

Выбор препарата для лечения сердечно-сосудистых заболеваний у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом

Г.А. Барышникова, С.А. Чорбинская, И.И. Степанова, О.Е. Блохина, Н.А. Кудрявцева

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия
bargalan@mail.ru

Аннотация

Нарушения метаболизма, нефропатия часто встречаются при сердечно-сосудистых заболеваниях, увеличивая риск развития осложнений, ухудшая прогноз и затрудняя выбор антигипертензивного, антиишемического препарата. Выбирая тот или иной препарат для лечения артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца, необходимо учитывать его влияние на уровень глюкозы, липидный спектр, имеющуюся альбуминурию. В статье рассматривается влияние на углеводный и липидный виды обмена, а также на альбуминурию препаратов, часто применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и сартаны, β-адреноблокаторы и диуретики, статины и антиишемические препараты 2-й линии. Правильный выбор препарата позволит избежать усугубления имеющихся у пациентов метаболических нарушений, а у больных с метаболическим синдромом предупредить развитие сахарного диабета.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертония, сахарный диабет, метаболический синдром, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, сартаны, диуретики, β-адреноблокаторы, моксонидин, глюкоза, гликированный гемоглобин, липиды.

Для цитирования: Барышникова Г.А., Чорбинская С.А., Степанова И.И., Блохина О.Е., Кудрявцева Н.А. Выбор препарата для лечения сердечно-сосудистых заболеваний у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом. FOCUS Эндокринология. 2021; 2: 22–30. DOI: 10.47407/ef2021.2.2.0021

Selection of medication for treatment of cardiovascular diseases in patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus

Galina A. Baryshnikova, Svetlana A. Chorbinskaya, Irina I. Stepanova, Ol'ga E. Blokhina, Natal'ya A. Kudryavtseva

Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia
bargalan@mail.ru

Abstract

Metabolic disorders and nephropathy are common in patients with cardiovascular diseases. They increase the risk of complications, worsen prognosis, and make it difficult to select antihypertensive and anti-ischemic drugs. When selecting a specific drug for treatment of arterial hypertension and coronary heart disease, the effects of the drug on glucose levels, lipid spectrum and ongoing albuminuria must be considered. The paper reports the effects of drugs commonly used for treatment of cardiovascular diseases, such as ACE inhibitors and sartans, beta-blockers and diuretics, statins and second-line anti-ischemic drugs, on carbohydrate and lipid metabolism, and albuminuria. Adequate choice of the drug makes it possible to avoid worsening of ongoing metabolic disorder, as well as to prevent diabetes mellitus in patients with metabolic syndrome.

Key words: cardiovascular diseases, arterial hypertension, diabetes mellitus, metabolic syndrome, ACE inhibitors, sartans, diuretics, beta blockers, moxonidine, glucose, glycated hemoglobin, lipids.

For citation: Baryshnikova G.A., Chorbinskaya S.A., Stepanova I.I., Blokhina O.E., Kudryavtseva N.A. Selection of medication for treatment of cardiovascular diseases in patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus. FOCUS Endocrinology. 2021; 2: 22–30. DOI: 10.47407/ef2021.2.2.0021

Согласно последним национальным рекомендациям и рекомендациям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), основная цель лечения артериальной гипертонии (АГ) заключается в максимальном снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений и тем самым снижении сердечно-сосудистой смертности [1, 2]. Для этого необходимо в первую очередь достичь целевого уровня артериального давления (АД), снизить выраженность имеющихся у па-

циента модифицируемых факторов риска (курение, дислипидемия, ожирение и пр.) или устранить их совсем, добиться регресса выявленного поражения органов-мишеней и, наконец, эффективно лечить сопутствующие заболевания, прежде всего ишемическую болезнь сердца и сахарный диабет (СД). Наличие СД 2-го типа (СД 2) у больных АГ означает высокий либо очень высокий дополнительный сердечно-сосудистый риск, но необходимо помнить о том, что некоторые эффективно снижаю-

щие АД антигипертензивные препараты (неселективные β -адреноблокаторы – β -АБ, высокие дозы тиазидных диуретиков) могут оказывать неблагоприятное воздействие на углеводный и липидный виды обмена.

Для лечения АГ в современных рекомендациях предложены 5 основных классов препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II 1-го типа (БРА), β -АБ, блокаторы медленных кальциевых каналов, диуретики. Кроме этого, существуют дополнительные антигипертензивные препараты, к числу которых относятся селективные агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов, в частности препарат моксонидин, и α -адреноблокаторы – α -АБ (доксазозин).

Эффективность лечения АГ у больных СД 2 была подтверждена в исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). В данном исследовании тщательный контроль АД приводил к снижению частоты осложнений СД на 24%, смертности от осложнений СД – на 32%, риска развития мозгового инсульта – на 44%, риска развития диабетической микроангиопатии – на 37%, прогрессирования диабетической ретинопатии – на 34%, ослабления остроты зрения – на 47% [3].

При лечении АГ у больных СД с метаболическим синдромом препаратами выбора служат ИАПФ и БРА, поскольку они наряду с высокой антигипертензивной эффективностью и метаболической нейтральностью улучшают функцию эндотелия, оказывают доказанное в многочисленных исследованиях органопротективное действие, включая очень важный при СД нефропротективный эффект, т.е. способны уменьшить протеинурию и даже снизить риск развития диабетической нефропатии.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

В ряде экспериментальных и клинических исследований показано, что ИАПФ повышают чувствительность периферических тканей к инсулину [4, 5]. Назначение ИАПФ способно предупредить развитие нефропатии и существенно удлиняет время до развития хронической почечной недостаточности как при диабетической, так и недиабетической нефропатии. Именно поэтому назначение ИАПФ рекомендовано пациентам с АГ и СД, а также с АГ и микроальбуминурией без СД. Кроме того, по данным многоцентровых рандомизированных исследований (CAPPP, NOPE, ALLNAT), ИАПФ способны снижать риск развития СД 2 у пациентов с АГ и метаболическим синдромом. Так, в исследовании CAPPP относительный риск развития СД 2 снизился на 14%, в NOPE – на 34%, в ALLNAT – на 22% [6, 7]. Воспроизводимые результаты при применении различных ИАПФ позволяют предположить наличие класс-эффекта у препаратов данной группы в отношении профилактики развития СД 2 [8].

Уровень микроальбуминурии – предиктор сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В нескольких рандомизированных исследованиях показано, что ИАПФ обладают антипротеинурической активностью, уменьшают вероятность развития диабетической нефропатии

у больных СД 1 и СД 2. В этом отношении наилучшим образом себя проявил каптоприл, в том числе у больных СД и нормальным уровнем АД.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II

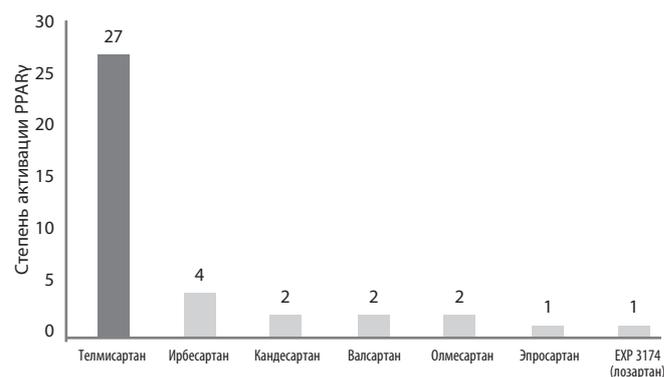
В последние годы БРА все более широко используются для лечения АГ. В пользу применения БРА свидетельствует ряд крупнейших метаанализов исследований, показавших их эффективность и безопасность. Один из таких метаанализов, включавший 29 рандомизированных контролируемых исследований ($n=162\,341$), показал, что сартаны не только снижают уровень АД, но и, подобно другим классам антигипертензивных препаратов, приводят к снижению риска развития главных сердечно-сосудистых исходов на 10% [9]. Позднее в крупнейшем метаанализе M.R. Law и соавт. (147 рандомизированных клинических исследований, $n=464\,000$) было подтверждено, что сартаны не уступают другим классам антигипертензивных препаратов в отношении снижения риска развития нежелательных исходов [10].

Как известно, первым представителем этого класса препаратов еще в 1990-х годах был лозартан. В исследовании LIFE [11] БРА лозартан сравнивали с ателололом по способности снижать риск развития первичной конечной точки (инфаркт миокарда, инсульт, сердечно-сосудистая смерть). Если в целом по группе у больных на лозартане частота развития первичной конечной точки оказалась на 13% ниже по сравнению с ателололом, то у больных СД – ниже на 24,5% ($p=0,031$). Кроме того, в группе больных, получавших лозартан, на 25% снизилось число новых случаев СД ($p<0,001$).

Все БРА (сартаны) метаболически нейтральны, однако телмисартан оказывает наиболее активирующее действие на PPAR γ -рецепторы (рис. 1), что предопределяет наличие у него более выраженного эффекта на чувствительность к инсулину и на уровень триглицеридов [12]. Будучи наиболее сильным стимулятором PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ – рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом), телмисартан регулирует внутриклеточный метаболизм липидов и глюкозы, уменьшает воспаление, оказывает антиоксидантное действие и положительное влияние на уровень

Рис. 1. Степень активации PPAR γ -рецепторов различными сартанами.

Fig. 1. Degree of PPAR γ receptor activation by various sartans.



глюкозы, триглицеридов, а также чувствительность к инсулину. По своей способности влиять на инсулинорезистентность у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом телмисартан превосходит другие сартаны [13–15].

Результаты контролируемых исследований подтвердили целесообразность применения БРА при АГ на фоне нефропатий различного генеза. В исследовании RENAAL [16], в которое были включены 1517 больных СД и диабетической нефропатией, лозартан на 35% снизил протеинурию ($p < 0,001$) и на 20% – риск развития терминальной почечной недостаточности. В дальнейшем нефропротективное действие было обнаружено и у других сартанов. В частности, оно было подтверждено у ирбесартана в исследованиях IDNT [17] и IRMA-2 [18], у валсартана в исследованиях MARVAL, DROP, VIVALDI. Так, в исследовании MARVAL альбуминурия в группе больных, получавших валсартан, после 24 нед лечения снизилась на 44%, тогда как в группе, получавшей амлодипин, этот показатель составил 8% ($p < 0,001$ между группами). Нормоальбуминурия была достигнута в 29,9% случаев в группе валсартана и в 14,5% случаев в группе амлодипина ($p < 0,001$). Следует отметить, что степень снижения АД в обеих группах была одинаковой [19]. В исследовании DROP был включен 391 пациент с СД, АГ I–II степени и альбуминурией (уровень экскреции альбумина 20–700 мкг/мин). Валсартан в дозе 160 мг достоверно снижал экскрецию альбумина к 4-й неделе терапии (на 13–20%; $p < 0,01$). К 30-й неделе терапии отмечено достоверное усиление антипротеинурического эффекта: при применении валсартана в дозе 160 мг экскреция альбумина снизилась на 25% ($p = 0,03$). В итоге у пациентов, получавших валсартан в дозе 320 мг, нормаальбуминурия была достигнута в 19,2% случаев, в то время как на валсартане в дозе 160 мг таких оказалось 12,4%, т.е. имел место отчетливый дозозависимый эффект [20, 21].

Нефропротективный эффект телмисартана у больных СД 2 с микроальбуминурией или протеинурией доказан в исследованиях DETAIL [22], INNOVATION [23] и TRENDY [24]. Следует отметить, что появившийся позже олмесартан также продемонстрировал выраженное антипротеинурическое действие: при переводе с лозартана, валсартана, кандесартана и телмисартана на олмесартан отмечено дополнительное снижение протеинурии на 28,4% ($p < 0,05$) [25].

β-Адреноблокаторы

Исключение β-АБ из числа основных классов антигипертензивных препаратов в США и Великобритании связано с опасениями ухудшения течения сопутствующих заболеваний и развития негативных метаболических эффектов – увеличения инсулинорезистентности, повышения уровня триглицеридов и, напротив, снижения уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови. Так, по данным исследования ASCOT [26], в группе пациентов, принимавших β-АБ атенолол в комбинации с диуретиком, по сравнению с пациентами, получавшими блокатор кальциевых каналов в сочетании с ИАПФ, от-

мечалось более частое (на 30%) развитие СД. Однако β-АБ – весьма неоднородная группа препаратов, и, охладев к атенололу, не следует «мазать черной краской» некоторые другие препараты этого класса. В исследовании CIBIS-ELD подтверждено, что высокоселективный β-АБ бисопролол не влияет на гликемию, степень альбуминурии и липидный профиль [27]. Влияние бисопролола на уровень глюкозы крови у больных с сопутствующим СД 2 изучено, в частности, H.U. Janka и соавт. [28]. Достоверных различий в изменении уровня глюкозы в группах бисопролола и плацебо через 2 нед терапии выявлено не было.

Как известно, β-АБ, оказывающие сосудорасширяющее действие (карведилол, небиволол), метаболически нейтральны либо даже способны снизить инсулинорезистентность [29, 30]. Механизмы вазодилатации у карведилола и небиволола различны: карведилол наряду с β-адреноблокирующим эффектом оказывает еще и α-адреноблокирующее действие (в связи с чем его иногда называют «гибридным» αβ-АБ), в то время как небиволол способен оказывать стимулирующее действие на β₃-адренорецепторы, что в итоге приводит к повышению образования эндотелием оксида азота и, соответственно, к вазодилатации и ряду благоприятных метаболических эффектов.

В рандомизированном многоцентровом двойном слепом исследовании GEMINI изучали влияние карведилола и метопролола тартрата на уровни гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), глюкозы и липидного спектра у больных АГ с сопутствующим СД 2 (n=1011 больных). Через 5 мес терапии уровни глюкозы и HbA_{1c} не изменились в группе карведилола и достоверно ($p < 0,001$) увеличились в группе метопролола тартрата [31].

Как сказано выше, особенностью небиволола является не только исключительно высокая β1-селективность, но и вазодилатирующее действие [32, 33]. Полагают, что благодаря этому двойному действию небиволол обладает всеми достоинствами класса β-АБ как класса антигипертензивных препаратов, но при этом лишен их недостатков [34, 35].

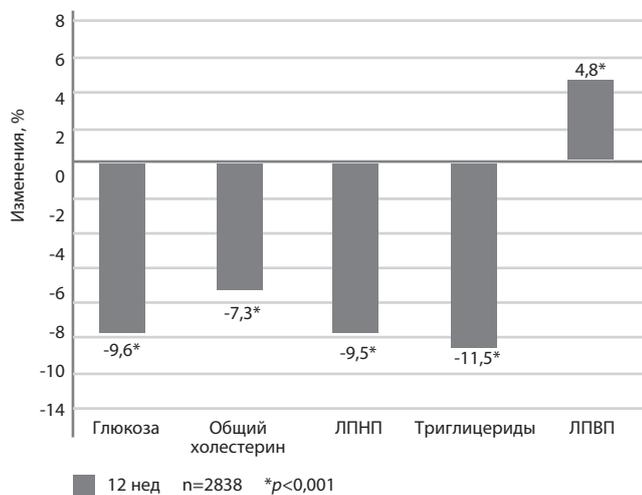
При назначении больным АГ атенолола или небиволола через 24 нед отмечено, что при сопоставимом достоверном снижении уровня АД в группе атенолола значительно увеличился уровень показателей, характеризующих состояние углеводного и липидного обмена, в то время как в группе небиволола повышения данных показателей отмечено не было [36].

На фоне терапии небивололом отмечено снижение уровня глюкозы в крови через 2 ч после приема пищи на 14% и триглицеридов на 12% [37]. Такие позитивные метаболические эффекты связывают не столько с высокой селективностью препарата, сколько с сосудорасширяющим эффектом в результате выработки эндотелием оксида азота.

В проспективном многоцентровом исследовании YESTONO [38] пациентам (n=2838) с АГ и СД 2 в течение 3 мес назначали небиволол в виде монотерапии или комбинированной терапии с другими АГ-препаратами (у 62% – с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостеро-

Рис. 2. Изменение уровня глюкозы и липидов у больных АГ и СД через 3 мес от начала терапии небивололом в исследовании YESTONO.

Fig. 2. Changes in glucose and lipid levels in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus after 3 month of nebivolol therapy, YESTONO study.



новой системы – РААС). Наряду с эффективным снижением АД небиволол продемонстрировал положительное влияние на большинство метаболических параметров, таких как гликемия натощак, липидный профиль и уровень HbA_{1c} (рис. 2). Полученные данные согласуются с результатами ранее выполненных исследований, в которых небиволол не оказывал отрицательного влияния на метаболические параметры (например, чувствительность к инсулину) у больных АГ и СД 2. В этом же исследовании была отмечена способность небиволола уменьшать микроальбуминурию на 24,8%, что представляет весьма актуальным для больных, страдающих СД и диабетической нефропатией.

Следует добавить, что в плацебоконтролируемом исследовании SENIORS, в котором изучалась эффективность небиволола при хронической сердечной недостаточности у пожилых больных, проанализировали количество новых случаев СД в группе плацебо и в группе небиволола, и среди больных, получавших небиволол, была выявлена тенденция к более редкому появлению новых случаев СД по сравнению с группой плацебо [39].

Диуретики

Способность тиазидных диуретиков снижать уровень систолического АД и, что особенно важно, риск развития сердечно-сосудистых осложнений продемонстрирована в ряде крупномасштабных плацебоконтролируемых исследований, таких как SHEP, STOP-Hypertension I–II, ALLHAT. В настоящее время в России из диуретиков в виде монотерапии или в составе фиксированных комбинаций наиболее часто назначается гидрохлоротиазид (ГХТ). Как известно, диуретики, особенно при назначении их в больших дозах, способны вызывать нарушения электролитного баланса в виде гипокалиемии и гипомagneмии с увеличением риска развития нарушений ритма, а также нарушения углеводного, липидного и пу-

ринового обмена, в связи с чем при их назначении необходимо контролировать уровни электролитов, глюкозы, липидов, мочевой кислоты. Именно поэтому при лечении АГ не рекомендуется превышать дозу ГХТ 12,5–25 мг, хлорталидона 12,5–25 мг, индапамида 1,25–2,5 мг. Однако у больных с нарушенной толерантностью к углеводам применение ГХТ в дозе 12,5–25 мг может приводить к повышению уровня глюкозы крови и содержания HbA_{1c} , т.е. эта доза не является метаболически нейтральной; и даже при использовании комбинации ГХТ с блокаторами РААС, способными, как известно, улучшать углеводный обмен, не всегда удается нивелировать побочное действие диуретика [40, 41].

Среди тиазидоподобных диуретиков особое место занимает индапамид, который иногда называют диуретиком без диуретического эффекта. Действительно, индапамид в дозе до 2,5 мг (Индапамид ретард 1,5 мг) не изменяет суточный объем мочи, действуя главным образом как периферический вазодилататор. В отличие от ГХТ индапамид оказывает небольшое влияние на уровень калия, глюкозы, общего холестерина и триглицеридов. Однако в новой инструкции к препарату указано, что пациентам с СД применять его следует с осторожностью. Это связано с проаритмогенным эффектом индапамида, который выражается в развитии опасных для жизни аритмий типа «пируэт» за счет удлинения интервала QT, что объясняется его способностью тормозить активность калиевых каналов в кардиомиоцитах (которая и без того нередко нарушена у больных СД) с увеличением риска развития желудочковых аритмий.

A.J. Reyes и соавт. [42] сравнили эффективность применения у пациентов с тяжелой АГ четырех мочегонных препаратов: индапамида, ГХТ, циклопентазида и тораसेмида. Каждый из указанных препаратов был единственным антигипертензивным средством в течение 8–12 нед. Отмечено, что торасемид и индапамид способствовали более выраженному снижению уровня АД, чем ГХТ и циклопентазид, при этом торасемид, в отличие от тиазидных диуретиков, не оказывал негативного влияния на уровень глюкозы в крови натощак. В этом же исследовании было изучено влияние разных доз торасемида на углеводный и липидный обмен при длительном (48 нед) применении; достоверных сдвигов уровня глюкозы, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и ЛПВП при использовании торасемида в дозе 5–10 мг обнаружено не было.

Агонисты имидазолиновых рецепторов

В связи с тем что в патогенезе АГ важную роль играет активация симпатической нервной системы (СНС), для лечения АГ целесообразно назначать препараты, способные снижать активность СНС, в первую очередь β -АБ. Однако у части больных назначение β -АБ невозможно из-за наличия абсолютных противопоказаний, к числу которых относятся бронхиальная астма и нарушения атриовентрикулярной проводимости 2–3-й степени. В этом случае могут быть с успехом назначены препараты центрального действия 2-го поколения, такие как селективные

Препараты, содержащие фиксированные комбинации БРА с антагонистами кальция и диуретиками <i>Medications containing fixed-dose combinations of ARBs, calcium antagonists, and diuretics</i>		
БРА + диуретик		
Гизаар, Лориста Н, Лозап плюс	Лозартан	Гидрохлоротиазид
Ко-диован, Вальсакор Н	Валсартан	Гидрохлоротиазид
Ко-апровель	Ирбесартан	Гидрохлоротиазид
Кардосал плюс	Олмесартан	Гидрохлоротиазид
Микардис плюс	Телмисартан	Гидрохлоротиазид
Атаканд плюс	Кандесартан	Гидрохлоротиазид
Теветен плюс	Эпросартан	Гидрохлоротиазид
Эдарби Кло	Азилсартан	Хлорталидон
БРА + антагонист кальция		
Эксфорж, Вамлосет	Валсартан	Амлодипин
Лортенза	Лозартан	Амлодипин
Аттенго	Олмесартан	Амлодипин

агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов (моксонидин), антигипертензивное действие которых связано с активацией имидазолиновых рецепторов 1-го типа, находящихся в ростральной вентролатеральной области продолговатого мозга. Назначение моксонидаина сопровождается снижением уровня норэпинефрина с последующим уменьшением периферического сосудистого сопротивления. Способность моксонидаина влиять на чувствительность тканей к инсулину изучалась в нескольких исследованиях [43]. G. Derosa и соавт. сравнили эффективность моксонидаина в виде монотерапии и в комбинации с ирбесартаном у больных АГ и СД. В течение 3 мес все больные получали моксонидин в дозе 0,2 мг, затем части пациентов дозу препарата удвоили, а остальным к моксонидину в дозе 0,2 мг добавили ирбесартан в дозе 150 мг/сут. В обеих группах было отмечено достоверное снижение АД, однако только при применении моксонидаина в дозе 0,4 мг/сут наблюдалось снижение уровня глюкозы крови и HbA_{1c} с улучшением индекса инсулинчувствительности, а также достоверное повышение уровня холестерина ЛПВП [44]. Влияние моксонидаина на метаболический статус изучалось также в исследовании ALMAZ: чувствительность тканей к инсулину повышалась в равной степени при назначении моксонидаина и метформина [45]. В крупном многоцентровом международном исследовании MERSY у больных с метаболическим синдромом при назначении моксонидаина отмечено достоверное улучшение показателей, характеризующих углеводный и липидный виды обмена; особенно впечатляющим оказалось снижение уровня триглицеридов на 24% [46] у больных с метаболическим синдромом, участвовавших как в исследовании MERSY, так и в исследовании ALMAZ. В связи с положительным влиянием на компоненты метаболического синдрома моксонидин был рекомендован Минздравом России для лечения АГ у этой категории больных [47].

Фиксированные комбинации

Существует большое количество фиксированных комбинаций, в состав которых входят блокаторы РААС и ан-

тагонисты кальция или диуретики. В большинстве фиксированных комбинаций в качестве антагониста кальция выступает амлодипин, в качестве диуретика – ГХТ, реже индапамид.

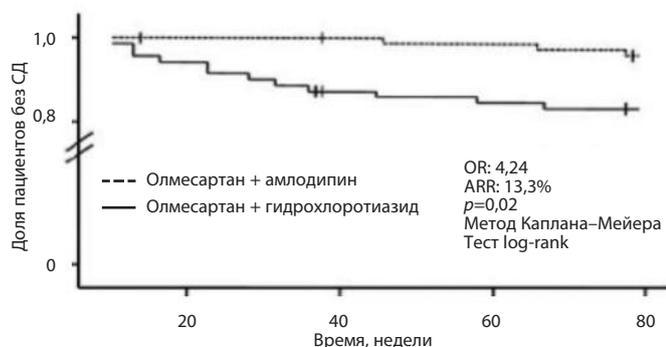
В исследовании ADVANCE использование фиксированной комбинации периндоприла и индапамида (препарат Нолипрел) у пациентов с СД 2 привело к достоверному снижению риска развития макроваскулярных осложнений (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, сердечно-сосудистая смерть). По завершении данного исследования наблюдение за пациентами с СД и АГ было продолжено в исследовании ADVANCE-ON (в итоге продолжительность наблюдения составила более 9 лет) [48]. Нолипрел не только обеспечил снижение АД до 137/74 мм рт. ст., но и привел к снижению риска смерти от всех причин на 9% (относительный риск – ОР 0,91; $p=0,03$), сердечно-сосудистой смертности на 12% (ОР 0,88; $p=0,04$) и макрососудистых осложнений ($p=0,06$) в группе, получавшей периндоприл/индапамид, по сравнению с группой стандартного лечения.

Все зарегистрированные в Российской Федерации сартаны существуют в виде фиксированной комбинации с диуретиком ГХТ, и только азилсартан – в виде фиксированной комбинации с хлорталидоном (см. таблицу). Достаточно давно существуют фиксированные комбинации сартанов с антагонистом кальция амлодипином, в том числе появилось большое количество дженериковых комбинаций. Какой из этих комбинаций отдать предпочтение у больных с метаболическим синдромом?

В исследовании OLAS была изучена антигипертензивная эффективность, влияние на маркеры воспаления и углеводный обмен фиксированных комбинаций олмесартана с амлодипином или ГХТ у больных с метаболическим синдромом и АГ I и II стадии [49]. 120 пациентов были рандомизированы на тех, кому предстояло получить олмесартан 20 мг / амлодипин 5 мг или олмесартан 20 мг / ГХТ 12,5 мг. При необходимости (если целевой уровень АД не был достигнут) через 13 нед дозы удваивались, еще через 13–26–39 нед добавлялся α -АБ доксазозин в дозе 4–8–16 мг. По окончании исследования че-

Рис. 3. Анализ Каплана–Мейера. Выживание без СД при использовании олмесартана в комбинации с амлодипином или гидрохлоротиазидом.

Fig. 3. Kaplan–Meier survival analysis. Diabetes-free survival in patients treated with the combination of olmesartan, amlodipine, and hydrochlorothiazide.



Примечание. ARR – absolute risk reduction (снижение абсолютного риска), OR – odds ratio (отношение шансов).

рез 80 нед в обеих группах около 80% больных достигли целевого уровня АД, у 50% снизилась альбуминурия. Однако лишь в группе олмесартана/амлодипина снизился индекс инсулинорезистентности (на 24%, $p < 0,01$), повысился уровень адипонектина плазмы (на 16%, $p < 0,05$) и значительно снизился уровень изученных маркеров воспаления, за исключением С-реактивного белка, который уменьшился в равной степени в обеих группах. Риск развития СД оказался достоверно ниже при применении олмесартана/амлодипина ($p = 0,02$); рис. 3. Следовательно, комбинация олмесартана и амлодипина у больных с метаболическим синдромом предпочтительна.

Статины

Поскольку при сочетании АГ и СД значительно увеличивается риск развития сердечно-сосудистых осложнений, при лечении данных пациентов необходимо контролировать и другие, помимо АГ, имеющиеся у них факторы риска, включая дислипидемию (рекомендовано назначение гиполипидемической терапии, в первую очередь статинов) [2].

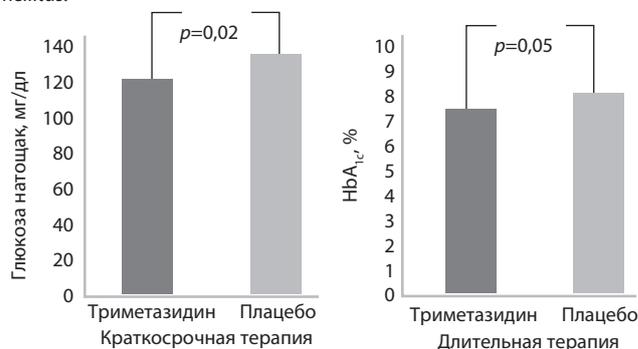
Диабетогенное действие статинов. На протяжении ряда лет считалось, что диабетогенное действие статинов присуще всему классу препаратов, хотя и реализуется главным образом у больных с исходно нарушенной толерантностью к углеводам. Однако оказалось, что этим нежелательным эффектом не обладает сравнительно новый препарат из группы статинов – питавастатин (в России появился около 5 лет назад).

В крупном постмаркетинговом исследовании LIVES было показано, что питавастатин не только не способствует развитию гипергликемии и СД, но, напротив, умеренно (на 0,28%, $p < 0,001$) снижает уровень HbA_{1c} у больных СД, получавших сахароснижающие препараты ($n = 922$) [50].

В рандомизированном проспективном исследовании J-PREDICT (1120 больных с нарушенной толерантностью к глюкозе) всем пациентам рекомендовали изменение

Рис. 4. Улучшение показателей углеводного обмена после назначения триметазидина больным ишемической кардиомиопатией и СД.

Fig. 4. Carbohydrate metabolism indices improvement after prescribing trimetazidine to patients with ischemic cardiomyopathy and diabetes mellitus.



образа жизни, при этом половине больных в дополнение назначали питавастатин в дозе 1–2 мг/сут. Через 6 лет в группе питавастатина отмечено достоверное снижение относительного риска развития СД на 18% ($p = 0,041$) по сравнению с группой, которой было рекомендовано только изменение образа жизни [51]. В одном из недавних исследований 6-месячное лечение больных СД 2 питавастатином привело к снижению уровня HbA_{1c} в том числе у пациентов, у которых предшествующий прием аторвастатина спровоцировал ухудшение гликемического профиля [52].

Y. Wang и соавт. изучали влияние на углеводный обмен интенсивной (4 мг/сут) терапии питавастатином у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и успешным чрескожным коронарным вмешательством в сравнении с терапией аторвастатином в дозе 20 мг/сут [53]. Через 6 мес при сопоставимом снижении уровней общего холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов, аполипопротеина В достоверное ($p < 0,05$) снижение уровня глюкозы, индекса инсулинорезистентности и HbA_{1c} произошло только на фоне питавастатина, но не в группе аторвастатина. В настоящее время имеющиеся данные указывают на наименьшую вероятность того, что питавастатин инициирует развитие диабета.

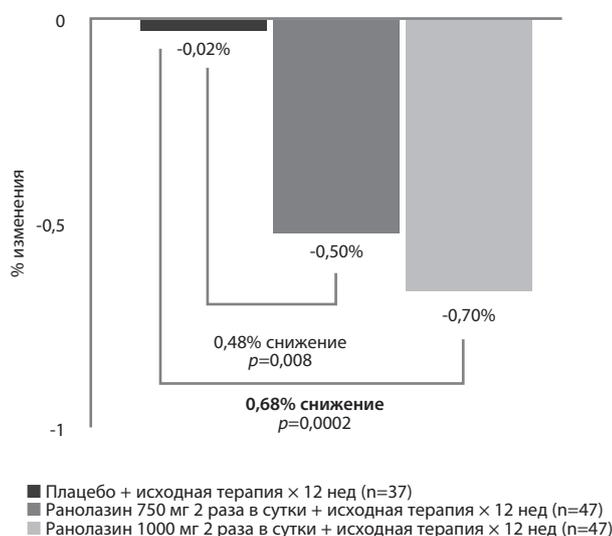
Триметазидин, ранолазин

Из препаратов 2-й линии для лечения стабильной стенокардии с сопутствующим СД привлекают внимание триметазидин и ранолазин. У триметазидина хорошая доказательная база и при стенокардии, и при ишемической кардиомиопатии, причем препарат не только уменьшает частоту приступов стенокардии, но и улучшает сократительную функцию миокарда левого желудочка, улучшает прогноз и оказывает положительное влияние на показатели углеводного обмена (рис. 4) [54].

В исследовании CARISA продемонстрировал свою способность улучшать состояние углеводного обмена ранолазин. У больных СД через 12 нед после добавления ранолазина в дозах 750 и 1000 мг 2 раза в сутки к исходной терапии не только уменьшилась частота приступов сте-

Рис. 5. Влияние ранолозина на уровень HbA_{1c} у пациентов с СД через 12 нед в исследовании CARISA.

Fig. 5. Effects of ranolazine on HbA_{1c} levels in patients with diabetes mellitus 12 weeks later, CARISA study.



нокардии в неделю ($p=0,008$) и количество таблеток сублингвального нитроглицерина [55], но и было обнаружено высокодостоверное дозозависимое снижение уровня HbA_{1c} (рис. 5). Следовательно, применение ранолозина не только эффективно для лечения стенокардии, но и мо-

жет улучшить гликемический контроль у больных СД, что служит его дополнительным преимуществом у пациентов с субоптимальным контролем уровня глюкозы [56, 57]. В рандомизированном исследовании TERISA с участием 949 больных стабильной стенокардией и СД 2, получавших 1–2 антиангинальных препарата, было показано статистически достоверное клиническое улучшение течения стенокардии, уменьшение числа ангинозных приступов и потребности в нитратах, улучшение переносимости физической нагрузки и снижение плазменных концентраций HbA_{1c} . Интересно, что в исследовании TERISA больший терапевтический эффект был отмечен у пациентов с худшим гликемическим контролем [58], что авторы назвали интригующим результатом.

Таким образом, мы обладаем достаточным арсеналом средств для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, но терапия должна быть индивидуализирована с учетом наличия у пациентов нарушений углеводного и липидного обмена, включая СД. Следует выбирать те антигипертензивные, антиангинальные и гиполипидемические препараты, которые не только не будут усугублять имеющиеся у пациента нарушения метаболизма, но окажут положительное воздействие на них.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2013; 31 (10): 1925–38. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328364ca4c
- Российское кардиологическое общество. Артериальная гипертензия у взрослых: Клинические рекомендации. 2020. <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedhypert.pdf> [Rossijskoe kardiologicheskoe obshchestvo. Arterial'naya gipertenziya u vzroslykh: Klinicheskie rekomendatsii. 2020. <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedhypert.pdf> (in Russian).]
- UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *UK Prospective Diabetes Study Group. BMJ* 1998; 317 (7160): 703–13.
- Galletti F, Strazzullo P, Capaldo B et al. Controlled study of the effect of angiotensin converting enzyme inhibition versus calcium-entry blockade on insulin sensitivity in overweight hypertensive patients: Trandolapril Italian Study (TRIS). *J Hypertens* 1999; 17 (3): 439–45. DOI: 10.1097/00004872-199917030-00018
- Shiuchi T, Cui TX, Wu L et al. ACE inhibitor improves insulin resistance in diabetic mouse via bradykinin and NO. *Hypertension* 2002; 40 (3): 329–34. DOI: 10.1161/01.hyp.0000028979.98877.0c
- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators (HOPE), Yusuf S, Sleight P et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342 (3): 145–53. DOI: 10.1056/NEJM20001203420301
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288 (23): 2981–97. DOI: 10.1001/jama.288.23.2981
- Niskanen L, Hedner T, Hansson L et al. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001; 24 (12): 2091–6. DOI: 10.2337/diacare.24.12.2091
- Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362 (9395): 1527–35. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)14739-3
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665. DOI: 10.1136/bmj.b1665
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359 (9311): 995–1003. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08089-3
- Benson SC, Pershad Singh HA, Ho CI et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARgamma-modulating activity. *Hypertension* 2004; 43 (5): 993–1002. DOI: 10.1161/01.HYP.0000123072.34629.57
- Vitale C, Mercurio G, Castiglioni C et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 2005; 4: 6. DOI: 10.1186/1475-2840-4-6
- Takagi H, Umemoto T. Telmisartan improves insulin sensitivity: a meta-analysis of randomized head-to-head trials. *Int J Cardiol* 2012; 156 (1): 92–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.11.070
- Derosa G, Ragonesi PD, Mugellini et al. Effects of telmisartan compared with eprosartan on blood pressure control, glucose metabolism and lipid profile in hypertensive, type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled 12-month study. *Hypertens Res* 2004; 27 (7): 457–64. DOI: 10.1291/hypres.27.457
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345 (12): 861–9. DOI: 10.1056/NEJMoa011161
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345 (12): 851–60. DOI: 10.1056/NEJMoa011303

18. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345 (12): 870–8. DOI: 10.1056/NEJMoa011489
19. Viberti G, Wheeldon NM; MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 106 (6): 672–8. DOI: 10.1161/01.cir.0000024416.33113.0a
20. Suzuki K, Souda S, Ikarashi T et al. Renoprotective effects of low-dose valsartan in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 57 (3): 179–83. DOI: 10.1016/s0168-8227(02)00098-0
21. Hollenberg NK, Parving HH, Viberti G et al. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens* 2007; 25 (9): 1921–6. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328277596e
22. Barnett AH, Bain SC, Bouter P et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004; 351 (19): 1952–61. DOI: 10.1056/NEJMoa042274
23. Makino H, Haneda M, Babazono T et al. Microalbuminuria reduction with telmisartan in normotensive and hypertensive Japanese patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of The Incipient to Overt: Angiotensin II Blocker, Telmisartan, Investigation on Type 2 Diabetic Nephropathy (INNOVATION) study. *Hypertens Res* 2008; 31 (4): 657–64. DOI: 10.1291/hypr.31.657
24. Schmieder RE, Delles C, Mimran A et al. Impact of telmisartan versus ramipril on renal endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30 (6): 1351–6. DOI: 10.2337/dc06-1551
25. Ikeda H, Hamamoto Y, Honjo S et al. Olmesartan reduced microalbuminuria in Japanese subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 83 (1): 117–8. DOI: 10.1016/j.diabres.2008.10.013
26. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9489): 895–906. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1
27. Wai B, Kearney LG, Hare DL et al. Beta blocker use in subjects with type 2 diabetes mellitus and systolic heart failure does not worsen glycaemic control. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 14. DOI: 10.1186/1475-2840-11-14
28. Janka HU, Ziegler AG, Disselhoff G, Mehnert H. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria, and haemoglobin A1 in noninsulin-dependent diabetics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (Suppl. 11): S96–9. DOI: 10.1097/00005344-198511001-00018
29. Jacob S, Balletshofer B, Henriksen EJ et al. Beta-blocking agents in patients with insulin resistance: effects of vasodilating beta-blockers. *Blood Press* 1999; 8 (5–6): 261–8. DOI: 10.1080/080370599439463
30. Giugliano D, Acampora R, Marfella R et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126 (12): 955–9. DOI: 10.7326/0003-4819-126-12-199706150-00004
31. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292 (18): 2227–36. DOI: 10.1001/jama.292.18.2227
32. Cleophas TJ. Experimental evidence of selective antagonistic action of Nebivolol on β_1 -adrenergic receptors. *J Clin Med* 1998; 2: 1–8.
33. Van Nueten J.M. et al. In vitro pharmacological profile of R065824, a potent and selective β_1 -adrenergic antagonist. *JRF Preclinical Research Report R065834/8*. 1985 Nov.
34. Kallistratos MS, Poulimenos LE, Manolis AJ. Vasodilator β -blockers: a different class of antihypertensive agents? *Future Cardiol* 2014; 10 (6): 669–71. DOI: 10.2217/fca.14.51
35. Zanchetti A. Clinical pharmacodynamics of nebivolol: new evidence of nitric oxide-mediated vasodilating activity and peculiar haemodynamic properties in hypertensive patients. *Blood Press Suppl* 2004; 1: 17–32. DOI: 10.1080/08038020410016548
36. Badar VA, Hiwara SK, Shrivastava MP et al. Comparison of nebivolol and atenolol on blood pressure, blood sugar, and lipid profile in patients of essential hypertension. *Indian J Pharmacol* 2011; 43 (4): 437–40. DOI: 10.4103/0253-7613.83117
37. Мычка В.Б., Жернакова Ю.В., Зюзина Н.Е. и др. Эффективность небивола у больных сахарным диабетом и метаболическим синдромом. *Consilium Medicum*. 2008; 10 (5): 86–90. [Mychka V.B., Zhernakova Yu.V., Zyuzina N.E. et al. Effektivnost' nebivolola u bol'nykh sakharnym diabetom i metabolicheskim sindromom. *Consilium Medicum*. 2008; 10 (5): 86–90 (in Russian).]
38. Schmidt AC, Graf C, Brixius K, Scholze J. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the YESTONO study. *Clin Drug Investig* 2007; 27 (12): 841–9. DOI: 10.2165/00044011-200727120-00006



Андрогель®

тестостерон 50 мг

Контролируемая терапия дефицита тестостерона

- Физиологические значения концентрации тестостерона без пиков
- Суточные колебания соответствуют циркадным ритмам эндогенного тестостерона



Рекомендации **Европейской Ассоциации урологов по гипогонадизму** призывают:

«Используйте гель тестостерона, а не длительно действующие препараты-депо при инициации терапии, так как в этом случае лечение может быть скорректировано или прекращено при необходимости!»

1. Рекомендации Европейской Ассоциации Урологов по гипогонадизму 2021 <https://uroweb.org/guideline/sexual-and-reproductive-health/#3>

ООО «Безен Хелскае РУС»
Россия, 123022, г. Москва, ул. Сергея Макеева, д. 13.
Тел.: (495) 980 10 67; факс: (495) 980 10 68. www.безен.рф

BESINS
HEALTHCARE
Innovating for Well-being

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

39. Agabiti Rosei E, Rizzoni D. Metabolic profile of nebivolol, a beta-adrenoceptor antagonist with unique characteristics. *Drugs* 2007; 67 (8): 1097–107. DOI: 10.2165/00003495-200767080-00001
40. Sarafidis PA, Bakris GL. Antihypertensive therapy and the risk of new-onset diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29 (5): 1167–9. DOI: 10.2337/diacare.2951167
41. Fernández R, Puig JG, Rodríguez-Pérez JC et al. Effect of two antihypertensive combinations on metabolic control in type-2 diabetic hypertensive patients with albuminuria: a randomised, double-blind study. *J Hum Hypertens* 2001; 15 (12): 849–56. DOI: 10.1038/sj.jhh.1001279
42. Reyes AJ, Chiesa PD, Santucci MR et al. Hydrochlorothiazide versus a non-diuretic dose of torasemide as once-daily antihypertensive monopharmacotherapy in elderly patients. A randomized and double-blind study. *Prog Pharmacol Clin Pharmacol* 1990; 8 (1): 183–209.
43. Sanjuliani AF, Genelhu de Abreu V, Uelers Braga J et al. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma renin activity, plasma aldosterone, leptin, and metabolic profile in obese hypertensive patients. *J Clin Basic Cardiol* 2004; 7: 19–25.
44. Derosa G, Cicero AF, D'Angelo A et al. Metabolic and antihypertensive effects of moxonidine and moxonidine plus irbesartan in patients with type 2 diabetes mellitus and mild hypertension: a sequential, randomized, double-blind clinical trial. *Clin Ther* 2007; 29 (4): 602–10. DOI: 10.1016/j.clinthera.2007.03.015
45. Chazova I, Almazov VA, Shlyakhto E. Moxonidine improves glycaemic control in mildly hypertensive, overweight patients: a comparison with metformin. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8 (4): 456–65. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2006.00606.x
46. Мычка В.Б., Тишина Е.В., Жернакова Ю.В. и др. Значение агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина в лечении больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. Результаты исследования MERSY в России. Системные гипертензии. 2010; 1: 52–6. [Mychka V.B., Tishina E.V., Zhernakova Yu.V. et al. Znachenie agonista imidazolinykh retseptorov moksonidina v lechenii bol'nykh arterial'noy gipertoniey i metabolicheskim sindromom. Rezul'taty issledovaniya MERSY v Rossii. Systemic Hypertension. 2010; 1: 52–6 (in Russian).]
47. Чазова И.Е., Недогода С.В., Жернакова Ю.В. и др. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями. Кардиологический вестник. 2014; 9 (1): 3–57. [Chazova I.E., Nedogoda S.V., Zhernakova Yu.V. et al. Rekomendatsii po vedeniyu bol'nykh arterial'noy gipertoniey s metabolicheskimi narusheniyami. Russian Cardiology Bulletin. 2014; 9 (1): 3–57 (in Russian).]
48. Zoungas S, Chalmers J et al. Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. *Diabetologia* 2013; 3: 61–6.
49. Martinez-Martin FJ, Rodriguez-Rosas H, Peiro-Martinez I et al. Olmesartan/amlodipine vs olmesartan/hydrochlorothiazide in hypertensive patients with metabolic syndrome: the OLAS study. *J Hum Hypertens* 2011; 25 (6): 346–53. DOI: 10.1038/jhh.2010.104
50. Teramoto T, Shimano H, Yokote K, Urashima M. New evidence on pitavastatin: efficacy and safety in clinical studies. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11 (5): 817–28. DOI: 10.1517/14656561003641990
51. Yamazaki T, Kishimoto J, Ito C et al. Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance (the J-PREDICT study): rationale, study design, and clinical characteristics of 1269 patients. *Diabetol Int* 2011; 2: 134–40.
52. Huang CH, Huang YY, Hsu BR. Pitavastatin improves glycosylated hemoglobin in patients with poorly controlled type 2 diabetes. *J Diabetes Investig* 2016; 7 (5): 769–76. DOI: 10.1111/jdi.12483
53. Wang YB, Fu XH, Gu XS et al. Effects of intensive pitavastatin therapy on glucose control in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiovasc Dis* 2017; 7 (4): 89–96
54. Fragasso G, Piatti Md PM, Monti L et al. Short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2003; 146 (5): E18. DOI: 10.1016/S0002-8703(03)00415-0
55. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291 (3): 309–16. DOI: 10.1001/jama.291.3.309
56. Chisholm JW, Goldfine AB, Dhalla AK et al. Effect of ranolazine on A1C and glucose levels in hyperglycemic patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Diabetes Care* 2010; 33 (6): 1163–8. DOI: 10.2337/dc09-2334
57. Timmis AD, Chaitman BR, Crager M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA1c in patients with chronic angina and diabetes. *Eur Heart J* 2006; 27 (1): 42–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi495
58. Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA et al. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2013; 61 (20): 2038–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.011

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / Information about the authors

Барышников Галина Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии, ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ. E-mail: bargalan@mail.ru

Galina A. Baryshnikova – D. Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation. E-mail: bargalan@mail.ru

Чорбинская Светлана Алексеевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии, ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ

Svetlana A. Chorbinskaya – D. Sci. (Med.), Full Prof., Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation

Степанова Ирина Ираклиевна – канд. мед. наук, доцент каф. семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии, ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ

Irina I. Stepanova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation

Блохина Ольга Евгеньевна – ассистент каф. семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии, ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ

O'lga E. Blokhina – Assistant, Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation

Кудрявцева Наталья Александровна – ассистент каф. семейной медицины с курсами клинической лабораторной диагностики, психиатрии и психотерапии, ФГБУ ДПО ЦГМА УД Президента РФ

Natal'ya A. Kudryavtseva – Assistant, Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.05.2021