностью лечению возросла до 67,2% ($p < 0,002$), а доля пациентов с низкой приверженностью лечению снизилась до 33,4% ($p = 0,001$).

2. Терапевтический режим с применением ФК амлодипина/тиазидоподобного диуретика у пациентов с неконтролируемой АГ 2-й степени обладал высокой антигипер-

тензивной эффективностью, позволив достичь целевых уровней АД у 82,1% пациентов на фоне 12-недельной терапии (САД ($p = 0,05$), ДАД ($p < 0,02$), ПД ($p = 0,02$)) и у 98,0% пациентов через 12 мес (САД ($p < 0,02$), ДАД ($p < 0,05$), ПД ($p = 0,003$)).

Заключение

Хроническая обструктивная болезнь легких и АГ часто развиваются одновременно, и их сосуществование связано с худшими исходами, чем при любом из этих заболеваний по отдельности. Несмотря на то что исследования, посвященные изучению научно-клинических вопросов, касающихся приверженности терапии, проводятся уже более 50 лет, в настоящее время множество из них так и не решено. Проблема приверженности терапии остается одной из самых сложных и трудно решаемых. Вероятней всего, это объясняется тем, что в приверженность терапии вносят свой вклад большое количество факторов, влияющих на разные стороны этого понятия. Одним из немаловажных аспектов в решении этой проблемы является назначение ФК препаратов.

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов: отсутствует.

Конфликт интересов: отсутствует.

Список литературы

- Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papan A, Theodoratou E, Nair H, Gasevic D, Sridhar D, Campbell H, Chan KY, Sheikh A, Rudan I; Global Health Epidemiology Reference Group (GHERG). Global and regional estimates of COPD prevalence: systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Health* 2015 Dec;5(2):020415.
- Aisanov Z, Avdeev S, Arkhipov V, Belevskiy A, Chuchalin A, Leshchenko I, Ovcharenko S, Shmelev E, Miravittles M. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2018 Jan;13:183-7.
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine* 2006 Nov;3(11):e442.
- Shpagin IS, Shabalin AV, Shpagina LA, Gerasimenko ON, Shlyakhtina NV. [Features of clinical-functional parameters of the heart, vessels and microcirculation in patients with arterial hypertension in the combination to chronic obstructive pulmonary diseases. *Bulletin of Siberian Medicine* 2010;9(6):80-6.] (In Russ.)
- Chuchalin A, Khaltaev N, Antonov N, Galkin D, Manakov L, Antonini P, Murphy M, Solodovnikov AG, Bousquet J, Pereira MH, Demko IV. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2014 Sep;12:963-74.
- Grigoryeva NY, Mayorova MV, Kuznetsov AN. [Application of long-acting β_2 -agonists in the therapy of chronic obstructive pulmonary disease in patients with concomitant ischemic heart disease. *Modern Technologies in Medicine* 2017;9(1):156-61.] (In Russ.)
- Zagidullin NS, Zagidullin SZ, Gassanov N. [Antihypertensive therapy in smokers. *Arterial Hypertension* 2009;15(4):516-23.] (In Russ.)
- Hahad O, Arnold N, Prochaska JH, Panova-Noeva M, Schulz A, Lackner KJ, Pfeiffer N, Schmidtman I, Michal M, Beutel M, Wild PS, Keaney JF Jr, Daiber A, Münzel T. Cigarette smoking is related to endothelial dysfunction of resistance, but not conduit ar-

- teries in the general population – results from the Gutenberg Health study. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2021 May;8:674622.
9. Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, Kotlyar E, Mellemkjaer S, Coleman CF, Krum H, Hayward CS. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2010 Apr;55(17):1780-7.
 10. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Translational Research* 2013 Oct;162(4):237-51.
 11. Khidirova LD, Yakhontov DA, Zenin SA, Kuropii TS. [The impact of chronic obstructive pulmonary disease and hypertension on the development and progression of atrial fibrillation. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2019;18(5):138-44.] (In Russ.)
 12. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E Jr, She D. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD study. *Annals of Epidemiology* 2006 Jan;16(1):63-70.
 13. Finkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2009;4:337-49.
 14. Takajo Y, Ikeda H, Haramaki N, Murohara T, Imaizumi T. Augmented oxidative stress of platelets in chronic smokers. Mechanisms of impaired platelet-derived nitric oxide bioactivity and augmented platelet aggregability. *Journal of the American College of Cardiology* 2001 Nov;38(5):1320-7.
 15. Mahmoodi BK, Cushman M, Anne Naess I, Allison MA, Bos WJ, Brækkan SK, Cannegieter SC, Gansevoort RT, Gona PN, Hamnerström J, Hansen JB, Heckbert S, Holst AG, Lakoski SG, Lutsey PL, Manson JE, Martin LW, Matsushita K, Meijer K, Overvad K, Prescott E, Puurunen M, Rossouw JE, Sang Y, Severinsen MT, Ten Berg J, Folsom AR, Zakai NA. Association of traditional cardiovascular risk factors with venous thromboembolism: an individual participant data meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2017 Jan;135(1):7-16.
 16. Khidirova LD, Yakhontov DA, Zenin SA, Mamedov MN. [Features of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension and extracardiac disorders. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2019;15(3):368-73.] (In Russ.)
 17. Matera MG, Calzetta L, Rinaldi B, Cazzola M. Treatment of COPD: moving beyond the lungs. *Current Opinion in Pharmacology* 2012 Jun;12(3):315-22.
 18. Kobalava ZhD, Shavarova EK, Chomova IA, Goreva LA, Karapetyan LV. [Fixed combination of amlodipine/indapamide-retard in the treatment of uncontrolled hypertension in subjects over 55 years old. *Arterial Hypertension* 2018;24(5):586-95.] (In Russ.)
 19. Mascitelli L, Pezzetta F. Inhibition of the renin-angiotensin system in patients with COPD and pulmonary hypertension response. *Chest* 2007 Mar;131(3):938-9.
 20. Lai CC, Wang YH, Wang CY, Wang HC, Yu CJ, Chen L. Comparative effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on the risk of pneumonia and severe exacerbations in patients with COPD. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2018 Mar;13:867-74.
 21. Ministry of Health of the Russian Federation; Russian Scientific Medical Society of Therapists. [National clinical recommendations. Diagnosis and treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. Moscow, 2017. 76 p.] (In Russ.)
 22. Shpagina LA, Kamneva NV, Kudelya LM, Kotova OS, Shpagin IS, Kuznetsova GV, Anikina EV, Gerasimenko DA, Saraskina LE, Surovenko TN, Ponomareva AV. [Diagnostic and prognostic markers of chronic heart failure in patients with occupational chronic obstructive pulmonary disease. *Kardiologia* 2020 Aug;60(7):44-52.] (In Russ.)
 23. Harrison MT, Short P, Williamson PA, Singanayagam A, Chalmers JD, Schembri S. Thrombocytosis is associated with increased short and long term mortality after exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a role for antiplatelet therapy? *Thorax* 2014 Jul;69(7):609-15.
 24. Pavasini R, Biscaglia S, d'Ascenzo F, Del Franco A, Contoli M, Zaraket F, Guerra F, Ferrari R, Campo G. Antiplatelet treatment reduces all-cause mortality in COPD patients: a systematic review and meta-analysis. *COPD* 2016 Aug;13(4):509-14.
 25. Janić M, Lunder M, Šabović M. Arterial stiffness and cardiovascular therapy. *BioMed Research International* 2014;2014:621437.
 26. 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 the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet* 2005 Sep;366(9489):895-906.
 27. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT investigators. 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 randomized controlled trial. *The Lancet* 2003 Apr;361(9364):1149-58.

Urgent Problems of Pharmacological Management of Comorbid Patients with Hypertension and Chronic Obstructive Pulmonary Disease

L.D. Khidirova, L.A. Shpagina, I.S. Shpagin, and A.A. Vasilenko

The aim of this study was to evaluate antihypertensive therapy and compliance in patients with hypertension (HT) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Experimental cohort open-label study included 118 patients with second degree HT and COPD of B and C groups in remission. The follow-up period was 12 months and consisted of the stage of transfer of patients with uncontrolled HT ($n = 47$) from free-dose combinations (freeDCs) to fixed-dose combinations (FDCs) of antihypertensive drugs. Clinical data and the results of 24-hour blood pressure (BP) monitoring were evaluated. The treatment compliance was assessed initially and after 12 months using Morisky-Green Questionnaire. Among subjects 80 were males (67.8%), the mean age was 59 [54, 63] years, the mean duration of HT was 7 (5–11) years, and the mean duration of COPD was 10 (8–14) years. The target BP levels were not achieved in 39.2% of patients taking the initial antihypertensive freeDC therapy. Only 24.0% of patients were compliant, 28.2% were insufficiently compliant, and 48.4% were non-compliant. The absence of compliance depended on the complexity of treatment regimen (64.4%), fear of side effects (26.2%), and the actual development of side effects (13.5%). After 12 weeks of FDC therapy with antihypertensive drugs, systolic BP (SBP) reduced by 32 mm Hg compared to the baseline level ($p = 0.05$), diastolic BP (DBP) reduced by 17 mm Hg ($p < 0.02$), pulse pressure (PP) – by 13 mm Hg ($p = 0.02$), whereas after 12 months SBP decreased by 42 mm Hg ($p < 0.02$), DBP – by 18 mm Hg ($p < 0.05$), and PP – by 15 mm Hg ($p = 0.003$). The share of patients with good compliance reached 67.2% when administering FDC of antihypertensive drugs, while the proportion of patients with poor compliance decreased to 33.4%. The problem of treatment compliance remains one of the most complicated and challenging to solve. This most likely originates from the impact of many factors to treatment compliance affecting different parts of this concept. One of the important approaches to the solution of this problem is the prescription of FDCs.

Key words: hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, compliance, fixed-dose combinations of antihypertensive drugs.

Новые возможности контроля артериального давления и снижения риска осложнений. Клинический пример пациента с артериальной гипертонией, дислипидемией и сахарным диабетом

Л.О. Минушкина

В статье представлен клинический пример применения новой лекарственной формы – политаблетки амлодипина, аторвастатина и периндоприла – у больного сахарным диабетом 2-го типа. Рассмотрены вопросы оценки риска осложнений, стратегии лечения. Обсуждается эффективность указанной комбинации лекарственных препаратов в отношении снижения артериального давления, достижения целевых уровней липидов крови и возможности по улучшению прогноза больных.

Ключевые слова: политаблетка, сахарный диабет, риск, артериальное давление, целевой уровень липидов.

В настоящее время всё большее внимание уделяется проблемам первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Развитие тяжелых сердечно-сосудистых событий в молодом возрасте остается одной из важнейших социально значимых проблем. Пациентам, перенесшим инфаркт миокарда или инсульт, требуется выполнение высокотехнологичных вмешательств, длительное проведение активной антитромботической и гиполипидемической терапии, часто они нуждаются в длительной реабилитации. Всё это обуславливает актуальность раннего начала профилактической терапии и борьбы с факторами риска осложнений. К таким факторам риска относятся прежде всего артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия и сахарный диабет. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2021 г. по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, в клинической практике должна использоваться персонализированная стратегия профилактики в зависимости от возраста пациента, наличия сопутствующей патологии, прежде всего сахарного диабета, а также на основании индивидуализированной оценки риска по обновленной шкале SCORE2 (Systematic COronary Risk Evaluation – систематическая оценка коронарного риска) [1]. Практически для всех групп больных основу профилактической стратегии составляет достижение целевых уровней артериального давления

(АД) и холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). При этом ключевую роль в достижении целей терапии играет приверженность пациентов лечению. Одним из приемов, обеспечивающих увеличение приверженности лечению и, как следствие, повышение его эффективности, является использование новых лекарственных форм препаратов – многофункциональных политаблеток (полипилл). Такие препараты, как правило, включают в себя субстанции с разным фармакодинамическим действием – антигипертензивным, гиполипидемическим, антиагрегантным. В исследовании SECURE было отмечено, что использование полипилл способствует также существенному улучшению прогноза пациентов [2].

Ниже представлено клиническое наблюдение пациента, демонстрирующее повышение эффективности терапии после назначения политаблетки.

Клиническое наблюдение

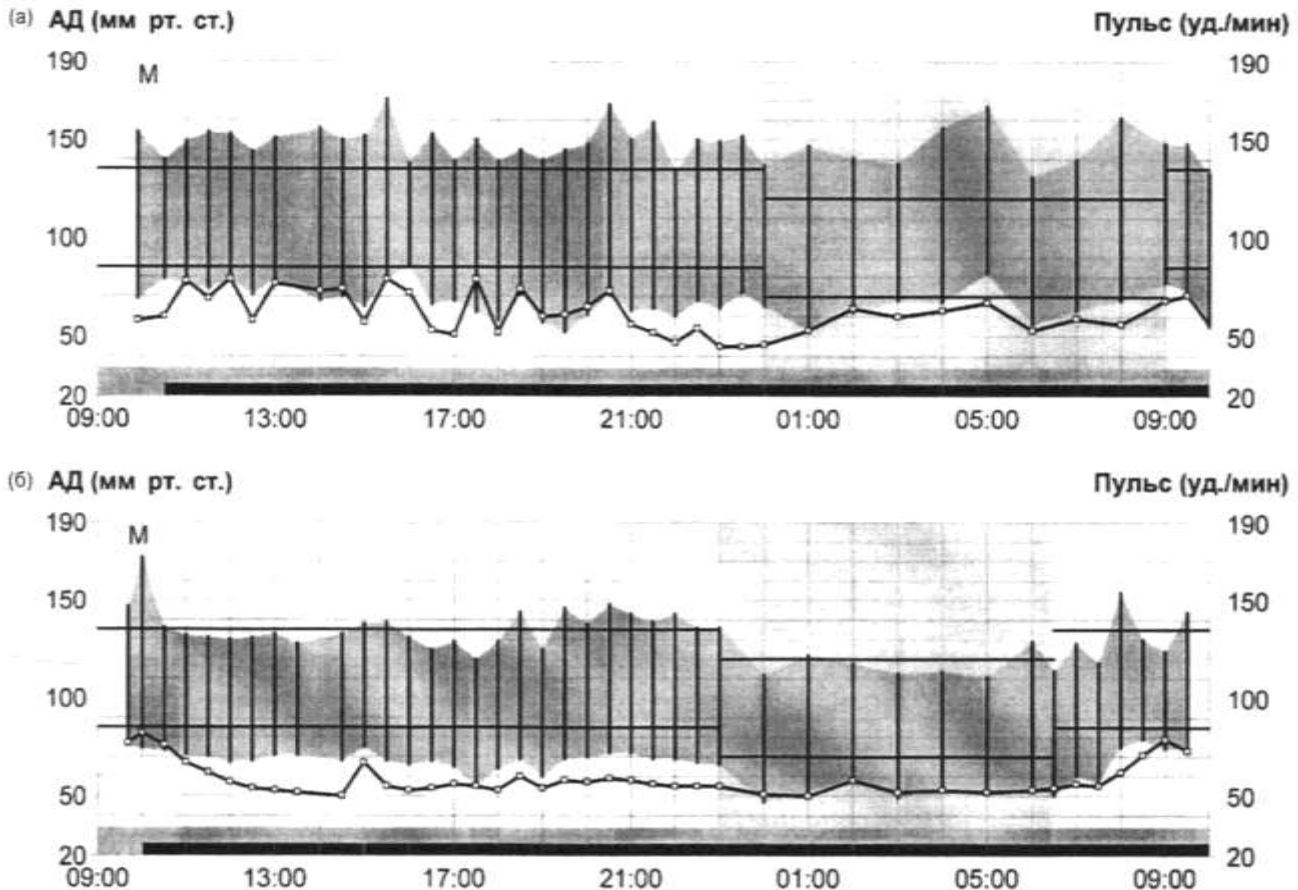
Пациент С., 49 лет, рост 192 см, масса тела 117 кг, индекс массы тела 31,74 кг/м², не курит.

Наблюдается у эндокринолога в течение 2 лет по поводу сахарного диабета 2-го типа без осложнений. Проводится терапия: глимепирид 4 мг утром до еды и 2 мг перед ужином, вилдаглиптин + метформин 50/1000 мг по 1 таблетке 2 раза в день, дапаглифлозин 10 мг/сут. Диету не соблюдает, сахароснижающие препараты принимает с пропусками, физическая активность низкая. При домашнем самоконтроле гликемия натощак 8–10 ммоль/л. Уровень гликированного гемоглобина нецелевой, 9,3%.

При осмотре эндокринологом выявлено повышение АД до 155/90 мм рт. ст. Пациент направлен на консультацию к кардиологу.

Лариса Олеговна Минушкина – докт. мед. наук, профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва.

Контактная информация: minushkina@mail.ru



Данные СМАД пациента С. от 15–16.09.2022 (а) и от 26–27.10.2022 (б).

Консультирован кардиологом 15.09.2022. Общий осмотр: состояние удовлетворительное; отеков нет; дыхание через нос свободное. Аускультативно: дыхание везикулярное, хрипов нет. Сердечно-сосудистая система: тоны звучные, ритм правильный; частота сердечных сокращений (ЧСС) 88 в 1 мин; АД слева 150/90 мм рт. ст., справа – 150/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, печень не пальпируется. Пальценосовая проба четкая, девиации языка нет.

Электрокардиография: ритм синусовый; нормальное положение электрической оси сердца; ЧСС 78 в 1 мин; электрокардиограмма в пределах нормы.

Эхокардиография: индекс массы миокарда левого желудочка 110 г/м² (норма до 115 г/м²). Глобальная сократительная функция левого желудочка сохранена. Нарушение диастолической функции левого желудочка I типа. Локальная сократимость не нарушена. Диаметр восходящего отдела аорты 3,4 см, дуги аорты – 3,0 см (норма). Умеренное уплотнение стенок аорты, фиброзного кольца и створок аортального клапана. Раскрытие створок достаточное. Аортальная регургитация не определяется. Уплотнение фиброзного кольца и створок митрального клапана.

Биохимический анализ крови: глюкоза сыворотки 8,4 ммоль/л, креатинин 104 мкмоль/л (скорость клубоч-

ковой фильтрации 71,3 мл/мин/1,73 м²), аспартатамино-трансфераза (АСТ) 29 ЕД/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) 41 ЕД/л, общий ХС 5,79 ммоль/л, ХС ЛПВП 1,1 ммоль/л, триглицериды 1,83 ммоль/л, ХС ЛПНП 8,7 ммоль/л.

Ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий: комплекс интима-медиа общих сонных артерий утолщен: справа – 1,0 мм, слева – 1,3 мм, в области каротидной бифуркации справа по задней стенке – 1,2 мм, интима уплотнена. С-образная извитость внутренней сонной артерии слева (градиент скорости кровотока 48–98 см/с). В области каротидной бифуркации справа по переднебоковой стенке лоцируется средней эхоплотности атеросклеротическая бляшка, стенозирующая просвет сосуда на 20%.

Выполнено суточное мониторирование АД (СМАД) 15–16.09.2022 (рисунок, а). Заключение: зарегистрировано стабильное повышение АД в течение суток, в дневной и ночной периоды. Регистрировалось стойкое повышение гипертонической нагрузки от незначительной до выраженной систолической АГ и незначительной диастолической АГ. Среднесуточное АД 148/77 мм рт. ст., среднедневное АД 149/79 мм рт. ст., средненочное АД 146/75 мм рт. ст. Временной гипертонический индекс (норма до 25%) 97% для систолического АД, 43% для диастолического АД. Суточ-

ный индекс 1% для систолического АД, 5% для диастолического АД. Циркадный ритм – нон-диппер (недостаточное снижение АД – 0–10%).

По результатам обследования установлен диагноз: гипертоническая болезнь I стадии, 1-й степени, риск 2 (умеренный); сахарный диабет 2-го типа.

Учитывая низкую приверженность пациента лечению, было принято решение о назначении терапии с использованием политаблетки Липертанс (Сервье) (амлодипин 5 мг, аторвастатин 10 мг, периндоприл 5 мг).

Через 1 мес: на момент осмотра кардиологом АД 130/80 мм рт. ст., ЧСС 72 в 1 мин.

Выполнено контрольное СМАД (рисунок, б) и контрольный биохимический анализ крови.

Данные СМАД от 26–27.10.2022: среднесуточное АД 132/71 мм рт. ст., среднедневное АД 138/76 мм рт. ст., средненочное АД 126/69 мм рт. ст. Временной гипертонический индекс (норма до 25%) 31% для систолического АД, 6% для диастолического АД. Суточный индекс 9% для систолического АД, 9% для диастолического АД. Циркадный ритм – нон-диппер (недостаточное снижение АД – 0–10%).

За время мониторингирования зарегистрировано АД преимущественно в рамках нормальных значений.

Биохимический анализ крови от 26.10.2022: глюкоза сыворотки крови 7,13 ммоль/л, общий ХС 4,04 ммоль/л, ХС ЛПВП 0,91 ммоль/л, ХС ЛПНП 2,28 ммоль/л, триглицериды 1,87 ммоль/л, мочевая кислота 357,0 мкмоль/л, АСТ 24,0 ЕД/л, АЛТ 26,0 ЕД/л, щелочная фосфатаза 219,0 ЕД/л, γ -глутамилтранспептидаза 27 ЕД/л.

Таким образом, прием многофункциональной политаблетки привел к значительной положительной динамике и в отношении контроля АД, и в отношении уровня липидов крови – было достигнуто снижение уровня ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л.

Обсуждение

Рассматривая приведенное наблюдение, можно отметить высокую клиническую эффективность назначенной политаблетки, представляющей собой комбинацию 2 антигипертензивных препаратов и статина. Препараты были назначены в наименьшей из возможных и имеющихся на рынке дозировок. Следует отметить, что в данном случае речь шла о пациенте с впервые выявленной АГ. Повышение АД было подтверждено данными СМАД. При этом существенных признаков поражения органов-мишеней при обследовании не было выявлено. При анализе данных СМАД обращало на себя внимание нарушение суточного ритма АД по типу нон-диппер, что может быть характерно для больных сахарным диабетом.

В настоящее время согласно российским национальным рекомендациям по ведению больных АГ такой пациент должен получать комбинированную двухкомпонентную терапию [3]. Обычный выбор на этом этапе терапии осуществ-

ляется между комбинациями, включающими в себя блокатор ренин-ангиотензиновой системы (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента или сартан) в сочетании с антагонистом кальция или с диуретиком. В некоторых руководствах, например в рекомендациях Международного общества по артериальной гипертонии, предлагается для большинства больных рассматривать стартовую комбинацию, включающую в себя антагонист кальция [4]. В основе такого подхода лежат данные исследований ASCOT-BPLA и ACCOMPLISH, в которых были продемонстрированы преимущества антагонистов кальция в отношении влияния на прогноз больных [5, 6]. Исключение могут составлять больные, имеющие сердечную недостаточность, и пациенты очень пожилого возраста. У представленного нами больного в пользу назначения комбинации, включающей антагонист кальция, может также свидетельствовать наличие каротидного нестенозирующего атеросклероза. Для антагонистов кальция показана способность задерживать прогрессирование поражения сонных артерий [7].

Определенную проблему в описанном случае представляла оценка риска осложнений. По действующим на момент оценки статуса пациента национальным рекомендациям по АГ мы должны были использовать для этого шкалу SCORE, согласно которой риск мог быть расценен как умеренный. При использовании шкалы SCORE2, разработанной Европейским обществом кардиологов уже после выхода национальных рекомендаций, риск у этого больного уже мог быть расценен как высокий. Из факторов, модифицирующих риск, у данного больного обращает на себя внимание наличие сахарного диабета и признаков поражения сонных артерий. Однако сахарный диабет дебютировал недавно (2 года назад), у пациента не было осложнений этого заболевания, что позволяло сохранить оценку риска как умеренного. Выявленные при обследовании бляшки сонных артерий являлись гемодинамически незначимыми [1, 3].

Оценка риска как умеренного диктует необходимость проведения гиполипидемической терапии с целевым уровнем ХС ЛПНП <2,6 ммоль/л. Учитывая известную невысокую приверженность пациента терапии, было решено оставить выбор на политаблетке, содержащей аторвастатин в дозе, соответствующей умеренной эффективности. Доза 10 мг оказалась достаточной для достижения целевого уровня ЛПНП.

Преимущества комбинации периндоприла, амлодипина и аторвастатина в отношении влияния на прогноз пациентов были отмечены прежде всего в исследовании ASCOT. При включении больных в исследование оценочный риск развития у них атеросклеротических осложнений составил 22,8 на 1000 пациенто-лет. На фоне лечения аторвастатином, амлодипином и периндоприлом этот риск снизился на 79% и составил 4,8 на 1000 пациенто-лет. Таким образом, данная фиксированная комбинация позволяет предотвратить 1 событие у 55 пролеченных пациентов в год [8].

Также в исследовании ASCOT-LLA был проведен отдельный анализ эффективности комбинированной антигипертензивной и липидснижающей терапии у больных сахарным диабетом. Всего в липидснижающей ветви исследования участвовали 2532 пациента с сахарным диабетом 2-го типа. Снижение риска всех сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом на фоне терапии амлодипином, аторвастатином и периндоприлом оказалось статистически значимым (относительный риск 0,77; 95% доверительный интервал 0,61–0,98; $p = 0,036$) по сравнению с группой больных, не получавших аторвастатин. Риск каждого из компонентов этой конечной точки также оказался ниже, однако снижение риска было статистически незначимым, по-видимому, из-за недостаточного количества больных [9].

Данная комбинация может быть полезна не только в лечении больных АГ, имеющих показания к назначению статинов, но и при лечении больных с уже имеющимся стабильным атеросклерозом. В дополнительном анализе исследования EUROPA при наблюдении за 1056 больными стабильной ишемической болезнью сердца, завершившими участие в этом исследовании, было выявлено, что прием периндоприла в сочетании с антагонистом кальция и липидснижающей терапией ассоциировался со снижением риска сердечно-сосудистой смертности, инфаркта миокарда и остановки сердца на 46% [10].

Среди больных сахарным диабетом достаточно много пациентов, имеющих показания к использованию многофункциональных политаблеток. В исследовании SMART, проведенном в Утрехте (Нидерланды), по данным электронных медицинских карт оценивали антигипертензивную, липидснижающую и сахароснижающую терапию у больных сахарным диабетом. Анализ был проведен за 15 лет – с 1999 по 2015 г. Было отмечено, что у пациентов, еще не имеющих сосудистых осложнений, в составе терапии часто встречалось сочетание 2 антигипертензивных препаратов – количество таких случаев возросло за период наблюдения с 20 до 60%. Количество больных, получающих статины, увеличилось еще в большей степени – с 0 до 64%. Количество больных, которые получали 2 антигипертензивных препарата и статины, возросло с 0 до 36%. При этом к концу исследования 19% больных получали политаблетки соответствующего состава. Таким образом, постепенно сокращается разрыв между реально получаемой пациентами терапией и той, которая могла бы быть оптимальной. Следует отметить, что зарегистрированные для практического применения политаблетки появились только в 2010 г. [11].

Сочетание амлодипина, аторвастатина и периндоприла в форме политаблетки достаточно хорошо изучено в отношении как непосредственно антигипертензивной, так и гиполипидемической эффективности, что важно в лечении каждого конкретного больного. В венгерском многоцентровом исследовании CORAL в течение 3 мес наблюдения

оценивали эффективность политаблетки амлодипина, аторвастатина и периндоприла по действию на уровень АД по данным офисного измерения и амбулаторного мониторингирования и на уровень липидов крови. Офисное АД снизилось со $158,5 \pm 16,7/91,7 \pm 9,4$ до $132,2 \pm 8,3/80,1 \pm 6,8$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$), среднее АД по данным СМАД – со $146,0 \pm 14,5/82,5 \pm 12,1$ до $132,1 \pm 13,2/75,6 \pm 9,9$ мм рт. ст. Уровень общего ХС крови снизился с $6,18 \pm 1,15$ до $5,16 \pm 0,88$ ммоль/л, ХС ЛПНП – с $3,41 \pm 1,01$ до $2,80 \pm 0,82$ ммоль/л, триглицеридов – с $2,26 \pm 1,17$ до $1,82 \pm 0,83$ ммоль/л ($p < 0,0001$ для всех параметров) [12]. Добавление аторвастатина к фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина может способствовать в том числе улучшению контроля АД. Это было продемонстрировано в открытом рандомизированном исследовании, включавшем 1130 больных с АГ и стабильной ишемической болезнью сердца. Исследование длилось 6 мес. В группе пациентов, получавших аторвастатин в дополнение к фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина, целевой уровень АД был достигнут в 82,5% случаев. В группе пациентов, не получавших аторвастатин, целевой уровень АД был достигнут в 78,8% случаев. Таким образом, добавление аторвастатина не ухудшало контроль АД и ожидаемо улучшало метаболические параметры [13].

В итальянском исследовании, проведенном в 3 регионах, оценивали потребность в применении фиксированной комбинации периндоприла, амлодипина и аторвастатина и приверженность такой терапии. Было отмечено, что использование 3 препаратов в виде свободной комбинации сопровождалось низкой приверженностью лечению – всего 54,5%. Переход к политаблетке существенно увеличивал приверженность терапии и повышал ее эффективность. Учитывая численность населения Италии ($n = 60\,782\,668$), было подсчитано, что число людей, нуждающихся в использовании подобного рода комбинации, составляло 69 542 на 2014 г. [14].

Заключение

Таким образом, описанное клиническое наблюдение дает представление о возможностях эффективного применения политаблетки амлодипина, аторвастатина и периндоприла в лечении АГ у пациента с сахарным диабетом. Применение этой лекарственной формы обладает доказанной эффективностью и позволяет достигать нескольких целей лечения – нормализации АД, контроля уровня липидов крови и улучшения прогноза больного. Высокая эффективность препарата может быть связана с увеличением приверженности больных лечению.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH,

- Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wanner C, Williams B; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* 2021 Sep;42(34):3227-337.
2. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, Quesada AJ, Owen R, Fernandez-Ortiz A, Sanchez PL, Marin Ortuño F, Vazquez Rodriguez JM, Domingo-Fernández A, Lozano I, Roncaglioni MC, Baviera M, Foresta A, Ojeda-Fernandez L, Colivicchi F, Di Fusco SA, Doehner W, Meyer A, Schiele F, Ecarnot F, Linhart A, Lubanda JC, Barci G, Merkely B, Ponikowski P, Kasprzak M, Fernandez Alvirra JM, Andres V, Bueno H, Collier T, Van de Werf F, Perel P, Rodriguez-Manero M, Alonso Garcia A, Proietti M, Schoos MM, Simon T, Fernandez Ferro J, Lopez N, Beghi E, Bejot Y, Vivas D, Cordero A, Ibañez B, Fuster V; SECURE Investigators. Polypill strategy in secondary cardiovascular prevention. *The New England Journal of Medicine* 2022 Sep;387(11):967-77.
 3. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Вавилова Т.В., Виллевалде С.В., Галевич А.С., Глезер М.Г., Гринева Е.Н., Гринштейн Ю.И., Драпкина О.М., Жернакова Ю.В., Звартау Н.Э., Кисляк О.А., Козилова 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. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал* 2020;25(3):3786.
 4. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, Ramirez A, Schlaich M, Stergiou GS, Tomaszewski M, Wainford RD, Williams B, Schutte AE. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension* (Dallas, Tex.: 1979) 2020 Jun;75(6):1334-57.
 5. 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 the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet* 2005 Sep;366(9489):895-906.
 6. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupta J, Gattlin M, Velazquez EJ; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *The New England Journal of Medicine* 2010 Dec;359(23):2417-28.
 7. Wang JG, Staessen JA, Li Y, Van Bortel LM, Nawrot T, Fagard R, Messerli FH, Safar M. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2006 Jul;37(7):1933-40.
 8. Sever PS, Poulter NR, Matorantonakis S, Chang CL, Dahlöf B, Wedel H; ASCOT Investigators. Coronary heart disease benefits from blood pressure and lipid-lowering. *International Journal of Cardiology* 2009 Jun;135(2):218-22.
 9. Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, Wedel H, Collins R, Beevers G, Caulfield M, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005 May;28(5):1151-7.
 10. Bertrand ME, Vlachopoulos C, Mourad JJ. Triple combination therapy for global cardiovascular risk: atorvastatin, perindopril, and amlodipine. *American Journal of Cardiovascular Drugs* 2016 Aug;16(4):241-53.
 11. Janssen VE, Visseren FL, de Boer A, Grobbee DE, Westerink J, van der Graaf Y, Lefeber M; SMART Study Group. Combined use of polypill components in patients with type 2 diabetes mellitus. *European Journal of Preventive Cardiology* 2018 Sep;25(14):1523-31.
 12. Simon A, Dézsi CA. Treatment of hypertensive and hypercholesterolaemic patients with the triple fixed combination of atorvastatin, perindopril and amlodipine: the results of the CORAL study. *Advances in Therapy* 2019 Aug;36(8):2010-20.
 13. Dézsi CA. Treatment with triple combination of atorvastatin, perindopril, and amlodipine in patients with stable coronary artery disease: a subgroup analysis from the PAPA-CAD study. *The Journal of International Medical Research* 2018 May;46(5):1902-9.
 14. Perrone V, Veronesi C, Gambera M, Nati G, Perone F, Tagliabue PF, Degli Esposti L, Volpe M. Treatment with free triple combination therapy of atorvastatin, perindopril, amlodipine in hypertensive patients: a real-world population study in Italy. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention* 2019 Oct;26(5):399-404.

New Opportunities in Management of Hypertension and Reduction of Complication Risk. A Clinical Case of Patient with Hypertension, Dyslipidemia, and Diabetes Mellitus

L.O. Minushkina

The article presents a clinical case of application of a new drug form, i.e. polypill of amlodipine, atorvastatin, and perindopril, in a patient with type 2 diabetes mellitus. The problems of complication risk assessment and treatment strategy are reviewed. The efficacy of this drug combination in reducing blood pressure, reaching the target blood lipid level, and possibilities for prognosis improvement are discussed.

Key words: polypill, diabetes mellitus, risk, hypertension, target lipid level.

7 из 10

пациентов **не достигают** целевых показателей ХС ЛНП¹⁻³



**Снижение холестерина
вносит наибольший вклад*
В СНИЖЕНИЕ
СМЕРТНОСТИ ОТ ССЗ⁴**

* По сравнению с коррекцией других факторов СС-риска в популяции взрослых людей в возрасте от 25 до 84 лет в США.

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020; 1 (38): 7–42. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002. 2. Руководство ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска (European Heart Journal. 2020 Jan 1; 41(1): 111–188. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455). 3. Де Бакер Г. и др. Управление дислипидемией у пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты исследования EUROASPIRE V в 27 странах. Atherosclerosis. 2019 Jun; 285: 135–146. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.03.014. 4. Форд Е.С., Аджани Ю.А., Крофт Д.Б., Критчлей Д.А., Лабарт Д.Р., Коттке Т.Е., Джилс В.Х., Кейпвелл С. Объяснение снижения смертности в США от ишемической болезни сердца, 1980–2000. N Engl J Med. 2007 Jun 7; 356 (23): 2388–98. DOI: 10.1056/NEJMSa053935. PMID:17554120.

Информация предназначена исключительно для работников здравоохранения. Реклама

АО «Санофи Россия»
125009, Россия, Москва, ул. Тверская, д. 22
Тел.: +7 (495) 721-14-00
www.sanofi.ru