

Медикаментозная коррекция модифицированных факторов риска как одна из ведущих стратегий ведения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

С.К. Зырянов ✉, ORCID: 0000-0002-6348-6867, e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

Е.А. Байбулатова, ORCID: 0000-0003-3013-5697, e-mail: baybulatova-ea@rudn.ru

Российский университет дружбы народов; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 10, к. 2

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смерти во всем мире. Факторы риска ССЗ в известной степени являются пусковым механизмом для последующего развития патологических состояний. Сердечно-сосудистый континуум представляет собой непрерывную цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе от воздействия факторов риска, через постепенное возникновение и прогрессирование ССЗ, до развития терминального поражения сердца и смертельного исхода. Непрерывная цепь взаимосвязанных изменений структуры и функции сразу нескольких органов и систем организма в рамках континуума предполагает наличие общих патофизиологических процессов, механизмов развития и прогрессирования органических повреждений. В основе выбора современной фармакотерапии для кардиологических пациентов лежит способность препарата оказывать влияние на все этапы сердечно-сосудистого континуума. Одной из возможностей оптимизации фармакотерапии является применение лекарственных средств с мультитаргетным (многоцелевым) действием. Приведенные результаты клинических исследований позволяют утверждать, что к препаратам, удовлетворяющим данному требованию, можно отнести иАПФ (рамиприл), бета-адреноблокаторы (метопролол), гиполипидемические средства (комбинированный препарат розувастатин/эзетимиб), аллопуринол.

Выбор ЛС для проведения фармакотерапии у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями должен основываться на наличии и выраженности всех факторов риска и сопутствующих состояний, а также учитывая индивидуальные характеристики препаратов.

Пациенты, страдающие хронической болезнью сердца, обычно нуждаются в пожизненной терапии, и поиск оптимального индивидуального лечения для каждого пациента имеет решающее значение.

Одной из возможностей оптимизации лечения является применение лекарственных средств с мультитаргетным (многоцелевым) действием.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, сердечно-сосудистый континуум, модифицированные факторы риска, первичная и вторичная профилактика, мультитаргетная терапия

Для цитирования: Зырянов С.К., Байбулатова Е.А. Медикаментозная коррекция модифицированных факторов риска как одна из ведущих стратегий ведения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Медицинский совет.* 2019;(21):22-38. doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-22-38.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Drug adjustment of modified risk factors as one of the leading strategies for managing patients with cardiovascular diseases

Sergey K. Zyryanov ✉, ORCID: 0000-0002-6348-6867, e-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com

Elena A. Baybulatova, ORCID: 0000-0003-3013-5697, e-mail: baybulatova-ea@rudn.ru

Peoples' Friendship University of Russia; 10-2, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia

Abstract

Cardiovascular diseases (CVDs) are the number 1 cause of death globally. Risk factors for CVDs may trigger the development of pathological conditions to a certain degree. The cardiovascular continuum is a continuous chain of interconnected changes in the cardiovascular system from exposure to risk factors via the gradual onset and progression of CVD to the development of terminal heart damage and death. The continuous chain of interconnected changes in the structure and function of several body organs and systems at once within the continuum suggests the presence of common pathophysiological processes, mechanisms of development and progression of organ damages. The drug's ability to affect all stages of the cardiovascular continuum defines the choice of modern pharmacotherapy for cardiological patients. Using drugs with multi-target (multi-purpose) action is one of the possibilities for optimizing pharmacotherapy.

The provided results of clinical studies show that drugs meeting this requirement include ACE inhibitors (ramipril), beta-blockers (metoprolol), lipid-lowering drugs (combination drug rosuvastatin/ezetimib), allopurinol.

The choice of drugs for pharmacotherapy of patients with cardiovascular diseases should be based on the presence and severity of all risk factors and associated conditions and taking into account the individual characteristics of the drugs. Patients with chronic heart disease usually need lifelong therapy, and search for the best individual treatment for each patient is crucial.

Using drugs with multi-target (multi-purpose) action is one of the possibilities for optimizing treatment.

Keywords: cardiovascular disease, cardiovascular continuum, modified risk factors, primary and secondary prevention, multi-target therapy

For citation: Zyryanov S.K., Baybulatova E.A. Drug adjustment of modified risk factors as one of the leading strategies for managing patients with cardiovascular diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(21):22-38. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-21-22-38.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире. По оценкам, в 2016 г. от ССЗ умерло 17,9 млн человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире. Большинство ССЗ можно предотвратить путем принятия мер в отношении модифицированных факторов риска (ФР).

Люди, страдающие ССЗ или подвергающиеся высокому риску таких заболеваний (в связи с наличием одного или нескольких факторов риска, таких как повышенное кровяное давление, диабет, дислипидемия, гиперурикемия, ожирение или уже развившееся заболевание), нуждаются в раннем выявлении и оказании помощи путем консультирования и, при необходимости, приема лекарственных средств¹.

Сердечно-сосудистый континуум представляет собой непрерывную цепь взаимосвязанных изменений в сердечно-сосудистой системе от воздействия факторов риска, через постепенное возникновение и прогрессирование ССЗ до развития терминального поражения сердца и смертельного исхода [1]. Данный процесс представлен на *рисунке 1*.

Непрерывная цепь взаимосвязанных изменений структуры и функции сразу нескольких органов и систем организма в рамках континуума предполагает наличие общих патофизиологических процессов, механизмов развития и прогрессирования органных повреждений. Данная взаимосвязь отображена на *рисунке 2*. В основном все многообразие подобных механизмов может быть сведено к генетическим, гемодинамическим и нейрогормональным факторам. Среди последних одна из центральных ролей принадлежит активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая прослеживается практически на всех этапах сердечно-сосудистого континуума (*рис. 3*) [2].

В основе выбора современной фармакотерапии для кардиологических пациентов лежат следующие требования: способность препарата оказывать влияние на все этапы сердечно-сосудистого континуума; эффективность и безопасность лекарственной терапии должны быть основаны на результатах проведенных клинических

исследований; лекарственная терапия должна быть направлена как на улучшение прогноза больного, так и на коррекцию факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ); препарат должен иметь широкий спектр показаний.

ФАКТОРЫ РИСКА

Многие люди имеют несколько ФР различной степени выраженности, которые потенцируют влияние друг друга на риск развития ССЗ и их осложнений. В этой связи рекомендуется определять ССР. Последующие профилактические мероприятия зависят от степени ССР: чем выше риск, тем активнее должны быть профилактические мероприятия.

Модифицируемые факторы, определяющие ССР [2, 4, 5]:

- артериальная гипертензия;
- уровень общего холестерина^а и холестерина ЛПНП;
- сахарный диабет^а;
- гиперурикемия;
- избыточная масса тела или ожирение;
- частота сердечных сокращений (значение в покое >80 уд/мин);
- малоподвижный образ жизни;
- курение (в настоящем или прошлом)^а;
- психологические и социально-экономические факторы и др.

В клинические рекомендации 2018 ESC/ESH по лечению артериальной гипертензии по сравнению с предыдущей версией были внесены изменения, касающиеся факторов риска, поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний. К факторам риска были добавлены гиперурикемия, ЧСС более 80 уд/мин, сахарный диабет и др.

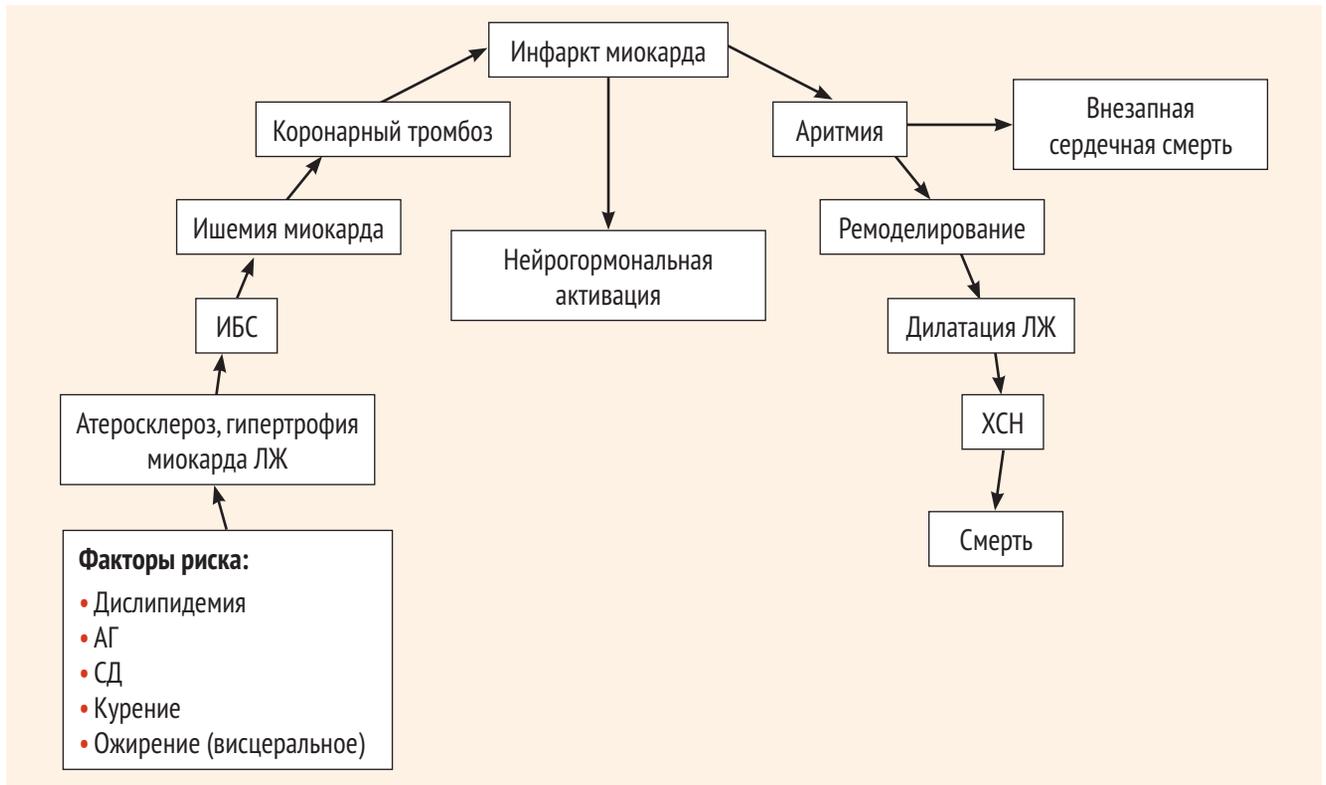
Выбор лечения для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями должен основываться на наличии и выраженности всех факторов риска и сопутствующих состояний, а также на индивидуальных характеристиках рассматриваемых препаратов.

Пациенты, страдающие хронической болезнью сердца, обычно нуждаются в пожизненной терапии, и поиск оптимального индивидуального лечения для каждого пациента имеет решающее значение.

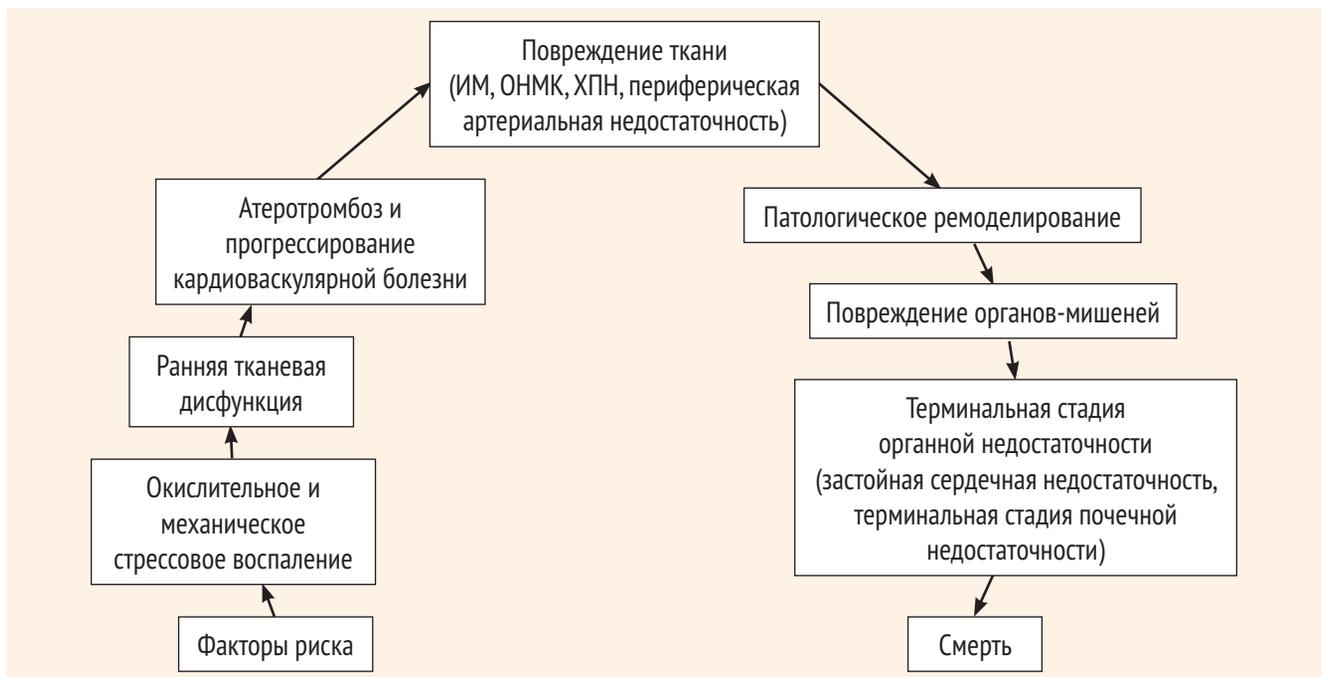
¹ [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).

^а Факторы риска, учтенные в шкале SCORE.

- **Рисунок 1.** Сердечно-сосудистый континуум [3]
- **Figure 1.** Cardiovascular continuum [3]



- **Рисунок 2.** Кардиоваскулярный и ренальный патофизиологический континуум [3]
- **Figure 2.** Cardiovascular and renal pathophysiological continuum [3]

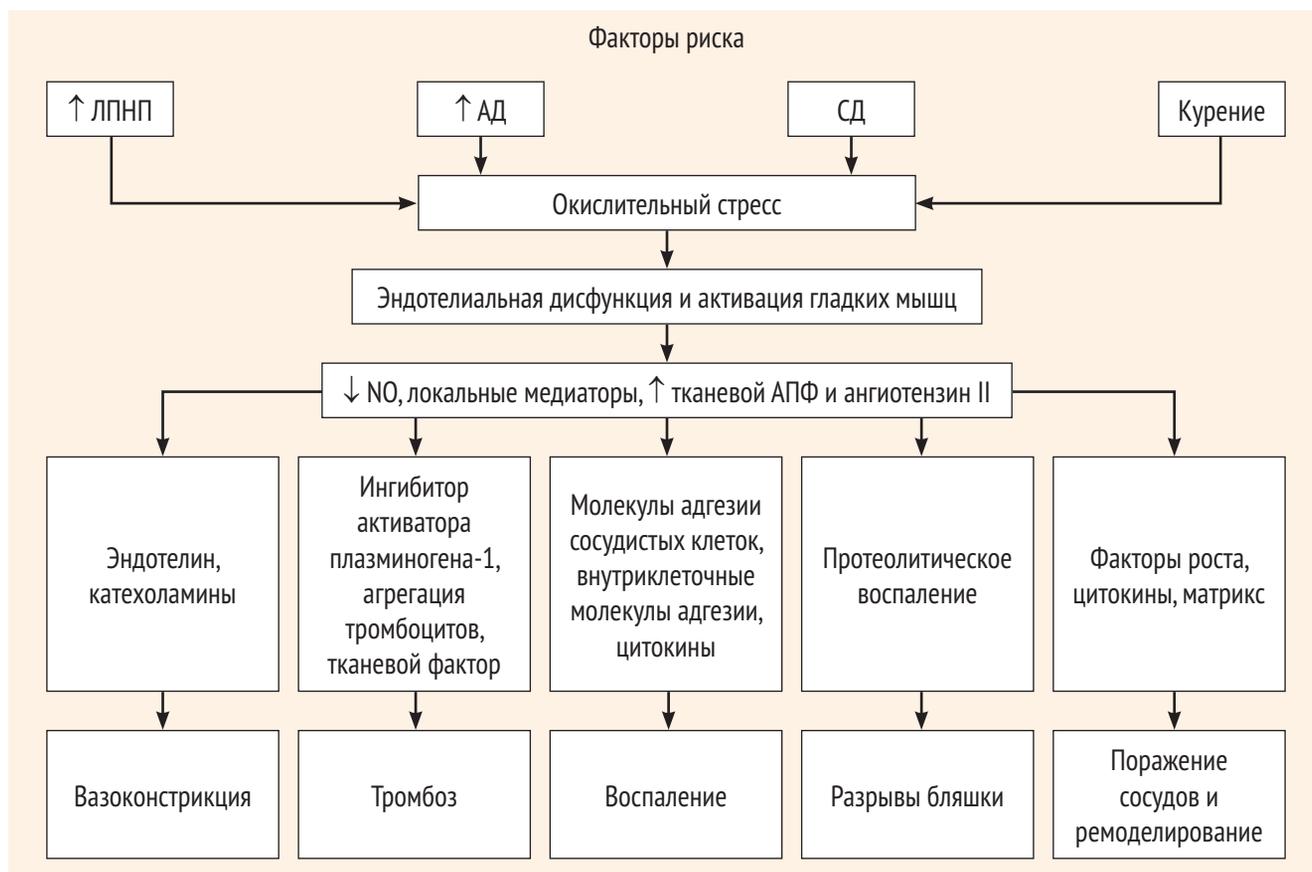


РОЛЬ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ (МЕТОПРОЛОЛА ТАРТРАТА) В ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Лекарственные средства, блокирующие β -адренорецепторы, десятилетиями использовались для лечения

сердечно-сосудистых заболеваний. Благодаря разработке стратегий первичной профилактики и раннего выявления заболеваний, а также появлению новых эффективных терапевтических средств показатели выживаемости и ожидаемой продолжительности жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями значительно увеличились [6].

- **Рисунок 3.** Интегративная модель тканевого ангиотензина и сосудистой патологии [3]
 ● **Figure 3.** Integrative model of tissue angiotensin and vascular pathology [3]



Согласно современным российским клиническим рекомендациям, бета-адреноблокаторы являются препаратами выбора при лечении многих ССЗ.

Благодаря антиангинальному и антиишемическому эффектам они являются основой терапии хронических (профилактика приступов стенокардии) и острых (острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия) форм ИБС. Эти эффекты дают основание использовать бета-адреноблокаторы во вторичной профилактике ИБС после перенесенного инфаркта миокарда и хирургической реваскуляризации миокарда.

Благодаря антигипертензивному действию бета-адреноблокаторы являются препаратами выбора у больных с артериальной гипертензией (в монотерапии или в сочетании с другими антигипертензивными препаратами).

По данным рандомизированных клинических исследований и метаанализов у больных артериальной гипертензией бета-адреноблокаторы по сравнению с плацебо показали существенное уменьшение риска инсультов, сердечной недостаточности и основных сердечно-сосудистых состояний.

Бета-адреноблокаторы обладают антиаритмическим действием, поэтому они являются одной из основных групп препаратов, которая используется для лечения нарушений ритма сердца (наджелудочковая тахикардия, желудочковая экстрасистолия).

Учитывая наличие убедительных данных о положительном влиянии бета-адреноблокаторов на прогноз больных с ХСН, этот класс препаратов в настоящее время является одним из основных в лечении больных, имеющих проявления ХСН.

В настоящее время одним из наиболее изученных и имеющих доказательную базу препаратов из группы бета-адреноблокаторов является метопролол.

Метопролол снижает смертность и частоту сердечно-сосудистых осложнений у больных, страдающих артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью, инфарктом миокарда. По способности снижать риск внезапной сердечной смерти у больных, перенесших инфаркт миокарда, метопролол превосходит все другие изучавшиеся бета-адреноблокаторы.

Результаты, полученные в исследованиях MAPHY, GMT, SMT, MIAMI, MDC, доказывают эффективность метопролола по снижению уровня смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском (табл. 1).

Артериальная гипертензия

Бета-адреноблокаторы – это один из основных классов антигипертензивных препаратов. Бета-блокаторы могут быть использованы как при монотерапии, так и в комбинации на любом этапе лечения артериальной гипертензии.

Предпочтительными ситуациями для их назначения являются ИБС, перенесенный инфаркт миокарда, хрони-

● **Таблица 1.** Характеристика метопролола (<https://grls.rosminzdrav.ru>)

● **Table 1.** Metoprolol characteristics

Название препарата	Показания (ССЗ)	Суточная доза (мг/сут)	T _{1/2} , ч	Путь экскреции	β ₁ -селективность	ВСА	A1-адрено-блокирующая активность	Мембрано-стабилизирующее действие	Вазодилатирующий эффект
Метопролол	АГ, СН, стенокардия напряжения, перенесенный ИМ, тахикардия	50–200	3–7,5	Преимущественно почечный	+	–	–	+	–

ческая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, фибрилляция предсердий, аневризма аорты, контроль ЧСС, а также лечение артериальной гипертензии у женщин детородного возраста или планирующих беременность.

По данным РКИ и метаанализов у больных артериальной гипертензией бета-адреноблокаторы по сравнению с плацебо показали существенное уменьшение риска инсультов, СН и основных ССС [4, 7].

В исследовании MAPHY было показано, что терапия метопрололом у больных с артериальной гипертензией коронарных осложнений по сравнению с диуретиком [8].

В открытом неконтролируемом многоцентровом исследовании ЭРА, в которое были включены 603 пациента (256 мужчин и 347 женщин; средний возраст 60,1 лет), изучались эффективность, безопасность и влияние на качество жизни метопролола тартрата с контролируемым высвобождением (МТКВ) у больных артериальной гипертензией (АГ) 1–3 степени. У 67 больных АГ сочеталась с сахарным диабетом (СД). Длительность наблюдения составила 2 мес. Каждому пациенту назначали монотерапию МТКВ в дозе 50–100 мг/сут. К концу наблюдения систолическое АД и диастолическое АД снизились на 36 и 17 мм рт. ст. соответственно ($p < 0,001$ в обоих случаях). К концу лечения целевого систолического АД (< 140 мм рт. ст.) достигли 72,9% ($p < 0,01$) больных, а диастолического АД (< 90 мм рт. ст.) – 78,2% ($p < 0,01$) больных. Среди пациентов с АГ и СД целевого систолического (< 130 мм рт. ст.) и диастолического АД (< 80 мм рт. ст.) достигли, соответственно, 27,3 и 28,8% больных ($p < 0,01$ в обоих случаях). Побочные эффекты выявлены у 3,2% больных, 87% больных оценили переносимость терапии как «хорошую». Лечение МТКВ сопровождалось повышением качества жизни с 55,7 до 75,4 баллов ($p < 0,001$) к концу лечения.

Результаты исследования показывают высокую эффективность и безопасность метопролола тартрата в форме с контролируемым высвобождением в лечении больных АГ, в том числе в сочетании с СД [9].

Использование блокаторов β-адренорецепторов при заболеваниях периферических артерий является спорным из-за их влияния на тонус сосудов. Бета-адреноблокатор небиволол обладает вазодилатирующим эффектом вследствие стимуляции эндотелийзависимого высвобождения NO. Данное свойство может быть полезным при заболеваниях периферических артерий. Целью исследования было оценить эффективность и переноси-

мость небиволола по сравнению с метопрололом у этих пациентов. В общей сложности 128 пациентов с перемежающейся хромотой и эссенциальной гипертензией были включены в исследование. Пациенты получали 5 мг небиволола ($N = 65$) или 95 мг метопролола ($N = 63$) один раз в день. Конечными точками были изменения лодыжечно-плечевого индекса, исходной и абсолютной дистанции безболевого ходьбы, эндотелиальной функции, оцениваемой по поток-опосредованной дилатации плечевой артерии, АД и качества жизни при помощи опросника перемежающейся хромоты. Анализ конечной точки был проведен у 109 пациентов (85,2%). После 48-недельного периода терапии лодыжечно-плечевого индекса и абсолютная дистанция безболевого ходьбы значительно улучшились в обеих группах пациентов ($p < 0,05$ для обеих), без различий между группами терапии. Значительное увеличение начальной дистанции безболевого ходьбы было выявлено в группе небиволола. Скорректированное среднее изменение начальной дистанции безболевого ходьбы составило 33,9% после небиволола ($p = 0,003$) и 16,6% после терапии метопрололом ($p = 0,12$). На качество жизни не влияло ни то, ни другое лечение. В группах пациентов, получавших небиволол или метопролол, не было значимых изменений в поток-опосредованной дилатации ($p = 0,16$). Оба препарата одинаково эффективно снижали артериальное давление.

Терапия бета-адреноблокаторами хорошо переносилась пациентами с перемежающейся хромотой и артериальной гипертензией в течение периода лечения около 1 года. В прямом сравнении не было значимой разницы между небивололом и метопрололом [10].

ПРИМЕНЕНИЕ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Сердечная недостаточность (СН) тесно связана с артериальной гипертензией: в 75% случаев сердечной недостаточности ее развитию предшествует повышение артериального давления [11]. Бета-адреноблокаторы снижают частоту сердечных сокращений и артериальное давление, оказывают антиаритмическое и антиишемическое действие [12]. Помимо прямой блокировки симпатической активности в сердце, они также ингибируют образование ренина в юктагломерулярном аппарате почек [12]. У пациентов с сердечной недостаточностью действие бета-адреноблокаторов против вредного воздействия повышенной адренергической активности (в результате

дисфункции миокарда) способствует улучшению структуры и функции желудочков [12]. Было показано, что длительное применение бета-адреноблокаторов у пациентов с СН значительно улучшает гемодинамические показатели; блокада β -адренорецепторов приводит к увеличению индекса ударного объема левого желудочка и фракции выброса левого желудочка (ФВ), снижению сердечного индекса и снижению давления в легочной артерии и давления заклинивания [13].

Использование бета-адреноблокаторов вместе с ингибиторами АПФ рекомендовано Европейским обществом кардиологов (ESC) и Американской кардиологической ассоциацией (AHA) для всех пациентов с систолической сердечной недостаточностью с пониженной ФВ для предотвращения симптоматической сердечной недостаточности, положительного влияния на процессы ремоделирования миокарда левого желудочка и снижения риска госпитализации и преждевременной смерти (уровень доказательности IA). Лечение следует начинать как можно скорее после постановки диагноза.

При наличии сопутствующей фибрилляции предсердий (ФП), бета-адреноблокаторы должны быть терапией первой линии для контроля частоты сокращений желудочков (уровень доказательности IA). У всех пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) или острый коронарный синдром (ОКС), со сниженной ФВ следует использовать бета-адреноблокатор для снижения смертности (уровень доказательности IB) [14, 15]. Согласно руководству ESC по заболеванию периферических артерий, бета-адреноблокаторы не противопоказаны пациентам с заболеванием артерий нижних конечностей, что должно учитываться при наличии сопутствующей сердечной недостаточности (уровень доказательности IIa B) [16].

Сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса

Рекомендации по применению бета-адреноблокаторов при СН со сниженной ФВ в основном базируются на результатах крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, посвященных исследованию биспролола (CIBIS-II), карведилола (COPERNICUS), метопролола (MERIT-HF) и небиволола (SENIORS) [14, 15]. Эти исследования показали, что исследуемые бета-адреноблокаторы эффективно снижают риск смертности и госпитализации (табл. 2).

Эти результаты подтвердили данные ранее проведенных рандомизированных исследований, метаанализ которых показал, что снижение риска смертности составило более 30% с использованием бета-адреноблокаторов [12].

Системный метаанализ данных 21 рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) также подтвердил примерно такое же снижение риска смертности от всех причин. Бета-адреноблокаторы значительно снижали смертность от ССЗ, а также от внезапных смертей. Прямое сравнение отдельных бета-адреноблокаторов не показало существенных различий в оцененных результатах, что свидетельствует о сильном класс-эффекте [13].

Могут быть индивидуальные отличия между различными бета-адреноблокаторами в отношении клинических исходов при сердечной недостаточности со сниженной ФВ, как это было показано в некоторых сравнительных исследованиях [17].

Продолжение предыдущей терапии бета-адреноблокаторами после выписки представляется полезным после острой декомпенсированной сердечной недостаточности: использование бета-адреноблокаторов как до поступления, так и после выписки было связано с более низкой смертностью на 31-й и 180-й день наблюдения у пациентов с острой декомпенсацией, получавших бета-адреноблокаторы, чем у тех, кто не получал терапию бета-адреноблокаторами ($p < 0,0001$) [18].

Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

Руководства ESC и AHA в первую очередь рекомендуют использовать β -адреноблокаторы для контроля частоты сокращений желудочков при СН с сохраненной ФВ [14, 15].

Метаанализы обсервационных исследований с периодами наблюдения, в основном от 1 до 5 лет, показали связь между приемом бета-адреноблокаторов и значительным (9–19%) снижением относительного риска (ОР) смертности от всех причин у пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной ФВ. Однако частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности не изменилась [19, 20].

Анализируя полученные результаты, можно предположить наличие протективного эффекта от использования бета-адреноблокаторов в этой популяции пациентов.

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИИ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ

Большинство смертей, ассоциированных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, связано с ишемической болезнью сердца (ИБС). В последние несколько десятилетий наблюдалось снижение показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и параллельное уве-

● **Таблица 2.** Результаты клинического исследования MERIT-HF у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса [12]

● **Table 2.** Results of MERIT-HF clinical trial in patients with heart failure and reduced ejection fraction [12]

Клиническое исследование	Бета-адреноблокатор	№	Средняя продолжительность	ФВ, %	Первичная конечная точка	Основные результаты
MERIT-HF	Метопролол	3991	1 год	≤40	Комбинированная общая смертность или госпитализация по всем причинам	Снижение риска на 19% ($p < 0,001$)

личение показателей распространенности, в основном из-за увеличения параметров выживаемости и продолжительности жизни этих пациентов [12].

Антиангинальное действие бета-адреноблокаторов основано, главным образом, на их отрицательных инотропных и хронотропных свойствах. Снижение сердечного ритма уменьшает потребность кислорода в миокарде. Увеличивая время диастолического наполнения и повышая сосудистое сопротивление в ишемизированных областях, бета-адреноблокаторы увеличивают коронарную перфузию ишемизированных областей и улучшают сократительную способность жизнеспособных, но гибернирующих областей миокарда. Профилактика стресса в стенке миокарда может также способствовать предотвращению разрыва миокарда [21].

У пациентов со стенокардией бета-адреноблокаторы остаются стандартом лечения для облегчения симптомов и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий. В клинических рекомендациях АНА и ESC бета-адреноблокаторы являются терапией первой линии в лечении стабильной ИБС для контроля частоты сердечных сокращений и симптомов (уровень доказательности IA) и у пациентов с артериальной гипертензией с хронической стабильной стенокардией и инфарктом миокарда в анамнезе (уровень доказательства IA). Терапия бета-адреноблокаторами также должна быть рассмотрена у бессимптомных пациентов с большими областями ишемии (уровень доказательности IIa C) и при микрососудистой стенокардии для улучшения симптомов стенокардии, связанных с усилием (уровень доказательности IB) [21, 22].

Согласно руководству ESC по заболеваниям периферических артерий, бета-адреноблокаторы не противопоказаны пациентам с заболеванием артерий нижних конечностей и могут рассматриваться в качестве терапии выбора у пациентов с ИБС (уровень доказательности IIa B) [16]. Наиболее часто используемыми препаратами для лечения ИБС являются кардиоселективные β_1 -адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности [21].

Стабильная стенокардия

Было показано, что использование бета-адреноблокаторов у пациентов с ИБС значительно улучшает параметры переносимости физической нагрузки, такие как время начала депрессии сегмента ST и стенокардии, общее время физической нагрузки и общую нагрузку. Они также могут уменьшать симптоматические и бессимптомные эпизоды ишемии во время повседневной деятельности [12]. У пациентов со стабильной стенокардией без предшествующего инфаркта миокарда бета-адреноблокаторы в основном используются для облегчения симптомов стенокардии и уменьшения ишемической нагрузки. В РКИ отсутствуют доказательства в пользу снижения смертности при применении бета-адреноблокаторов у пациентов со стабильной стенокардией без инфаркта миокарда в анамнезе [23, 24].

Недавний метаанализ исследований по изучению бета-адреноблокаторов у пациентов со стабильной сте-

нокардией не обнаружил значительного влияния данной группы препаратов на смертность в целом, но предположил тенденцию к улучшению показателей выживаемости при использовании кардиоселективных β_1 -адреноблокаторов [25].

Инфаркт миокарда

В ранних крупных плацебо-контролируемых РКИ (включая ВНАТ, исследование Норвежской многоцентровой исследовательской группы и исследование в Гетеборге) назначение бета-адреноблокаторов у пациентов после недавно перенесенного инфаркта миокарда снижало общую смертность на 25–35% [12]. В гетеборгском исследовании были сопоставлены результаты применения метопролола (внутривенно, а затем внутрь 200 мг/сут) и плацебо у 1395 больных с ОИМ. В течение первых 3 месяцев общая смертность в основной группе снизилась на 36% ($p < 0,03$). Кроме того, выявлено достоверное снижение частоты фатального и нефатального ИМ (на 35%) и эпизодов фибрилляции желудочков. Установлено, что метопролол был эффективен у пациентов высокого риска и на 50% снижал летальность у больных после ИМ [12].

Исследование MIAMI показало, что метопролол в дозе 200 мг в сутки снижает смертность с ОИМ и высоким риском осложнений на 29% [12].

G. Olsson и соавт. провели метаанализ 5 рандомизированных исследований, в которых изучалась эффективность метопролола тартрата во вторичной профилактике у 5474 больных ИМ. Длительность наблюдения составляла от 3 месяцев до 3 лет. При лечении метопрололом тартратом по сравнению с плацебо авторы выявили достоверное снижение смертности (78,3 и 97,0 случаев на 1000 человеко-лет соответственно; $p = 0,036$), причем этот эффект не зависел от пола больного. Также было выявлено снижение частоты внезапной смерти ($p = 0,002$) [12].

Метаанализ результатов 22 долгосрочных РКИ подтвердил благоприятное влияние бета-адреноблокаторов на выживаемость пациентов с инфарктом миокарда и относительным снижением смертности на 23% [12].

По-видимому, бета-адреноблокаторы оказывают протективное действие при рецидиве ишемических событий. Анализ данных, полученных при проведении исследования CHARISMA, выявил более низкий риск повторного инфаркта (HR 0,62; $p = 0,049$) у пациентов с ИМ и предшествующей инфаркту терапией бета-адреноблокаторами [23].

Раннее внутривенное введение бета-адреноблокаторов может дополнительно защитить от повторных ишемических событий. Раннее назначение метопролола по сравнению с отсроченным приемом препарата было связано со снижением частоты повторного инфаркта (2,7% против 5,1%; $p = 0,02$) и рецидивирующих ишемических событий (18,8% против 24,1%; $p < 0,02$), хотя это не улучшало функцию желудочков или уровень смертности [12].

Исследование COMMIT, посвященное ранней внутривенной и последующей пероральной терапии метопрололом у 45852 пациентов с инфарктом миокарда, показало, что раннее применение бета-адреноблокатора сни-

жает риск повторного инфаркта [ОШ 0,82; $p = 0,001$] и фибрилляции желудочков (ОШ 0,83; $p = 0,001$) [12].

Метаанализ 16 РКИ с ранним внутривенным введением бета-адреноблокатора также подтвердил значительное снижение риска повторного инфаркта миокарда (ОР 0,73; $p = 0,004$) [13].

Ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность

Блокаторы β -адренорецепторов оказывают значительное благоприятное воздействие на пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной ФВ после острого ИМ [26]. Исследователи MUSTT также сообщили об аналогичном снижении 5-летнего риска смертности при использовании β -блокаторов у пациентов с ИБС и сниженной ФВ (HR 0,63–0,72, $p < 0,0001$) [12].

Пациенты с сердечной недостаточностью и сохраненной ФВ после инфаркта миокарда также могут получить пользу от пероральных β -адреноблокаторов. Недавний метаанализ семи наблюдательных исследований выявил снижение смертности от всех причин (HR 0,79, 95% ДИ 0,65–0,97) у пациентов, получающих пероральную терапию бета-адреноблокаторами после ИМ, которым проводилось чрескожное коронарное вмешательство [27].

Контроль частоты сердечных сокращений (ФП и синусовый ритм)

Достоверные данные, полученные в исследовании AFFIRM, подтвердили, что бета-адреноблокаторы являются наиболее эффективными лекарственными средствами для контроля частоты сокращений у пациентов с ФП ($p < 0,0001$), при этом общий контроль ЧСС достигался у 70% пациентов, получавших бета-адреноблокатор, по сравнению с антагонистами кальция или дигоксином. Контроль частоты сердечных сокращений считался достигнутым, когда средняя частота в покое составляла ≤ 80 ударов в минуту и оставалась ≤ 100 ударов в минуту в течение 24 ч мониторинга либо не достигала 110 ударов в минуту после 6-минутной ходьбы [12].

Неинвазивное исследование пациентов с ФП показало, что риск смерти был ниже для пациентов, получавших пульс-урежающую терапию бета-адреноблокаторами (HR 0,76; 95% ДИ 0,74–0,78), по сравнению с контрольной группой, которая не получала терапии для контроля ЧСС [28].

В исследовании AF-CHF использование бета-адреноблокаторов также было связано со значительно более низкой смертностью от всех причин у пациентов с сердечной недостаточностью и ФП (ОР 0,72, $p = 0,018$), хотя никакого влияния на частоту госпитализаций не наблюдалось [29].

По данным исследования Шведского регистра сердечной недостаточности, применение бета-адреноблокаторов у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной ФВ было связано с уменьшением общей смертности у пациентов с или без ФП. Более высокая частота сердечных сокращений в покое была связана с повышенной смертностью у пациентов с синусовым ритмом, а также с ФП, когда частота сердечных сокращений превышала 100 ударов в минуту [30].

Метаанализ результатов десяти РКИ по изучению применения бета-адреноблокаторов в совместной группе пациентов с сердечной недостаточностью показал сходные результаты со значительным снижением смертности от всех причин у пациентов с синусовым ритмом (HR 0,73, 95% ДИ 0,67–0,80, $p < 0,001$), но не у пациентов с ФП [31].

Предотвращение рецидивирующей фибрилляции предсердий

Другая цель использования бета-адреноблокаторов – это предотвращение рецидивов ФП. После 6 месяцев наблюдения было показано, что применение метопролола значительно снижает риск рецидива ФП по сравнению с плацебо у пациентов с персистирующей ФП после кардиоверсии. У тех, кто имел рецидив, частота сердечных сокращений была значительно ниже в группе метопролола [12].

При анализе данных клинического исследования MERIT-HF было выявлено, что использование бета-адреноблокаторов у пациентов с сердечной недостаточностью значительно снижало риск возникновения новой ФП по сравнению с плацебо (ОР 0,53; $p = 0,0005$) [12].

Метаанализ семи исследований по изучению сердечной недостаточности также выявил, что бета-адреноблокаторы значительно снижают частоту возникновения ФП, при этом снижение ОР составляет 27% ($p < 0,001$) [12].

Что касается выживаемости, данные исследования COMET показали, что вновь возникшая ФП является независимым предиктором долгосрочной смертности от всех причин у пациентов с сердечной недостаточностью [12].

У пациентов после инфаркта миокарда с дисфункцией левого желудочка применение бета-адреноблокаторов существенно снижало частоту возникновения фибрилляции или трепетания предсердий (HR 0,41; $p = 0,0003$); соответствующий риск развития желудочковой тахикардии был еще ниже (HR 0,24; $p < 0,0001$) [12].

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Сахарный диабет (СД) и ожирение тесно коррелируют с сердечно-сосудистыми заболеваниями и связаны с повышенным риском развития основных сердечно-сосудистых событий, включая ИБС, инсульт и сердечную недостаточность. Риск еще более усугубляется у пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией. Как метаболический синдром, так и СД связаны с высокой активностью адренергической системы, что приводит к повреждению миокарда и сосудов. Следовательно, риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и ишемической болезни сердца в два-четыре раза выше у пациентов с СД, чем у пациентов без СД [12].

Несмотря на подтверждающие факты и рекомендации, врачи все еще неохотно назначают бета-адреноблокаторы пациентам с СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно пациентам с наиболее тяжелым течением заболевания, пациентам с высоким риском, которые могут извлечь наибольшую пользу из соответствующей терапии [12].

Были высказаны опасения по поводу использования β -адреноблокаторов в диабетической популяции или у лиц с повышенным риском развития СД из-за возможного ухудшения метаболического влияния некоторых из этих агентов. Кроме того, предполагалось, что риск длительной гипогликемии будет выше при неселективной β -адреноблокаде у пациентов, использующих инсулин или препараты сульфонилмочевины. Тем не менее не было выявлено существенных различий в риске развития гипогликемии на фоне приема бета-адреноблокаторов в когорте из 13559 пожилых пациентов с СД по сравнению с пациентами, не принимавшими блокаторы адренорецепторов. Была зарегистрирована только незначительная тенденция в пользу кардиоселективных препаратов по сравнению с неселективными бета-адреноблокаторами [12].

Метаболические изменения, связанные с приемом бета-адреноблокаторов, могут включать повышение уровня глюкозы в крови и уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}); снижение чувствительности к инсулину и изменения уровней триглицеридов и липопротеинов, по-видимому, связаны с блокадой β_2 - и β_3 -адренорецепторов [32]. Следовательно, в то время как неселективные препараты могут вызывать ухудшение метаболических параметров, эти нарушения наблюдаются в гораздо меньшей степени при применении β_1 -кардиоселективных средств [12].

В соответствии с рекомендациями ESH/ESC, все классы антигипертензивных препаратов рекомендуются и могут использоваться у пациентов с артериальной гипертензией и СД (уровень доказательности IA). Среди них для лечения пациентов с метаболическим синдромом следует рассмотреть антигипертензивные средства, которые потенциально улучшают или по крайней мере не ухудшают чувствительность тканей к инсулину (доказательность уровня IIa C) [33].

При СД с систолической сердечной недостаточностью бета-адреноблокаторы рекомендуются для снижения смертности и госпитализации в соответствии с совместными рекомендациями ESC/EASD (уровень доказательности IA). Назначение бета-адреноблокаторов следует рассматривать у пациентов с СД и ОКС для снижения смертности и заболеваемости (доказательства уровня IIa B). Бета-адреноблокаторы также рекомендуются пациентам как с сердечной недостаточностью, так и после перенесенного острого инфаркта миокарда с целью предотвращения внезапной сердечной смерти у пациентов с СД (уровень доказательности IA) [34].

Сахарный диабет и гипертония

Хотя использование β -адреноблокаторов было связано с повышенным риском развития СД 2-го типа, влияние неблагоприятных метаболических эффектов, по-видимому, намного меньше у пациентов с установленным СД, получающих адекватную терапию, по сравнению с преимуществами контроля артериального давления у пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией [34].

Жесткий контроль артериального давления может быть более важным фактором, чем гликемический контроль, для защиты этих пациентов от макрососудистых и микрососудистых осложнений, а также, возможно, значительно повышающих их выживаемость [12].

Сахарный диабет и сердечная недостаточность

Метаанализы основных исследований по изучению сердечной недостаточности (Австралийско-Новозеландская совместная исследовательская группа по сердечной недостаточности, BEST, CAPRICORN, CIBIS-II, COPERNICUS, MERIT-HF, MOCHA, PRECISE и др.) показывают аналогичное и значительное преимущество по выживанию (бета-адреноблокаторы сравнивали с плацебо в диабетической и недиабетической популяциях (в диапазоне от 16 до 28% и от 28 до 37% соответственно), 95% ДИ. Относительное снижение смертности показывает менее благоприятную тенденцию для пациентов с диабетом по сравнению с пациентами без диабета. Однако так как абсолютный риск смертности значительно выше у пациентов с СД, то снижение абсолютной смертности должно быть равно или даже больше в популяции людей с СД [12].

Подгрупповые анализы отдельных крупных исследований сердечной недостаточности также показывают аналогичное снижение госпитализаций и улучшение симптомов у пациентов с СД и без него [12].

Сахарный диабет и инфаркт миокарда

Было показано, что у пациентов с ИМ и СД бета-адреноблокаторы снижают риск позднего инфаркта, внезапной смерти и аритмий и повышают смертность в соответствии с ретроспективным анализом исследования MIAMI и геттеборгского исследования по изучению метопролола [12].

Данные из многоцентровой когорты из 2024 пациентов показали, что использование бета-адреноблокаторов является независимым предиктором 1-летней выживаемости после выписки из стационара у пациентов с СД после ИМ. Пациенты с СД, получавшие терапию бета-адреноблокаторами, имели смертность 10% по сравнению с 23% для тех, кто не получал бета-адреноблокаторы [12].

В ретроспективном анализе пациентов с ИБС и инсулиннезависимым СД из исследования VIP пациенты, получавшие терапию бета-адреноблокаторами, имели сниженный риск смертности (ОР 0,58; $p = 0,0001$) после 3 лет наблюдения по сравнению с пациентами, не принимавшими бета-адреноблокаторы [12].

Большое обсервационное исследование, включающее 59445 пациентов с СД, показало снижение смертности на 36% через 2 года после ИМ у тех, кто принимал бета-адреноблокаторы. Снижение смертности у пациентов без осложнений составило 40%. Опять же, хотя относительная выгода по сравнению с пациентами без СД, по-видимому, несколько меньше из-за высокого уровня смертности среди пациентов с СД после ИМ, ожидается, что абсолютная выгода по показателю выживаемости будет намного больше у пациентов с СД [12].

РОЛЬ АЛЛОПУРИНОЛА В ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Гиперурикемия

Было показано, что повышение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови (МКСК) тесно связано с метаболическим синдромом и другими родственными состояниями. Развитие метаболического синдрома происходит почти у 76% пациентов с подагрическим артритом. Более того, считают, что повышение уровня распространения гиперурикемии по всему миру напрямую связано с повышением частоты развития ожирения и метаболического синдрома. Данная связь может быть обусловлена стимулирующим воздействием инсулина на реабсорбцию урата в проксимальных канальцах.

Повышение уровня МКСК также связано с гипертензией и заболеваниями почек. Данное состояние присутствует у более чем 75% пациентов со злокачественной гипертензией [35].

Имеется относительно большое количество данных, которые позволяют предположить, что мочевая кислота является прооксидантом и может приводить к повышению содержания кислородных радикалов в кровотоке, что, в свою очередь, может привести к окислению липидов, которое приводит к развитию дисфункции эндотелия сосудов, воспалению, нарушению синтеза оксида азота, атеросклерозу и тромбозу. В животных моделях растворимая мочевая кислота оказывала провоспалительное и пролиферативное действие на клетки гладкой мускулатуры сосудов.

Было продемонстрировано, что мочевая кислота независимо связана с уровнями С-реактивного белка, интерлейкина-6, интерлейкина-18 и фактора некроза опухоли-альфа [36].

Гиперурикемия приводит к активации ренин-ангиотензиновой системы, что способствует повышению всасывания ионов натрия [36].

Несколько механизмов могут привести к тому, что метаболический путь мочевой кислоты может быть фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. Действие ксантиноксидазы приводит к образованию супероксидных анионов [37]. Это может означать, что активность ксантиноксидазы является ключевым фактором риска, а мочевая кислота – просто эпифеномен [37]. Примечательно, что некоторые предварительные интервенционные исследования показали, что ингибитор ксантиноксидазы аллопуринол снижает артериальное давление у

подростков с гипертонической болезнью и оказывает антиишемический эффект у пациентов со стенокардией (табл. 3) [37, 38]. Аллопуринол также уменьшал риск сердечно-сосудистых заболеваний и госпитализации в небольшом исследовании пациентов с почечной недостаточностью [39]. Недавнее исследование показало, что гиперурикемия была в значительной степени связана с плохими исходами у пациентов с сердечной недостаточностью без хронической болезни почек, но не у пациентов с гиперурикемией с почечной недостаточностью [40]. Последнее может свидетельствовать о том, что гиперурикемия может предсказать плохие результаты, прежде всего как маркер активности ксантиноксидазы, а не из-за нарушения почечной экскреции мочевой кислоты [37].

Анализ результатов 29 проспективных когортных исследований ($n = 958410$ участников) показал, что гиперурикемия была связана с повышенным риском заболеваемости ИБС (скорректированный ОР 1,13; 95% ДИ от 1,05 до 1,21) и смертности (скорректированный ОР 1,27; 95% ДИ от 1,16 до 1,39). Для каждого повышения уровня мочевой кислоты на 1 мг/дл суммарный коэффициент смертности от ИБС составлял 1,13 (95% ДИ от 1,06 до 1,20). Анализ доза-ответ показал, что суммарный ОР смертности от ИБС для повышения уровня мочевой кислоты на 1 мг/дл составил 1,02 (95% ДИ от 0,84 до 1,24) без гетерогенности среди мужчин ($P = 0,879$, $I(2) = 0\%$) и 2,44 (95% ДИ от 1,69 до 3,54) без гетерогенности среди женщин ($P = 0,526$, $I(2) = 0\%$). Повышенный риск ИБС, связанный с гиперурикемией, был постоянным в большинстве подгрупп. Гиперурикемия может увеличить риск развития ИБС, особенно смертности от ИБС у женщин [36].

Результаты этого метаанализа демонстрируют, что гиперурикемия проспективно связана со значительно повышенным риском заболеваемости и смертности от ИБС. Кроме того, связь сохранялась и оставалась статистически значимой в большинстве подгрупп, стратифицированных по различным исследованиям и характеристикам участников. Общий риск смертности от ИБС увеличивался на 15% при каждом увеличении на 1 мг/дл мочевой кислоты; эта связь, по-видимому, сильнее у женщин, чем у мужчин. Анализ доза-ответ показал более высокий риск смертности от ИБС на 1 мг/дл прироста уровня мочевой кислоты в сыворотке у женщин, но не выявил существенной тенденции в отношении заболеваемости мужчин и ИБС. Эти результаты доза-ответ следует интерпретировать с осторожностью, поскольку в каждый анализ было включено ограниченное количество исследований.

● **Таблица 3.** Характеристики аллопуринола (<https://grls.rosminzdrav.ru>)

● **Table 3.** Allopurinol characteristics (<https://grls.rosminzdrav.ru>)

Название препарата	Показания (ССЗ)	Суточная доза (мг/сут)	F, %	T_{max} , ч	Vd, л/кг	Активный метаболит	$T_{1/2}$, ч	Путь экскреции
Аллопуринол	Гиперурикемия как фактор риска развития ССЗ, подагра и др.	100–900	67–90	1,5	1,6	+ оксипуринол	1–2 $T_{1/2}$ оксипуринола-13–30 ч	При приеме per os 20% выводится с калом, 10% экскретируется почками, 70% выводится с мочой в виде оксипуринола

За последние десятилетия обширные проспективные исследования сообщили о связи гиперурикемии в сочетании с риском развития ССЗ (включая ИБС и инсульт) [36, 41–44].

Однако роль сывороточного уровня мочевой кислоты в развитии ИБС все еще остается противоречивой. В некоторых исследованиях не было обнаружено связи между гиперурикемией и риском развития ИБС [37, 45, 46]. Тем не менее Chuang S.Y. и его коллеги проанализировали данные большой китайской когорты с 7,33 года наблюдения и обнаружили, что гиперурикемия была независимо связана с развитием ишемической болезни сердца [47]. Аналогично предыдущему анализу исследования риска смертности от уровня аполипопротеинов (AMORIS) анализ результатов данных 417734 участников исследования также подтвердил положительную связь между гиперурикемией и риском развития ИБС как у мужчин, так и у женщин [48]. Но в этих исследованиях не оценивались и не корректировались такие важные факторы риска, как использование гипотензивных препаратов и др. Диуретики часто используются для контроля гипертонии и, как сообщалось, повышают уровень сывороточной мочевой кислоты.

Результаты исследования Framingham Heart Study показали, что мочевая кислота не играет причинной роли в развитии ИБС, независимо от использования диуретиков. Тем не менее в Первой национальной программе проверки здоровья и питания (NHANES I) эпидемиологическое исследование показало, что уровень мочевой кислоты является прогностическим фактором смертности от ишемической болезни сердца среди женщин, при этом среди мужчин не было выявлено никаких взаимосвязей. Эти ассоциации не зависели от применения антигипертензивных средств и диуретиков.

Помимо гипертонии, использования диуретиков, возраста, также играют важную роль и другие факторы, такие как курение, потребление алкоголя и показатель индекса массы тела. В рамках проекта Чикагской ассоциации кардиологов было выявлено, что смертность от ИБС была связана с уровнями мочевой кислоты в группе пациентов в возрасте от 55 до 64 лет, но не в группе 45–54 лет. Но в исследовании по изучению риска смертности в зависимости от уровня аполипопротеинов (AMORIS) результаты подтвердили положительную связь между гиперурикемией и риском развития ИБС. Эти связи не зависели от возраста [48]. С другой стороны, Freedman et al. обнаружили, что уровень мочевой кислоты в сыворотке крови был предиктором смертности от ишемической болезни сердца среди женщин в возрасте ≥ 55 лет, но среди мужчин и пациентов в возрасте < 55 лет не было выявлено никаких связей.

Была выявлена неоднородность характеристик исследуемых групп, которая не сильно изменилась при анализе в подгруппах. В популяциях существуют различия по уровню мочевой кислоты у мужчин и женщин в разных странах, поэтому в рамках анализа подгрупп пол и географическая область были рассмотрены как возможные источники неоднородности. Женщины чаще, чем мужчины, имели более высокую распространенность артери-

альной гипертензии и высокого уровня ЛПНП. Среди женщин, находящихся в менопаузальном периоде, распространенность была выше, чем среди мужчин. Анализ чувствительности показал, что исключение скорректированных по возрасту исследований не изменило объединенные относительные риски. Таким образом, наличие неоднородности требует осторожности при интерпретации текущих результатов метаанализа. Однако, хотя метарегрессия не может объяснить уровень неоднородности, при интерпретации результатов стоит обсудить некоторые различия между исследованиями.

На сегодняшний день гиперурикемию обычно определяют как концентрацию сывороточного урата, превышающую предел растворимости (около 6,8 мг/дл). Кроме того, это обычное биохимическое отклонение, которое отражает перенасыщение внеклеточной жидкости уратами и предрасполагает к развитию подагры. Как упоминалось ранее, определение гиперурикемии варьировало от 5,6 до 7,7 мг/дл у мужчин и от 4,7 до 7,0 мг/дл у женщин. Таким образом, эти неоднозначные измерения могут недооценивать или переоценивать истинные связи между гиперурикемией и риском развития заболеваний коронарной артерии.

Другим возможным объяснением различий между исследованиями может быть классификация результатов. Определение ишемической болезни сердца было противоречивым: конечной точкой шести исследований был инфаркт миокарда [48]; у четырех были ишемическая болезнь сердца [47]. Если бы они были включены с единообразным определением, доказательства могли бы быть сильнее.

Измерение уровня мочевой кислоты является частью скринингового обследования пациентов с артериальной гипертензией. На текущий момент показано, что при повышении мочевой кислоты $> 6,8$ мг/дл (0,4045 ммоль/л) риск существенно возрастает [49].

В настоящее время разработан Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском, в основе которого лежит пятиступенчатый подход алгоритма ведения пациентов с гиперурикемией [50, 51].

Медикаментозная коррекция гиперурикемии

- **Шаг 1.** Оценить уровень МК в сыворотке крови, считать высоким уровень МК > 6 мг/дл (360 мкмоль/л).
- **Шаг 2.** Оценить наличие сопутствующих заболеваний, у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском целевым считать уровень МК в сыворотке крови ниже 5 мг/дл (300 мкмоль/л).
- **Шаг 3.** Информировать пациента о фармакологических и эпидемиологических факторах, влияющих на гиперурикемию, сопутствующих заболеваниях и сердечно-сосудистых факторах риска. Рекомендовать изменения образа жизни, диеты и снижение массы тела, а также строгую приверженность рекомендуемому лечению. Отменить по возможности препараты, влияющие на уровень МК в сыворотке крови.
- **Шаг 4.** Начать терапию аллопуринолом в дозировке 100 мг с последующей титрацией до 300–600 мг/сут до достижения целевого уровня МК.

■ **Шаг 5.** Контролировать уровень МК в сыворотке крови не реже 2 раз в год. У пациентов с АГ, ИБС, инсультом в анамнезе, СД и ХБП, не достигших целевого уровня МК, рассмотреть возможность комбинированной терапии (аллопуринол + урокозурик).

РОЛЬ РОЗУВАСТАТИНА/ЭЗЕТИМИБА В ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Дислипидемия

Клинические исследования показали, что повышенные концентрации общего ХС, ХС-ЛПНП и Апо В (главного белкового компонента ЛПНП) способствуют развитию атеросклероза. Кроме того, сниженная концентрация ХС-ЛПВП ассоциируется с развитием атеросклероза. Результаты эпидемиологических исследований продемонстрировали, что сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность находятся в прямой зависимости от концентраций общего ХС и ХС-ЛПНП и в обратной зависимости от концентрации ХС-ЛПВП. Как и ЛПНП, липопротеины, богатые ХС и ТГ, включая ЛПОНП, липопротеины промежуточной плотности (ЛППП) и ремнанты, также могут способствовать развитию атеросклероза².

Методы медикаментозной коррекции гиперхолестеринемии постоянно развиваются. Основной целью лечения является предотвращение или снижение риска и осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Хотя сывороточный холестерин является важным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, снижение уровня холестерина с помощью лекарств является лишь одним из ряда методов снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний. Модификация питания и образа жизни является неотъемлемой частью управления рисками. Решение о начале терапии гиполипидемическими препаратами обычно основывается на оценке общего сердечно-сосудистого риска. В настоящее время статины (главным образом снижающие концентрацию общего холестерина и ЛПНП, в меньшей степени оказывающие влияние на повышение ЛПВП и снижение триглицеридов) являются гиполипидемическими средствами как для первичной, так и для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Однако небольшая, но значительная часть пациентов (1–3%) не могут переносить статины (например, из-за миалгии или желудочно-кишечных расстройств) или имеют противопоказания (например, имеющие активное заболевание печени или получающие другие лекарственные препараты, которые способны вступать во взаимодействие со статинами).

Эзетимиб снижает уровень ЛПНП, блокируя кишечную абсорбцию пищевого и желчного холестерина и родственных растительных стеролов, не влияя на усвоение триглицеридов или жирорастворимых витаминов [52].

В исследовании АСТЕ изучалась безопасность и эффективность комбинации эзетимиба и розувастатина в начальной дозе 5 или 10 мг при терапии больных с гиперхолестеринемией и умеренно высоким или высо-

ким риском ИБС. В данном исследовании проводилось сравнение стратегий терапии в комбинации с эзетимибом или с увеличением дозы у больных ИБС с умеренно высоким или высоким риском и уровнем ЛПНП выше целевых значений, рекомендованных NCEP ATP III, после начала терапии розувастатином.

Результаты данного исследования показали, что при комбинации стабильной начальной дозы розувастатина с эзетимибом в дозе 10 мг снижение уровня ЛПНП и достижение целевых показателей ЛПНП зарегистрировано значительно чаще, чем при увеличении дозы розувастатина. При дополнении текущей терапии розувастатином в дозе 5 или 10 мг эзетимибом обнаружено дополнительное значимое снижение уровня холестерина ЛПНП на 21% относительно исходного уровня. Тем временем удвоение дозы розувастатина до 10 или 20 мг снизило уровень холестерина ЛПНП на 5,7% (разница между группами составила 15,2%, $p < 0,001$). По отдельности терапия эзетимибом в комбинации с розувастатином в дозе 5 мг снизила уровень холестерина ЛПНП больше, чем розувастатин в дозе 10 мг (12,3% разницы, $p < 0,001$), а терапия эзетимибом в комбинации с розувастатином в дозе 10 мг снизила уровень холестерина ЛПНП больше, чем розувастатин в дозе 20 мг (17,5% разницы, $p < 0,001$). По сравнению с увеличением дозы розувастатина, комбинация с эзетимибом помогла добиться значительно большего снижения уровня холестерина ЛПНП < 70 или < 100 мг/дл (59,4% против 30,9%, $p < 0,001$) и < 70 мг/дл у всех испытуемых (43,8% против 17,5%, $p < 0,001$), а также значительно большего снижения общего холестерина, холестерина липопротеинов невысокой плотности и аполипопротеина В ($p < 0,001$) и аналогичного эффекта на другие параметры липидов. В целом нежелательные явления во всех группах были сопоставимыми.

По сравнению с увеличением вдвое дозы розувастатина терапия комбинацией эзетимиба в дозе 10 мг и розувастатина в стабильной дозе 5 или 10 мг показала более значимое влияние на многие липидные параметры и способствовала достижению целевых показателей ЛПНП у большего количества пациентов с умеренно высоким (высоким) риском ишемической болезни сердца [53]. В других исследованиях эта комбинация также значительно улучшила снижение уровней ЛПНП по сравнению с удвоением дозы статина (13–20%) и после перехода от монотерапии статинами к комбинированной терапии эзетимибом и статинами (11–15%) (табл. 4, 5) [52].

Показания к назначению розувастатина/эзетимиба³: первичная гиперхолестеринемия (за исключением гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии). Розувастатин/эзетимиб назначается в качестве заместительной терапии пациентам, липидный профиль которых адекватно контролировался одновременным применением отдельных препаратов розувастатина и эзетимиба в дозах, эквивалентных соответствующим дозам в фиксированной комбинации.

² <https://grls.rosminzdrav.ru>.

³ <https://grls.rosminzdrav.ru>.

● **Таблица 4.** Характеристика розувастатина (<https://grls.rosminzdrav.ru>)

● **Table 4.** Rosuvastatin characteristics (<https://grls.rosminzdrav.ru>)

Название препарата	F, %	Связь с белками, %	Vd, л	T _{max} , ч	Метаболизм	Путь экскреции
Розувастатин	20	90	134	5	Ограниченный метаболизм (10%). Метаболизируется через систему цитохрома P 450 (изфермент CYP2C9). Активный метаболит – N-десметил	90% выводится в неизменном виде через кишечник, остальная часть – почками.

● **Таблица 5.** Характеристика эзетимиба (<https://grls.rosminzdrav.ru>)

● **Table 5.** Ezetimib characteristics (<https://grls.rosminzdrav.ru>)

Название препарата	F, %	Связь с белками, %	T _{max} , ч	T _{1/2} , ч	Путь экскреции
Эзетимиб	Невозможно определить	Эзетимиб – 99,7%, Эзетимиб-глюкуронид – 88–92%	Эзетимиб-глюкуронид – через 1–2 ч, эзетимиб – через 4–12 ч	22	78% выводится через кишечник с желчью, 11% – через почки

● **Таблица 6.** Характеристика рамиприла (<https://grls.rosminzdrav.ru>)

● **Table 6.** Ramipril characteristics (<https://grls.rosminzdrav.ru>)

Название препарата	Показания (ССЗ)	Суточная доза (мг/сут)	F, %	T _{1/2} , ч	Путь экскреции
Рамиприл	АГ, ХСН, диабетическая и недиабетическая нефропатия, пациенты с высоким сердечно-сосудистым риском, СН с клиническими проявлениями, развившаяся в течение первых нескольких дней после ОИМ	2,5–10	15–28% рамиприла	13–17 ч	39% – через кишечник, 60% – почками при приеме внутрь

*Способы применения и дозы*⁴: рекомендуемая суточная доза – 1 капсула в сутки. Препарат предназначен пациентам, липидный профиль которых адекватно контролировался одновременным применением отдельных препаратов розувастатина и эзетимиба в дозах, эквивалентных соответствующим дозам в фиксированной комбинации. Лечение комбинированным препаратом можно начать только после установления необходимых доз монокомпонента. После титрации дозы можно переходить на лечение соответствующим препаратом с фиксированными дозами.

РОЛЬ РАМИПРИЛА В ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) остается важной целью в лечении больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Существенное воздействие на столь разностороннюю систему оказывают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Важно отметить, что, наряду с РААС, иАПФ уменьшают возбудимость симпатико-адреналовой системы, гиперреактивность которой занимает важное место в генезе АГ [54].

Механизм действия иАПФ заключается в конкурентном подавлении АПФ, что, с одной стороны, приводит к уменьшению образования ангиотензина II – основного компонента РААС, а с другой стороны, уменьшает деградацию брадикинина, калликреина, субстанции Р. Это обу-

словливает фармакологические эффекты иАПФ: снижение сосудистого сопротивления, улучшение функции эндотелия, антипролиферативное действие, влияние на систему свертывания крови, улучшение функции почек.

Препараты этой группы обладают необходимым спектром активности, потенциально значимым на фоне нарушений нейрогормонального статуса при артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН). В настоящее время иАПФ являются средствами выбора в профилактике и лечении диабетической нефропатии за счет наличия нефропротективных свойств.

Одним из наиболее изученных по широкому спектру показаний иАПФ является рамиприл. Препарат характеризуется высокой липофильностью, тканевой специфичностью, длительным периодом полувыведения, что позволяет применять его один раз в сутки (*табл. 6*).

ПАЦИЕНТЫ С ВЫСОКИМ РИСКОМ

В исследование HOPE были включены пациенты с высоким риском развития фатальных или нефатальных сердечно-сосудистых событий из-за их возраста (>55 лет), существующих или предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний или сахарного диабета. У диабетиков был по крайней мере еще один фактор риска: либо известные сосудистые заболевания, либо другие факторы, такие как курение сигарет, высокий уровень холестерина или артериальная гипертензия.

Рамиприл или плацебо добавляли к сопутствующей терапии, которая включала в себя у значительной части

⁴ <https://grls.rosminzdrav.ru>.

пациентов антигипертензивные препараты (кроме иАПФ), гиполипидемические средства или аспирин. В результате, несмотря на наличие гипертензии в анамнезе, почти у 50% пациентов исходное артериальное давление (АД) было нормальным, а снижение АД, связанное с приемом рамиприла, было умеренным (падение систолического АД на 3–4 мм рт. ст. и диастолического АД на 1–2 мм рт. ст.). Исследование было прекращено на ранней стадии из-за убедительных доказательств преимуществ терапией рамиприлом по влиянию на комбинированную первичную конечную точку, включающую в себя сердечно-сосудистую смертность, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) и нефатальный инсульт (14% против 17,8% для рамиприла и плацебо соответственно, относительное снижение риска на 22%, $p < 0,001$). Было зарегистрировано снижение риска развития инсульта на 32%, инфаркта миокарда – на 20%, сердечно-сосудистой смертности на 26% и смертности от всех причин – на 16%, а также снижение риска некоторых других конечных точек, включая сердечную недостаточность, и процедуры реваскуляризации миокарда. Результаты, полученные в подгруппе пациентов с сахарным диабетом, в которую было включено 3577 больных, были еще более значимыми. В данной подгруппе было выявлено снижение риска развития комбинированной первичной конечной точки на 25%. Множественный регрессионный анализ диабетической подгруппы показал аналогичное снижение относительного риска даже после учета последствий снижения АД. Возможные объяснения преимуществ, не связанных с антигипертензивным эффектом рамиприла, включают подавление пролиферации интимы, гладких мышц сосудов и вероятную стабилизацию атеросклеротических бляшек, индуцированных ангиотензином II.

Интересное открытие в исследовании HOPE заключается также в том, что терапия рамиприлом была связана со значительным снижением (на 34%) риска развития впервые выявленного диабета. Прием ингибиторов АПФ (рамиприла) может предотвратить развитие сахарного диабета у пациентов без диабета, имеющих высокий риск развития данного заболевания [55].

Результаты исследования HOPE говорят о том, что снижать АД, которое уже находится в «нормальном» диапазоне, особенно у пациентов с известными сосудистыми факторами риска, полезно и безопасно. Это позволяет говорить о возможности применения иАПФ, в частности рамиприла, не только у пациентов с дисфункцией левого желудочка, артериальной гипертензией или диабетической микроальбуминурией, но и у пациентов, входящих в группу высокого сердечно-сосудистого риска.

Артериальная гипертензия

Комбинация ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов кальциевых каналов успешно используется в антигипертензивной терапии в течение многих лет. Комбинации фиксированной дозы рамиприла/амлодипина оказывают благотворное влияние на пациентов для достижения целевого артериального давления (АД). Исследование RAMONA было направлено на

оценку эффективности и безопасности комбинаций фиксированных доз рамиприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией.

6423 пациента завершили исследование. Среди этих пациентов 1276 (19,9%) страдали сахарным диабетом 2-го типа. Средний возраст этих больных диабетом составил $64,2 \pm 10,0$ лет; 707 (55,4%) пациентов были мужчинами. Целевое АД было достигнуто у 891 (69,8%) пациента с диабетом на 3-м визите (первичная конечная точка). АД снизилось с $157,5/91,3 \pm 9,6/7,6$ мм рт. ст. (посещение 1) до $130,9/79,6 \pm 7,4/5,8$ мм рт. ст. (посещение 3). Что касается вторичной конечной точки исследования, общий холестерин снизился с $5,50 \pm 1,13$ ммоль/л (посещение 1) до $5,20 \pm 0,95$ ммоль/л ($p = 0,000$), уровень холестерина липопротеинов низкой плотности снизился с $3,20 \pm 0,93$ ммоль/л до $3,00 \pm 0,77$ ммоль/л ($p = 0,000$), уровень триглицеридов снизился с $2,20 \pm 1,14$ ммоль/л до $2,00 \pm 1,97$ ммоль/л ($p = 0,000$), а уровень холестерина липопротеинов высокой плотности увеличился с $1,30 \pm 0,42$ до $1,35 \pm 0,30$ ммоль/л ($p = 0,001$) до конца 4-го месяца (посещение 3). Уровень глюкозы в крови натощак у пациентов с гипертонической болезнью снизился с $7,20 \pm 1,88$ ммоль/л до $6,70 \pm 1,38$ ммоль/л ($p = 0,000$), а уровень HbA1c снизился с $7,90 \pm 1,78\%$ до $7,60 \pm 1,83\%$ ($p = 0,000$). Различные комбинации фиксированной дозы рамиприл/амлодипин переносились хорошо, и никаких побочных эффектов, связанных с применением препарата, не наблюдалось.

Комбинация фиксированных доз рамиприла/амлодипина была эффективной у пациентов с гипертонической болезнью, у которых ранее не удавалось достичь целевого АД [56].

ИБС, ОИМ, СН

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании AIRE, в котором изучалось влияние рамиприла на прогноз у пациентов, перенесших ОИМ, подвергшихся системному тромболизису, но, несмотря на проводимую терапию, имеющих признаки сердечной недостаточности и высокий сердечно-сосудистый риск, были получены следующие результаты.

При анализе результатов выявлено, что смертность от всех причин была значительно ниже у пациентов, которым проводилась терапия рамиприлом (170 смертей; 17%), по сравнению с группой, получавшей плацебо (222 смерти; 23%). Наблюдаемое снижение риска составило 27% (95% CI от 11% до 40%; $p = 0,002$). Анализ предварительно определенных вторичных исходов выявил снижение риска на 19% для первого подтвержденного исхода (т.е. первого события у отдельного пациента), а именно: смерть, тяжелая/резистентная сердечная недостаточность, инфаркт миокарда или инсульт (95% CI 5% до 31%; $p = 0,008$). Пероральное назначение рамиприла пациентам с клиническими признаками преходящей или продолжающейся сердечной недостаточности, начатое между 2-м и 9-м днем после инфаркта миокарда, привело к значительному снижению преждевременной смерти от всех причин. Это преимущество стало очевидным уже через 30 дней и было одинаковым для целого ряда подгрупп [57].

Положительное влияние на выживаемость после перенесенного острого инфаркта миокарда оказывает терапия тромболитическими средствами, аспирином и бета-адреноблокаторами. Однако остается значительная подгруппа пациентов, имеющих клинические признаки сердечной недостаточности и относительные или абсолютные противопоказания к бета-адреноблокаторам. У этих пациентов значительно повышен риск смертельных и нефатальных ишемических, аритмических и гемодинамических событий. В этой подгруппе пациентов высокого риска была исследована эффективность терапии рамиприлом в предположении, что это благоприятно отразится на показателе выживаемости.

2006 пациентов, у которых имелись клинические признаки сердечной недостаточности в любое время после острого инфаркта миокарда (ОИМ), были набраны из 144 центров в 14 странах. Пациенты были случайным образом распределены на две группы: 992 пациента получали плацебо, а 1014 пациентам был назначен рамиприл на 3–10 день после ОИМ (1 день). Пациенты с тяжелой сердечной недостаточностью, устойчивой к традиционной терапии, у которых лечащий врач считал использование иАПФ обязательным, были исключены. Последующее наблюдение продолжалось минимум 6 месяцев и в среднем 15 месяцев. При анализе данных показатель смертности от всех причин был значительно ниже у пациентов, получавших рамиприл (170 смертей; 17%), по сравнению с теми, кто был рандомизирован в группу плацебо (222 смерти; 23%). Наблюдаемое снижение риска составило 27% (95% CI от 11% до 40%; $p = 0,002$). Анализ предварительно определенных вторичных исходов выявил снижение риска на 19% для первого подтвержденного исхода (т.е. первого события у отдельного пациента), а именно: смерти, тяжелой/стойкой сердечной недостаточности, инфаркта миокарда или инсульта (95% CI 5% до 31%; $p = 0,008$). Пероральное назначение рампирила пациентам с клиническими признаками преходящей или продолжающейся сердечной недостаточности, начатое между 2-м и 9-м днем после инфаркта миокарда, привело к значительному снижению преждевременной смерти от всех причин. Это преимущество стало очевидным уже через 30 дней и было одинаковым для целого ряда подгрупп.

Ожирение, нефропатия

Ожирение может увеличить риск прогрессирования ХБП. При анализе результатов, полученных в исследовании эффективности рамиприла при нефропатии (REIN), было оценено влияние терапии рамиприлом на частоту возникновения почечных событий у пациентов с избыточным весом или ожирением. Из 337 участников исследования 105 (31,1%) имели избыточную массу тела, а 49 (14,5%) страдали ожирением. Среди пациентов, получавших плацебо, частота возникновения изучаемых почечных событий была значительно выше у пациентов с ожирением, чем у пациентов с избыточной массой тела

(24 против 11 случаев / 100 человеко-лет) или по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ (10 событий / 100 человеко-лет). Аналогичная картина наблюдалась при оценке комбинированной конечной точки изучаемых почечных событий или удвоения сывороточного креатинина. Рамиприл снижал частоту почечных событий во всех группах, но эффект был выше у пациентов, страдающих ожирением (снижение частоты заболеваемости на 86% для изучаемых почечных событий и 79% для комбинированной конечной точки), по сравнению с группой пациентов с избыточной массой тела (снижение частоты заболеваемости на 45 и 48% соответственно) или с нормальным ИМТ (снижение заболеваемости на 42 и 45% соответственно). В данном исследовании была подтверждена взаимосвязь между ИМТ и эффективностью рамиприла. Аналогичные изменения выявлены в отношении показателя суточной экскреции белка. Таким образом, ожирение является предиктором более высокой частоты развития почечных событий, но терапия рамиприлом существенно снижает этот риск. Кроме того, нефропротективный эффект рамиприла более выражен у пациентов с ожирением по сравнению с группой без ожирения [55, 58].

Выводы

В общей структуре смертности населения Российской Федерации ССЗ составляют 56%, среди которых около 85% связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС) и цереброваскулярными заболеваниями (ЦВЗ).

В России в 2015 г. умерло от болезней системы кровообращения 930102 человека, что составило 48,7%, в том числе 494638 (53,2%) человек от ИБС и 290300 (31,2%) человек – от ЦВЗ. По данным американских исследователей, распространенность ИБС к 2030 г. увеличится на 9,3%, гипертонии – на 9,9%, ИБС – на 16,6%, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и инсульта – на 25%.

В 1991 г. V. Dzau и E. Braunwald высказали гипотезу о том, что последовательность развития ССЗ, обусловленных атеросклерозом, в первую очередь ИБС, может быть представлена в виде цепи событий, или сердечно-сосудистого континуума. Доказано, что, прерывая цепь последовательных событий на различных этапах сердечно-сосудистого континуума, можно предотвратить или замедлить развитие заболеваний сердца и продлить жизнь пациенту.

Факторы риска ССЗ в известной степени являются пусковым механизмом для последующего развития патологических состояний. Различают модифицируемые и немодифицируемые факторы риска. Из названия следует, что модифицируемые факторы можно предупредить или уменьшить их влияние, иначе говоря, изменить на фоне вмешательства. К модифицируемым факторам риска относятся артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, гиперурикемия, избыточная масса тела или ожирение, склонность к тахикардии (ЧСС в покое более 80 уд/мин) и др.

Фармакотерапия модифицированных факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний, входящих в сердечно-сосудистый континуум, является многоуровневой и обращенной к разным звеньям. Необходимость полифармакотерапии создает предпосылки для нежелательных лекарственных взаимодействий и увеличения количества нежелательных эффектов. Одной из возможностей оптимизации лечения является применение лекарственных средств с мультитаргетным (многоцелевым) действием.

Приведенные результаты клинических исследований позволяют утверждать, что к препаратам, удовлетворяющим всем этим высоким требованиям, можно отнести иАПФ (рамиприл), бета-адреноблокаторы (метопролол), гиплипидемические средства (комбинированный препарат розувастатин/эзетимиб), аллопуринол [2].



Поступила / Received: 06.12.2019
Поступила после рецензирования / Revised: 23.12.2019
Принята в печать / Accepted: 25.12.2019

Список литературы / References

- Volpe M., Camm J., Coca A., Unger T. The cardiovascular continuum refined: A hypothesis. *Blood Press.* 2010;19(5):273–277. doi: 10.3109/08037051.2010.481072.
- Оганов Р.Ф., Денисов И.Н., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Болдуева С.А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2017;16(6):5–56. doi: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
- Oganov R.G., Denisov I.N., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Boldueva S.A. et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика = Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(6):5–56. (In Russ.) Available at: https://www.researchgate.net/publication/321726356_Comorbidities_in_practice_Clinical_guidelines. doi: 10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
- Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R., Hayes D.L., Manson J.E., Plutzky J. et al. The Cardiovascular Disease Continuum Validated: Clinical Evidence of Improved Patient Outcomes. Part I: Pathophysiology and Clinical Trial Evidence (Risk Factors Through Stable Coronary Artery Disease). *Circulation.* 2006;114(25):2850–2870. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655688.
- Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953–2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.
- Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). *European Heart Journal.* 2016;37(29):2315–2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
- Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M., Carnethon M., Dai S., De Simone G. et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2010 update. A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2010;121(7):e46–e215. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192667.
- Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs – overview and meta-analyses. *J Hypertens.* 2015;33(2):195–211. doi: 10.1097/HJH.0000000000000447.
- Morris J., Dunham A. *Metoprolol*. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532923>.
- Барбараш О.Л., Зыков М.В. Эффективность и безопасность метопролола тартрата в форме с контролируемым высвобождением у больных артериальной гипертензией: результаты исследования Эра. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2010;6(2):160–165. doi: 10.20996/1819-6446-2010-6-2-160-165.
- Barbarash O.L., Zykov M.V. Efficacy and safety of controlled release metoprolol tartrate in patients with arterial hypertension: ERA study results. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2010;6(2):160–165. (In Russ.) doi: 10.20996/1819-6446-2010-6-2-160-165.
- Espinola-Klein C., Weisser G., Jagodzinski A., Savvidis S., Warnholtz A., Mir-Abolfazl Ostad et al. β -Blockers in Patients With Intermittent Claudication and Arterial Hypertension: Results From the Nebivolol or Metoprolol in Arterial Occlusive Disease Trial. *Hypertension.* 2011;58(2):148–154. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.169169.
- Bui A.L., Horwich T.B., Fonarow G.C. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(1):30–41. doi: 10.1038/nrcardio.2010.165.
- Dézi C.A., Szentes V. The Real Role of β -Blockers in Daily Cardiovascular Therapy. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2017;17(5):361–373. doi: 10.1007/s40256-017-0221-8.
- Chatterjee S., Biondi-Zoccai G., Abbate A., D'Ascenzo F., Castagno D., Van Tassel B. et al. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ.* 2013;346(7855):55. doi: 10.1136/bmj.f75.
- McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D., Auricchio A., Böhm M., Dickstein K. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1787–1847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104.
- Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B., Butler J., Casey D.E.Jr, Drazner M.H. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary. *Circulation.* 2013;128(16):1810–1852. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8807.
- Tendera M., Aboyans V., Bartelink M.L., Baumgartner I., Clément D., Collet J-P. et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32(22):2851–2906. doi: 10.1093/eurheartj/ehr211.
- Lin T.Y., Chen C.Y., Huang Y.B. Evaluating the effectiveness of different beta-adrenoceptor blockers in heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2017(230):378–383. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.12.098.
- Böhm M., Link A., Cai D., Nieminen M.S., Filipatos G.S., Salem R. et al. Beneficial association of β -blocker therapy on recovery from severe acute heart failure treatment: Data from the Survival of Patients With Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support trial. *Crit Care Med.* 2011;39(5):940–944. doi: 10.1097/CCM.0b013e31820a91ed.
- Bavishi C., Chatterjee S., Ather S., Patel D., Messeri F.H. Beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *Heart Fail Rev.* 2015;20(2):193–201. doi: 10.1007/s10741-014-9453-8.
- Liu F., Chen Y., Feng X., Teng Z., Yuan Y., Bin J. Effects of Beta-Blockers on Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2014;9(3):e90555. doi: 10.1371/journal.pone.0090555.
- Rosendorff C., Lackland D.T., Allison M., Aronow W.S., Black H.R., Blumenthal R.S. et al. Treatment of Hypertension in Patients With Coronary Artery Disease. A Scientific Statement From the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *Hypertension.* 2015;65(6):1372–1407. doi: 10.1161/HYP.0000000000000018.
- Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S., Andreotti F., Arden C., Budaj A. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949–3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehz296.
- Bangalore S., Bhatt D.L., Steg P.G., Weber M.A., Boden W.E., Hamm Ch.W. et al. β -Blockers and Cardiovascular Events in Patients With and Without Myocardial Infarction. Post Hoc Analysis From the CHARISMA Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2014;7(6):872–881. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001073.
- Husted S.E., Ohman E.M. Pharmacological and emerging therapies in the treatment of chronic angina. *Lancet.* 2015(386):691–701. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61283-1.
- Huang H.L., Fox K.A. The impact of beta-blockers on mortality in stable angina: a meta-analysis. *Scott Med J.* 2012;57(2):69–75. doi: 10.1258/2fsmj.2011.011274.
- Ambrosio G., Flather M.D., Böhm M., Cohen-Solal A., Murrone A., Mascagni F. et al. β -Blockade with nebivolol for prevention of acute ischaemic events in elderly patients with heart failure. *Heart.* 2011;97:209–214. doi: 10.1136/hrt.2010.207365.
- Misumida N., Harjai K., Kernis S., Kanei Y. Does Oral Beta-Blocker Therapy Improve Long-Term Survival in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction With Preserved Systolic Function? A Meta-Analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2016;21(3):280–285. doi: 10.1177/2f1074248415608011.
- Chao T., Liu C., Tuan C., Chen S.-J., Wang K.-L., Lin Y.-J. et al. Rate-Control Treatment and Mortality in Atrial Fibrillation. *Circulation.*

- 2015;132(17):1604–1612. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013709.
29. Cadrin-Tourigny J, Shohoudi A, Roy D, Talajic M, Tadros R, Mondésert B. et al. Decreased mortality with beta-blockers in patients with heart failure and coexisting atrial fibrillation: an AF-CHF substudy. *JACC: Heart Fail.* 2017;5(2):99–106. doi: 10.1016/j.jchf.2016.10.015.
 30. Li S.J., Sartipy U., Lund L.H., Dahlström U., Adiels M., Petzold M., Fu M. Prognostic significance of resting heart rate and use of β -blockers in atrial fibrillation and sinus rhythm in patients with heart failure and reduced ejection fraction. Findings from the Swedish Heart Failure Registry. *Circ Heart Fail.* 2015;8(5):871–879. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002285.
 31. Kotecha D., Holmes J., Krum H., Altman D., Manzano L., Cleland J. et al. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet.* 2014(384):2235–2243. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61373-8.
 32. Hirst J.A., Farmer A.J., Feakins B.G., Aronson J.K., Stevens R.J. Quantifying the effects of diuretics and β -adrenoceptor blockers on glycaemic control in diabetes mellitus – a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79(5):733–743. doi: 10.1111/bcp.12543.
 33. Taylor J. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2013;34(28):2108–2109. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24040671>.
 34. Rydén L., Grant P.J., Anker S.D., Berbe C., Cosentino F., Danchin N. et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2013;34(39):3035–3087. doi: 10.1093/eurheartj/ehf108.
 35. Jiunn-Hong Chen, Shao-Yuan Chuang, Wen-Ting Yeh, Wen-Harn Pan. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischemic stroke mortality: A chinese cohort study. *Arthritis Care & amp.* 2009;61(2):225–232. doi: 10.1002/art.24164.
 36. Li M., Hu X., Fan Y., Li K., Zhang X., Hou W., Tang Z. Hyperuricemia and the risk for coronary heart disease morbidity and mortality a systematic review and dose-response meta-analysis. *Sci Rep.* 2016(6). doi: 10.1038/srep19520.
 37. Storhaug H.M., Norvik J.V., Toft I., Eriksen B.O., Løchen M.-L., Zykova S. et al. Uric acid is a risk factor for ischemic stroke and all-cause mortality in the general population: a gender specific analysis from The Tromsø Study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013(13):115. doi: 10.1186/1471-2261-13-115.
 38. Noman A., Ang D.S., Ogston S., Lang C.C., Struthers A.D. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet.* 2010(375):2161–2167. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60391-1.
 39. Goicoechea M., de Vinuesa S.G., Verdalles U., Ruiz-Caro C., Amphuro J., Rinchon A. et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(8):1388–1393. doi: 10.2215/CJN.01580210.
 40. Filippatos G.S., Ahmed M.I., Gladden J.D., Mujib M., Aban I.B., Love T.E. et al. Hyperuricaemia, chronic kidney disease, and outcomes in heart failure: potential mechanistic insights from epidemiological data. *Eur Heart J.* 2011;32(6):712–720. doi: 10.1093/eurheartj/ehq473.
 41. Dutta A., Henley W., Pilling L.C., Wallace R.B., Melzer D. Uric acid measurement improves prediction of cardiovascular mortality in later life. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61(3):319–326. doi: 10.1111/jgs.12149.
 42. Skak-Nielsen H., Torp-Pedersen C., Finer N., Caterson I.D., Van Gaal L., James W.P.T. et al. Uric acid as a risk factor for cardiovascular disease and mortality in overweight/obese individuals. *PLoS One.* 2013;8(3):e59121. doi: 10.1371/journal.pone.0059121.
 43. Savarese G., Ferri C., Trimarco B., Rosano G., Dellegrottaglie S., Losco T. et al. Changes in serum uric acid levels and cardiovascular events: a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013;23(8):707–714. doi: 10.1016/j.numecd.2013.03.001.
 44. Zhao G., Huang L., Song M., Song Y. Baseline serum uric acid level as a predictor of cardiovascular disease related mortality and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis.* 2013;231(1):61–68. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.08.023.
 45. Kavousi M., Elias-Smale S., Rutten J.H.W., Leening M.J.G., Vliegenthart R., Verwoert G.C. et al. Evaluation of newer risk markers for coronary heart disease risk classification: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2012;156(6):438–444. doi: 10.7326/0003-4819-156-6-201203200-00006.
 46. Zalawadiya S.K., Veeranna V., Mallikethi-Reddy S., Bavishi C., Lunagaria A., Kottam A., Afonso L. Uric acid and cardiovascular disease risk reclassification: findings from NHANES III. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(4):513–518. doi: 10.1177/204748731513519346.
 47. Chuang S.Y., Chen J.H., Yeh W.T., Wu C.C., Pan W. H. Hyperuricemia and increased risk of ischemic heart disease in a large Chinese cohort. *Int J Cardiol.* 2012;154(3):316–321. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.06.055.
 48. Holme I., Aastveit A.H., Hammar N., Jungner I., Walldius G. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417,734 men and women in the Apolipoprotein MOrtality RiSk study (AMORIS). *J Intern Med.* 2009;266(6):558–570. doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02133.x.
 49. Borghi C., Rosei E.A., Bardin T., Dawson J., Dominiczak A., Keelstein J. et al. Serum uric acid and cardiovascular and renal disease. *J Hypertens.* 2015;33(9):1729–1741. doi: 10.1097/HJH.0000000000000701.
 50. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А., Недогода С.В., Подзолков В.И., Ощепкова Е.В. и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. *Системные гипертензии.* 2019;16(4):8–21. Режим доступа: <https://con-med.ru/magazines/hypertension/hypertension-04-2019>.
 - Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Kislyak O.A., Nedogoda S.V., Podzolkov V.I., Oshchepkova E.V. et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. *Sistemnye gipertenzii = Systemic hypertension.* 2019;16(4):8–21. (In Russ.) Available at: <https://con-med.ru/magazines/hypertension/hypertension-04-2019/>.
 51. Borghi C., Tykarski A., Widecka K., Filipiak K.J., Domienik-Karłowicz J., Kostka-Jeziorny K. et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiol J.* 2018;25(5):545–564. doi: 10.5603/CJ.2018.0116.
 52. Pandor A., Ara R.M., Tumor I., Wilkinson A.J., Paisley S., Duenas A. et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med.* 2009;265(5):568–580. doi: 10.1111/j.1365-2796.2008.02062.x.
 53. Bays H.E., Davidson M.H., Massaad R., Lowe R.S., Tershakovec A.M., Jones-Burton C. et al. 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). *Am J Cardiol.* 2011;108(4):523–530. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.079.
 54. Khambhati J., Allard-Ratick M., Dhindsa D., Lee S., Chen J., Sandesara P.B. et al. The art of cardiovascular risk assessment. *Clinical Cardiology.* 2018;41(5):677–684. doi: 10.1002/clc.22930.
 55. Chen S.C., Tseng C.H. Dyslipidemia, kidney disease, and cardiovascular disease in diabetic patients. *Rev Diabet Stud.* 2013;10(2-3):88–100. doi: 10.1900/RDS.2013.10.88.
 56. Simonyi G. Benefits of Fixed Dose Combination of Ramipril/Amlodipine in Hypertensive Diabetic Patients: A Subgroup Analysis of RAMONA Trial. *Chin Med J.* 2016;129(10):1224–1228. doi: 10.4103/2F0366-6999.181959.
 57. Elgendy I.Y., Mahtta D., Pepine C.J. Medical Therapy for Heart Failure Caused by Ischemic Heart Disease. *Circulation Research.* 2019;124(11):1520–1535. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313568.
 58. Mallamaci F., Ruggenenti P., Perna A., Leonardi D., Tripepi R., Remuzzi G. et al. ACE inhibition is renoprotective among obese patients with proteinuria. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(6):1122–1128. doi: 10.1681/ASN.2010090969.

Информация об авторах:

Зырянов Сергей Кенсаринович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 10, к. 2; e-mail: sergey.kzyryanov@gmail.com

Байбулатова Елена Александровна, к.м.н., ассистент кафедры общей и клинической фармакологии, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»; 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 10, к. 2; e-mail: baybulatova-ea@rudn.ru

Information about the authors:

Sergey K. Zyryanov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for General and Clinical Pharmacology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Peoples' Friendship University of Russia»; 10-2, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia; e-mail: sergey.kzyryanov@gmail.com

Elena A. Baybulatova, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of Chair for General and Clinical Pharmacology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Peoples' Friendship University of Russia»; 10-2, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia; e-mail: baybulatova-ea@rudn.ru