

# Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал**

**Клинический протокол  
диагностики и лечения.  
Синдром преждевременного  
возбуждения желудочков**

**2-й Конгресс ревматологов  
РК памяти профессора  
Сейсенбаева А.Ш.**

**Персонализированный  
подход» должен быть  
использован как инструмент  
улучшения качества  
контроля стенокардии  
в Казахстане**

**Тромбопрофилактика  
при ожирении: обзор  
современных рекомендаций**

**Антикоагулянтная терапия  
у пожилых пациентов  
с фибрилляцией предсердий**

**Экстренные и неотложные  
состояния, обусловленные  
артериальной гипертонией  
(гипертонические кризы)**



**№10 (121), 2019**

**Кардиология  
Ревматология**



# Каптоприл ШТАДА®

## каптоприл



## ПОМОЩЬ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОМ КРИЗЕ

Перед применением изучите инструкцию  
по медицинскому применению!

РК-ЛС-5№022634

Дата регистрации: 09.01.2017, действительно до: 09.01.2022

РК-ЛС-5№022621

Дата регистрации: 30.12.2016, действительно до: 30.12.2021

РК-ЛС-5№022633

Дата регистрации: 09.01.2017, действительно до: 09.01.2022

## Международное непатентованное название

Каптоприл

## Лекарственная форма

Таблетки 12,5 мг, 25 мг и 50 мг

## Показания

- артериальная гипертензия
- хроническая сердечная недостаточность (в составе комплексной терапии)

## Способ применения и дозы

Доза Каптоприл ШТАДА® подбирается индивидуально.

Рекомендуемая максимальная доза составляет 150 мг.

### Артериальная гипертензия

Рекомендуемая начальная доза по 12,5 мг 2 раза в сутки. Доза может быть увеличена постепенно, с интервалом в 2 недели, до 100-150 мг в сутки. Каптоприл может использоваться один или в комбинации с другими антигипертензивными препаратами.

### Сердечная недостаточность

Лечение начинают под тщательным медицинским наблюдением.

Стартовая доза 6,25 мг или 12,5 мг два или три раза в день. Дозу следует увеличивать постепенно с интервалом, 2 недели для оценки ответа пациента.

### Дозировка у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет)

Рекомендованная начальная доза составляет по 6,25 мг 2 раза в сутки.

### Дозировка у детей

Применение Каптоприл ШТАДА® у детей и подростков 18 лет и младше не рекомендуется, т.к. эффективность и безопасность каптоприла не была полностью установлена.

## Способ применения:

Каптоприл ШТАДА® может применяться до, во время и после приема пищи.

## Побочные действия

- тошнота, рвота, раздражение желудка, боль в животе, анорексия, диарея, запор
- сухой, непродуктивный кашель, диспноэ, бронхоспазм
- зуд с сыпью или без, сыпь, алопеция, ангионевротический отек
- снижение вкуса, головокружение, сонливость, утомляемость, недомогание, лихорадка, головная боль, парестезия, цереброваскулярные расстройства

## Противопоказания

- гиперчувствительность к каптоприлу или другому ингибитору ангиотензинпревращающего фермента в анамнезе
- гиперчувствительность к любому компоненту препарата
- наследственный / идиопатический ангионевротический отек
- второй и третий триместр беременности
- лактация

## Лекарственные взаимодействия

Ингибиторы АПФ снижают потери калия, вызванные диуретиками.

Калий сберегающие диуретики, препараты калия и калийсодержащие заменители соли могут привести к значительному увеличению содержания калия в плазме крови. При применении петлевых или тиазидных диуретиков с Каптоприлом ШТАДА® повышается риск развития выраженной гипотензии. Одновременное применение некоторых анестетиков, трициклических антидепрессантов и антипсихотических препаратов с ингибиторами АПФ усиливает гипотензивный эффект. При одновременном применении с нестероидными противовоспалительными средствами снижается антигипертензивный эффект Каптоприла ШТАДА®, повышается риск снижения функции почек. В-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов взаимно усиливают гипотензивный эффект. Нитроглицерин взаимно усиливает гипотензивный и антиангинальный эффекты.

## Особые указания

У пациентов с артериальной гипертензией, у которых отмечается снижение объема и/или содержания натрия, в связи с усиленной терапией диуретиками, диетой, ограничением соли, диареей, рвотой или гемодиализом, может развиваться симптоматическая гипотензия. Пациентам с сердечной недостаточностью, имеющим более высокий риск развития гипотензии, следует начинать терапию Каптоприлом ШТАДА® с более низкой начальной дозой и с осторожностью увеличивать его дозу. При чрезмерном снижении артериального давления у пациентов с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярным заболеванием увеличивается риск возникновения инфаркта миокарда и инсульта.

### Период беременности

Каптоприл ШТАДА® не рекомендуется применять во время беременности.

## Условия отпуска

По рецепту

## Производитель/Упаковщик

ШТАДА Арцнайmittel АГ, Германия

Полная информация содержится в Инструкции по медицинскому применению лекарственного средства.

## Регистрационное удостоверение

12,5 мг РК – ЛС – 5№022634

25 мг РК – ЛС - 5№022621

50 мг РК – ЛС - 5№022633

Адрес организации, принимающей на территории РК претензии от потребителей по качеству продукции:

Представительство ОАО «Нижфарм»

050043, Республика Казахстан,

г. Алматы, мкр. Хан-Танири, 556

тел.: (727) 271-99-68

факс: (727) 255-33-78

e-mail: almaty@stada.kz

# Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал для врачей

№ 10 (121), 2019  
Кардиология. Ревматология

## Уважаемые читатели!



Очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан» посвящен актуальным разделам медицины – Кардиологии и Ревматологии. Актуальность проблемы сердечно-сосудистых заболеваний состоит в том, что они формируют весьма высокие уровни заболеваемости, инвалидности и смертности населения, оставаясь в то же время потенциально предотвратимыми.

Традиционно, мы размещаем клинические рекомендации Клинический протокол диагностики и лечения. Синдром преждевременного возбуждения желудочков.

Понимая всю актуальность и важность данной проблемы, мы с первых страниц знакомим вас с материалами 2 Конгресса ревматологов РК памяти профессора А.Ш. Сейсенбаева «Трансфер технологии в ревматологии» и 11 конгресса кардиологов РК.

В современной медицине подходы в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний регулярно пересматриваются в связи с появлением новых данных.

В Клубе ревматологов представлена статья о результатах исследований по применению препаратов АРТРА и Артра МСМ Форте при остеоартрите крупных суставов и болях в нижней части спины.

В Клубе кардиологов рассматриваются экстренные и неотложные состояния, обусловленные артериальной гипертонией (гипертонические кризы), взаимосвязь курения и уровня маркеров эндотелиальной дисфункции у больных гипертензивной болезнью.

Для практикующих врачей будут интересны статьи, где обсуждаются вопросы подбора антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий, риски, связанные с применением необоснованно сниженных доз антикоагулянтов, а также приверженность к терапии антикоагулянтами. Изменения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта при ишемической болезни сердца

Желаем вам приятного и познавательного чтения!

Редакция журнала продолжает бесплатную подписку на журнал и просит всех, кто хочет стать нашими постоянными читателями, зарегистрироваться на сайте [www.chil.kz](http://www.chil.kz)

С уважением, Дуйсеева Гульмира

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

Главный редактор:  
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

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

Выпускающий редактор:  
к.м.н. Тебенова Гульмира

Журналисты:  
Гленчиева Нагима, Рахметова Айгуль,  
Владимирская Валентина  
Технический редактор:  
Канахина Оксана  
Выпускающий дизайнер:  
Тарадай Татьяна  
Фотографы:  
Юсупова Гульжанат, Судаков Николай,  
Новиков Алексей

Все права защищены. Перепечатка  
текстов возможна только с согласия  
авторов.

При использовании материалов ссылка  
на источник обязательна.  
Ответственность за достоверность  
информации несут авторы и  
рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи  
не рецензируются и не возвращаются.  
Редакция может не разделять мнения  
авторов и консультантов.

Редакция не несет ответственности  
за этику соблюдения авторских прав  
в статьях.

Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.

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

По вопросам распространения  
обращаться в редакцию.

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

Журнал не для продаж.

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

# СОДЕРЖАНИЕ

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения: Синдром преждевременного возбуждения желудочков ..... 6

## СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

2-й Конгресс ревматологов Республики Казахстан..... 12

Куда указывает COMPASS? Комбинированная антитромботическая терапия для улучшения кардиоваскулярных исходов у пациентов с атеросклерозом. Резолюция Совета Экспертов ..... 18

Приоритет – преодоление разрыва между стремительным развитием новых технологий и уровнем медицинского образования ..... 22

Персонализированный подход должен быть использован как инструмент улучшения качества контроля стенокардии в Казахстане ..... 28

## ОБЗОРЫ

Консенсус экспертов об оптимизации лечения и использования персонализированного подхода в терапии пациентов с хронической ишемической болезнью сердца. С.Ф. Беркинбаев, Г.А. Джунусбекова, Н.Е. Айдаргалиева, К.М. Кошумбаева, Ш.Б. Жангелова, А.М. Мукатова, М.К. Тундыбаева, С.Р. Абсеитова, Г.К. Жусупова, А.Т. Мусагалиева, А.Г. Ракишева, В.А. Жакипбекова, К.Р. Карибаев ..... 30

Тромбопрофилактика при ожирении: обзор современных рекомендаций. Е.Н. Клизуненко, Д.А. Криштафор ..... 35

Применение ривароксана в комбинации с аспирином или без него у пациентов со стабильным течением сердечно-сосудистых заболеваний ..... 40

## НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Место препаратов магния у беременных с кардиоваскулярными заболеваниями. Р.И. Стрюк ..... 52

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина: есть ли основания говорить о равенстве двух классов препаратов с позиций доказательной медицины. С.Ю. Марцевич ..... 58

Особенности антикоагулянтной терапии у пациентов с хронической болезнью почек и фибрилляцией предсердий. Ж.Д. Кобалава, А.А. Шаваров ..... 65

Роль физических упражнений в комплексном лечении диабетической кардиомиопатии. О.А. Шацкая, И.З. Бондаренко, К.А. Попов, С.С. Кухаренко ..... 78

Клиническое значение синдрома ранней реполяризации желудочков, алгоритм обследования пациентов. С.Н. Шуленин, С.А. Бойцов, А.Л. Бобров ..... 84

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая фармакология ацетилсалициловой кислоты и особенности лекарственных форм – ключ к эффективному и безопасному применению для профилактики тромбозов. В.В. Рафальский, А.В. Крикова..... 92

Показатели воспаления, метаболических нарушений и морфо-функциональные изменения у больных с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом. Т.А. Федорова, Е.А. Иванова, Н.А. Семенов, А.П. Ройтман, С.Я. Тазина, Н.В. Лоциц, М.К. Рыбакова..... 102

Ривароксан в комбинации с аспирином или без него у пациентов со стабильным течением атеросклероза периферических или сонных артерий: международное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование..... 110

## КЛУБ РЕВМАТОЛОГОВ

Применение препаратов АРТРА и Артра МСМ Форте при остеоартрите крупных суставов и болях в нижней части спины. Е.П. Шарипова, Л.И. Алексеева ..... 124

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий. Ю.Н. Беленков, Г.А. Шакарьяни, Н.В. Хабарова, Г.В. Ан ..... 130

Изменения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта при ишемической болезни сердца. Б.М. Магомедова, К.Г. Глебов, Н.В. Теплова, А.Е. Котовский, Н.Г. Артамонова ..... 137

## КЛУБ КАРДИОЛОГОВ: АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Экстренные и неотложные состояния, обусловленные артериальной гипертонией (гипертонические кризы). Г.А. Джунусбекова, М.К. Тундыбаева ..... 142

Взаимосвязь курения и уровня маркеров эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью. В.И. Подзолков, А.Е. Брагина, Н.А. Дружинина ..... 148

Эффективность и переносимость Арифамы у пациентов с артериальной гипертонией старше 55 лет: основные результаты наблюдательной программы АРБАЛЕТ. Ж.Д. Кобалава, В.В. Толкачева, Н.Х. Багманова, Э.Р. Хасанова ..... 154

НОВОСТИ ..... 164

# Клинический протокол диагностики и лечения: Синдром преждевременного возбуждения желудочков

Одобен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг  
Министерства здравоохранения Республики Казахстан  
от 16 мая 2019 года Протокол №66

## 1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ:

### 1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
I45.6	Синдром преждевременного возбуждения (аномалии атриовентрикулярного возбуждения)

**1.2 Дата разработки/пересмотра протокола:** 2013 год (пересмотр в 2018 г.).

**1.3 Сокращения, используемые в протоколе:**

ААП – антиаритмические препараты  
ААТ – антиаритмическая терапия  
А-В – атриовентрикулярный  
АВУРТ – атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия  
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент  
АСС – Американский кардиологический колледж  
АТС – антитахикардическая стимуляция  
БЖТ – быстрая желудочковая тахикардия  
ВСС – внезапная сердечная смерть  
ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия  
ГКС – гиперчувствительность каротидного синуса  
ДКМП – дилатационная кардиомиопатия  
ДПЖС – дополнительное предсердно-желудочковое соединение  
ЖТ – желудочковая тахикардия  
ЖЭ – желудочковая экстрасистолия  
ЗСН – застойная сердечная недостаточность  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор  
ЛЖ – левый желудочек  
МЖП – межжелудочковая перегородка  
НЖТ – наджелудочковая тахикардия  
ОИМ – острый инфаркт миокарда  
ПЖУ – предсердно-желудочковый узел  
ПОРТ – пароксизмальная ортодромная реципрокная тахикардия  
ПАРТ – пароксизмальная антидромная реципрокная тахикардия  
ПТ – предсердная тахикардия  
ПЭКС – постоянная электрокардиостимуляция  
РЧА – радиочастотная абляция  
САРТ – синоатриальная реципрокная тахикардия  
СН – сердечная недостаточность  
СПУ – синусно-предсердный узел

СРТ – сердечная ресинхронизационная терапия  
СР – синусовый ритм  
СССУ – синдром слабости синусно-предсердного узла  
ТП – трепетание предсердий  
ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка  
ФЖ – фибрилляция желудочков  
ФК – функциональный класс  
ФП – фибрилляция предсердий  
ФГДС – фиброгастроуденоскопия  
ХМ-ЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиографии  
ЧСС – частота сердечных сокращений  
ЭКГ – электрокардиограмма  
ЭКС – электрокардиостимулятор  
ЭФИ – электрофизиологическое исследование  
ЭхоКГ – эхокардиография  
NYHA – Нью-Йоркская ассоциация сердца  
WPW – синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта  
RP – рефрактерный период

**1.4 Категория пациентов:** дети, взрослые (детский возраст от 20 кг).

**1.5 Пользователи протокола:** педиатры, врачи общей практики, терапевты, кардиологи, детские кардиологи, кардиохирурги, детские кардиохирурги, аритмологи.

### 1.6 Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию, или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.
GPP	Наилучшая клиническая практика.

**1.7 Определение:** Синдром преждевременного возбуждения – под преждевременным возбуждением понимают ситуацию, в которой мышечная масса желудочков активизируется раньше, чем это бы произошло под влиянием синусового импульса, который проводится по нормальной проводящей системе.

### 1.8 Классификация:

Важно знать, что укорочение PQ не является проявлением синдрома WPW или другой аритмической патологии.

#### WPW-опосредованные тахикардии:

- Ортодромная атриовентрикулярная риентри тахикардия (99%);
- Антидромная атриовентрикулярная риентри тахикардия (1%).

### Классификация по расположению ДПЖС относительно фиброзных колец митрального или трикуспидального клапанов:

#### ПРАВЫЕ ДПЖС

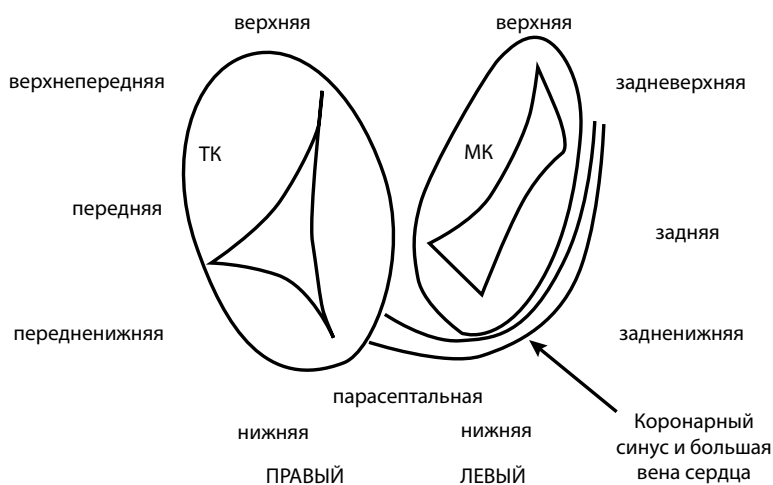
- Верхняя
- Верхнепередняя
- Нижняя

#### ЛЕВЫЕ ДПЖС

- Верхняя
- Верхнезадняя
- Задняя
- Нижнезадняя
- Нижняя

#### СЕПТАЛЬНЫЕ-ПАРАСЕПТАЛЬНЫЕ ДПЖС

- Верхняя парасептальная
- Нижняя парасептальная
- Септальная



Анатомическая классификация локализации дополнительных предсердно-желудочковых соединений (ДПЖС) при синдроме WPW по F. Cosio, 1999 год. В правой части рисунка представлено схематичное расположение трехстворчатого и митрального клапанов (вид со стороны желудочков) и их соотношение с областью локализации ДПЖС.

**Сокращения:** ТК – трикуспидальный клапан, МК – митральный клапан.

#### Клиническая классификация синдрома WPW:

- **Манифестирующий синдром WPW** устанавливается пациентам при наличии сочетания синдрома предвозбуждения желудочков (дельта волна на ЭКГ) и тахиаритмии. Среди пациентов с синдромом WPW самая распространенная аритмия, атриовентрикулярная реципрокная тахикардия (АВРТ). Термин «реципрокная» является синонимом термина «re-entry» – механизма данной тахикардии.
- **Скрытый синдром WPW** устанавливается, если на фоне синусового ритма у пациента отсутствуют признаки предвозбуждения желудочков (интервал PQ имеет нормальное значение, нет признаков Д-волны), тем не менее имеется тахикардия (АВРТ с ретроградным проведением по ДПЖС).
- **Множественный синдром WPW** устанавливается, если верифицируются 2 и более ДПЖС, которые участвуют в поддержании re-entry при АВРТ.
- **Интермиттирующий синдром WPW** характеризуется преходящими признаками предвозбуждения желудочков на фоне синусового ритма и верифицированной АВРТ.
- **Латентный синдром WPW** – верифицируется при электрофизиологическом исследовании.
- **Феномен WPW**. Несмотря на наличие дельта волны на ЭКГ, у некоторых пациентов возможно отсутствие аритмии. В этом случае ставится диагноз феномен WPW (а не синдром WPW).

### Классификация синдрома WPW:

#### Синдром WPW:

- Манифестирующий;
- Преходящий;
- Скрытый;
- Латентный.

**Феномен WPW** – отсутствие ортодромной атриовентрикулярной риентри тахикардии.

#### Электрокардиографическая классификация:

**Тип А синдрома WPW.** В грудных отведениях V1–V6 комплекс QRS с морфологией блокады правой ножки пучка Гиса.

**Тип В синдрома WPW.** В грудных отведениях V1–V6 комплекс QRS с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса.

## 2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ:

### 2.1 Диагностические критерии:

Жалобы на:

- приступы сердцебиения;
- слабость;

- потерю сознания;
- головокружение до предобморочного состояния;
- чувство нехватки воздуха;
- одышка.

### Физикальное обследование:

Синдром WPW не имеет характерных физических признаков, кроме симптомов, связанных с тахикардиями. У лиц молодого возраста симптоматика может быть минимальной даже при высокой частоте сокращений сердца. В других случаях во время приступа отмечается похолодание конечностей, потливость, гипотензия, могут появляться признаки застоя в легких, особенно при сопутствующих дефектах сердца – врожденных или приобретенных. Приступ аритмии может продолжаться от нескольких секунд до нескольких часов и проходить самостоятельно или после проведения рефлекторных приемов.

### Лабораторные исследования:

- Биохимический анализ крови: калий, натрий, креатинин, мочевины, глюкоза крови, АЛТ, АСТ;
- Коагулограмма;
- ВСЭФИ;
- Аллергическая проба на лекарственные препараты (йод, новокаин, антибиотики);
- Липидный спектр крови, лицам с высоким риском развития ССЗ, имеющим в анамнезе инфаркт миокарда, хроническую ишемическую болезнь сердца.

### Инструментальные исследования:

- ЭКГ-диагностика. Диагностическими электрокардиографическими критериями синдрома WPW являются:
  - 1) укороченный интервал P-R (менее 120 мс.);
  - 2) наличие признаков проведения по ДПЖС на фоне синусового ритма (наличие  $\Delta$ -волны);
  - 3) сливной характер и уширение (более 110–120 мс.) комплекса QRS;
  - 4) дискордантные по отношению к направленности комплекса QRS изменения сегмента ST и зубца T.
- ЭхоКГ. Трансторакальную ЭхоКГ выполняют у пациентов с синдромом WPW с целью исключения врожденных аномалий и пороков развития сердца (синдром соединительнотканной дисплазии, пролапс митрального клапана, дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородки, тетрада Фалло), наличия тромбов в камерах сердца.
- Инвазивное ЭФИ. Целями проведения инвазивного ЭФИ у пациентов с синдромом WPW являются:
  - верификация клинической АВРТ;

- определение режимов ее индукции и купирования;
- проведение дифференциального диагноза с АВУРТ, предсердной и внутрисердечной тахикардией, ФП, ТП. В случаях антидромной тахикардии или АВРТ с аберрацией проведения по ножкам ПГ дифференциальный диагноз проводят и с желудочковой тахикардией;
- получение информации об электрофизиологических свойствах ДАВС и определение его локализации;
- определение тактики дальнейшего лечения;
- эндокардиальное картирование ДПЖС и его радиочастотная абляция (РЧА).

### Рекомендации по проведению электрофизиологического исследования

#### Класс I

- 1) Пациенты, которым показана катетерная или хирургическая абляция дополнительных путей.
- 2) Пациенты с предвозбуждением желудочков, выжившие после остановки кровообращения или перенесшие необъяснимые обмороки.
- 3) Пациенты, имеющие клиническую симптоматику, у которых определение механизма развития аритмии или знание электрофизиологических свойств дополнительных путей и нормальной проводящей системы должно помочь в выборе оптимальной терапии.

#### Класс II

- 1) Асимптомные пациенты с семейным анамнезом внезапной сердечной смерти или с предвозбуждением желудочков, но без спонтанных аритмий, чья работа связана с повышенным риском, и у которых знание электрофизиологических характеристик дополнительных путей или индуцируемой тахикардии может способствовать определению рекомендаций по дальнейшему образу жизни или терапии.
- 2) Пациенты с предвозбуждением желудочков, которые подвергаются кардиохирургическому вмешательству по другим причинам.

#### Класс III

Не имеющие симптомов пациенты с предвозбуждением желудочков, за исключением описанных выше в классе II.

### Другие катетерные методы интервенционного лечения:

Фокальная криоабляция может быть более безопасной при абляции парагиссальных ДПЖС. Показания для консультации специалистов: при необходимости по решению лечащего врача.



## 2.2 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований:

Основные дифференциально-диагностические критерии различных форм наджелудочковых тахикардий

Атриовентрикулярная узловая ригитри тахикардия	1) Вызывается и прекращается ПЭКС. 2) Наличие двойных (узловых) кривых рефрактерности. 3) Возникновение НЖТ зависит от критического значения интервала А-Н во время функционирования медленного пути. 4) Ретроградный зубец Р сливается с комплексом QRS и отмечается удлинение интервала R-P. 5) Ретроградная предсердная проводимость имеет центробежное распространение. 6) Участие предсердия или желудочка необязательно. 7) Вагусные пробы замедляют, а затем внезапно обрывают НЖТ.
Синусно-предсердная тахикардия	1) Вызывается и прекращается ПЭКС и не зависит от задержки внутрипредсердного и внутриузлового проведения. 2) Зубец Р идентичен тому, который наблюдается при синусовом ритме и по морфологии, и по времени активации. 3) Интервал P-R связан с частотой НЖТ. 4) Возможна атриовентрикулярная блокада, не влияющая на частоту тахикардии. 5) Вагусные пробы замедляют, а затем внезапно обрывают НЖТ.
Предсердная тахикардия	1) Вызывается ПЭКС предсердий. 2) Время активации предсердий при НЖТ отличается от времени активации на синусовом ритме. 3) Значение интервала P-R зависит от частоты НЖТ. 4) Атриовентрикулярная блокада не отражается на частоте НЖТ. 5) Вагусные пробы обычно не прекращают НЖТ, но могут вызвать атриовентрикулярную блокаду.

## 3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ:

Купирование и профилактика пароксизмов различных видов наджелудочковых тахикардий.

Катетерная радиочастотная абляция (РЧА) дополнительного предсердно-желудочкового соединения ДПЖС.

### 3.1 Немедикаментозное лечение:

- Вагусные пробы. Вагусные пробы или вагусные маневры – это стимуляция блуждающего нерва, который замедляет сердечный ритм. Например: массаж каротидного синуса (рецепторной точки на сонной артерии), погружение лица в холодную воду, натуживание и т.д.).

Перечень основных лекарственных средств (обязательные, 100% вероятность):

Лекарственное средство	Фармакотерапевтическая группа	Дозы	Класс рекомендаций	УД	Примечание
Амиодарон	Антиаритмический препарат III класса	150–450 мг в/в медленно (за 10–30 мин.)	IIa	C	особенно полезен при неэффективности других препаратов
Пропафенона гидрохлорид	Антиаритмический препарат IC класса	доза 150 мг перорально	IIa	C	возможны брадикардия, замедление синоатриальной, AV и внутрижелудочковой проводимости

Перечень дополнительных лекарственных средств (вероятность менее 100%):

Препарат	Фармакотерапевтическая группа	Суточные дозы
Бисопролол	Антиаритмический препарат III класса	От 5 до 15 мг/сут. перорально
Карбэтоксиамино-диэтиламинопропионил-фенотиазин	Антиаритмический препарат IC класса	Доза от 50 мг до 150 мг, суточная 200 мг/сут. или до 100 мг 3 раза в сутки (300 мг/сут.)
Верапамил	Блокаторы кальциевых каналов. Антиаритмический препарат IV класса	5–10 мг в/в со скоростью 1 мг в мин.
Дилтиазем	Блокаторы кальциевых каналов. Антиаритмический препарат IV класса	90 мг 2 раза/сут.
Соталол		80 мг 2 раза в сутки

- Электрическая кардиоверсия – применяют при нестабильном состоянии пациента – снижение АД <80 мм рт.ст., которая сопровождается потерей сознания, ишемией миокарда, острой левожелудочковой недостаточностью.

### 3.2 Медикаментозное лечение:

Рекомендации по неотложной терапии:

1. Неотложная терапия тахикардий. Для купирования тахикардии при отсутствии нарушений гемодинамики можно использовать медикаментозное лечение – антиаритмические препараты.

## 4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

### 4.1 Показания для плановой госпитализации:

- частые, симптомные пароксизмы тахикардии;
- нежелание пациентов принимать антиаритмические препараты.

### 4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- непрерывно рецидивирующие или затянувшиеся пароксизмы тахикардии;
- гемодинамически значимый пароксизм тахикардии.

## 5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

### 5.1 Немедикаментозное лечение: см. пункт 3.1.

### 5.2 Медикаментозное лечение: см. пункт 3.2.

### 5.3 Хирургическое вмешательство:

- Катетерная абляция больных с синдромом WPW. Перед катетерной абляцией ДПЖС выполняется ЭФИ, целью которого является подтверждение наличия дополнительного пути, определение его электрофизиологических характеристик и роли в формировании тахикардии. После определения локализации дополнительного пути выполняется РЧА ДПЖС с использованием управляемого абляционного катетера.

### Рекомендации по радиочастотной катетерной абляции ДПЖС

#### Класс I

- Пациенты с симптоматическими АВ реципрокными тахикардиями, устойчивыми к антиаритмическим препаратам, а также при непереносимости препаратов пациентом или его нежелании продолжать долгосрочную лекарственную терапию.
- Пациенты с фибрилляцией предсердий (или другой предсердной тахикардией) и быстрым желудочковым ответом, связанным с антеградным проведением импульса по дополнительному пути, если тахикардия устойчива к действию антиаритмических препаратов, а также при непереносимости препаратов пациентом или его нежелании продолжать длительную антиаритмическую терапию.

#### Класс II

- Пациенты с АВ реципрокной тахикардией или фибрилляцией предсердий с высокой частотой сокращений желудочков, определяемой при проведении электрофизиологического исследования по поводу изучения механизмов.
- Пациенты с предвозбуждением желудочков, не имеющие симптомов, если их профессиональная деятельность, страховые возможности, душевный комфорт или интересы общественной безопасности будут нарушены в результате возникновения спонтанных тахикардий.
- Пациенты с фибрилляцией предсердий и контролируемой частотой желудочковых ответов с проведением по дополнительному проводящему пути.

- Пациенты с семейным анамнезом внезапной сердечной смерти.

#### Класс III

- Пациенты, у которых связанные с дополнительными проводящими путями аритмии отвечают на антиаритмическую терапию, легко переносятся, в том числе если пациент предпочитает медикаментозную терапию проведению абляции.

### 5.4 Дальнейшее ведение:

- Наблюдение у кардиолога по месту жительства.
- Ограничение физических и психоэмоциональных нагрузок в течение месяца после радиочастотной катетерной абляции.

### 5.5 Индикаторы эффективности лечения:

- устранение тахикардии, нормализация гемодинамики.

## 6. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

### 6.1 Список разработчиков протокола:

- 1) Нуралинов Омирбек Муздарович – аритмолог, отделение интервенционной аритмологии АО «Национальный научный кардиохирургический центр».
- 2) Абильдинова Гульжайна Саулетовна – кандидат медицинских наук, аритмолог, отделение интервенционной аритмологии АО «Национальный научный кардиохирургический центр».
- 3) Нурпеисова Алтын Алданышевна – клинический фармаколог РГП на ПХВ «Больница Медицинского центра Управления Делами Президента РК».

### 6.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

## 7. РЕЦЕНЗЕНТ:

- 1) Абдрахманов Аян Сулейменович – доктор медицинских наук, заведующий отделением интервенционной аритмологии АО «Национальный научный кардиохирургический центр».

### 7.1 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

### 7.2 Список использованной литературы:

- 1) Hanninen M., Yeung-Lai-Wah N., Massel D. et al. Cryoablation versus RF ablation for AVNRT: a meta-analysis and systematic review. J. Cardiovasc Electrophysiol. – 2014; 24: 1354–1360.
- 2) Friedman P.L., Dubuc M., Green M.S. et al. Catheter cryoablation of supraventricular tachycardia: results of the multicenter prospective «frosty» trial. Heart Rhythm; 1: 129–138.
- 3) Rodriguez-Entem F.J., Expósito V., Gonzalez-Enriquez S. et al. Cryoablation versus radiofrequency ablation for the treatment of atrioventricular nodal reentrant tachycardia: results of a prospective randomized study. J. Interv Card Electrophysiol. – 2013; 36: 41–45.

Ссылка: [www.rcrz.kz](http://www.rcrz.kz)

# ИНДАП®

## ИНДАПАМИД В БЕЛО-ГОЛУБОЙ КАПСУЛЕ



**Торговое название** Индап®

**Международное название** Индапамид

**Лекарственная форма** Капсулы 2,5 мг

**Показания к применению**

- эссенциальная артериальная гипертензия у взрослых

**Способ применения и дозы**

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

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

**Особые группы пациентов**

**Нарушение функции почек:**

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

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

**Нарушение функции печени:**

При тяжелой печеночной недостаточности лечение противопоказано.

**Пациенты пожилого возраста:**

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

**Побочные действия**

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

Перед назначением и применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению

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

**Часто:** макулопапулезная сыпь, аллергические реакции

**Противопоказания**

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

**Лекарственные взаимодействия**

**Нерекомендуемые комбинации**

Препараты лития.

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

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

Комбинации, которые следует принимать во внимание  
Калийсберегающие диуретики (амилорид, спиронолактон, триамтерен), метформин, йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества, имприминоподобные антидепрессанты, нейролептики, кальций (соли), кортикостероиды, тетракозактид (системное применение).

**Беременность и период лактации**

В период беременности обычно диуретические средства не

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

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

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

**Условия отпуска из аптек** По рецепту

**Производитель**

ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.

Телчска377/1, Михле

140 00 Прага 4

Чешская Республика

**Владелец регистрационного удостоверения:**

ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.

Телчска377/1, Михле

140 00 Прага 4

Чешская Республика

**Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара), ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

ТОО «PROM.MEDIC.KAZ.»

г. Алматы, пр. Достык 132, оф. 9,

тел.: 8 (727) 260-89-36,

e-mail: sekretar@prommedic.kz

**Регистрационное удостоверение**

PK-LC-SN#010136 от 25.01.2017 г.

Без ограничения срока действия.



## 2-й Конгресс ревматологов Республики Казахстан

**26–27 апреля т.г. в Алматы состоялся 2-й Конгресс ревматологов Республики Казахстан, посвященный памяти профессора Сейсенбаева Аскара Шакеновича. Конгресс проходил в рамках Государственной программы развития здравоохранения РК «Денсаулык» на 2016–2020 гг.**

С приветственным словом выступил президент Казахской Коллегии Ревматологов (ККР), профессор, д.м.н. **Г.А. Тогизбаев**: «Сегодня мы открываем уже 2 Конгресс ревматологов, и он посвящен памяти выдающегося ученого, прекрасного клинициста-ревматолога, доктора медицинских наук, профессора А.Ш. Сейсенбаева. Аскар Шакенович был одним из основоположников отечественной ревматологии. Работая в должности Главного ревматолога РК, профессор А.Ш. Сейсенбаев вдохнул свежее дыхание в ревматологическую службу республики: организовал ревматологический центр г. Алматы и модуль ревматологии в КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, повысил качество работы за счет кадрового и медикаментозного обеспечения больниц и поликлиник. Издательство «Здравоохранение Казахстана», учредителем которого был профессор А.Ш. Сейсенбаев, выпускает журналы «Медицина», «Практический врач», газета «Новости здравоохранения», читая которые врачи повышают квалификацию, а также могут опубликовать свои результаты исследований, заметки из практики. В 2007 г. А.Ш. Сейсенбаев был единогласно избран президентом Ассоциации ревматологов Центральной Азии и провел I Конгресс. Ассоциация вошла в Лигу ревматологов Азии и Тихоокеанских стран».

Ректор НМУ, д.м.н., профессор **Т.С. Нургожин** отметил, что Аскар Шакенович сочетал в себе

талант замечательного врача, ученого, организатора и талантливого поэта, композитора, барда (прекрасно играл на гитаре, фортепиано). По предложению профессора Т.С. Нургожина присутствующие почтили память Аскара Шакеновича минутой молчания. Ректор от имени министра здравоохранения РК д.м.н., профессора **Е.А. Биртанова** поздравил делегатов с открытием конгресса и пожелал плодотворной работы.

Конгресс открыл председатель ККР, профессор **Г.А. Тогизбаев** (г. Алматы, Казахстан) с докладом «Трансфер технологии в ревматологии». Диагностика ревматических болезней в настоящее время претерпевает значительные изме-

нения. В прошлом году в Алматы открылась совместная с Южной Кореей (Medical Partners Korea – головной офис расположен в Сингапуре) клиника Medical Partners Korea Qazaqstan (МРКQAZ), которая является примером предметного сотрудничества – «blood mix». Методика лечения основана на корейских и сингапурских технологиях. Пациентов консультируют лучшие корейские специалисты по 13 направлениям с использованием высокоточного современного оборудования (ультрасовременный сканер General Electric Co, рентген-аппарат, высокоточный кардиограф Аклидес, ЛОР-комбайн и др.). Обнаружение генетических и инфекционных заболеваний основано на молекулярной диагностике (РОСТ MDx). Сингапурская компания One Biomed будет техническим партнером клиники, будет привлекать инвестиции из Seegene Medical Foundation (один из ведущих лабораторных центров в Юж-



ной Корее) для создания централизованной лабораторной сети в Казахстане. Инвестиции в клинику составили 1,5 млн долл., помещение занимает 2000 кв. м, расположено в бизнес-центре «Коктем Гранд», в штате 45 сотрудников. За период работы проведено 8000 консультаций, исследовано 5000 тестов. В клинике осуществляется тщательная система контроля качества под руководством корейских врачей. Скоро планируется открытие мощной лаборатории по диагностике сложных аутоиммунных воспалительных заболеваний. Инвестиции в лабораторию составили 1,8 млн долл. Результаты лабораторных анализов позволят быстро (в течение 25 минут) получить объективную информацию о наличии и характере иммунопатологических изменений (идентификация вируса, микроба) у обследуемых пациентов, степень активности, прогноз и как следствие выработать верную тактику лечения и меры профилактики.

Через 5 лет МРКQAZ планирует войти в Корейскую ассоциацию участников фондового рынка (KOSDAQ) в качестве первой зарубежной медицинской клиники. МРКQAZ стремится создать в Казахстане группу медицинских компаний, операционный менеджмент которой будет осуществляться корейскими медицинскими специалистами на основе передовых медицинских технологий.

МРКQAZ поставила цель – сократить количество пациентов, выезжающих на лечение за рубеж, а также путем развития медицинского туризма и создания собственной инфраструктуры добиться привлечения пациентов из близлежащих стран. В перспективе намечено создание централизованной лабораторной сети в РК, которая будет работать по протоколам корейских и сингапурских специалистов.

С интересной лекцией «Молекулярная диагностика с инновационными технологиями в Медицинском фонде Seegene» выступил профессор **Nackmoon Sung** (г. Сеул, Южная Корея).



Компания на сегодняшний день является ведущим мировым разработчиком мультиплексных технологий ПЦР для клинической молекулярной диагностики (MDx – анализы за 4 дня). В работе используются автоматизированные системы на основе искусственного интеллекта (ИИ). Эти анализы представляют собой реагенты для мультиплексной ПЦР в реальном времени, полностью разработанные с помощью ИИ, и предназначенные для одновременного обнаружения 8 различных ДНК мишеней для менингита и инфекций, передающихся половым путем. В планах развития компании предусматривается выпуск целого ряда инновационных мультиплексных диагностических систем для ПЦР. Основными технологиями Seegene являются следующие разработки:

- DPO™ – технология особенной составной конструкции праймеров – компонента ПЦР, отвечающего за высокую специфичность всего метода. Благодаря данной технологии этап отжига праймеров на матрицу ДНК происходит в 2 этапа. Этим значительно снижается неспецифическое связывание праймеров в ненужных участках

матрицы ДНК, а также эффективно преодолевается проблема комплементации праймеров с участками, содержащими множественные повторы;

- TOCE™ – технология особенной составной конструкции флюоресцентных зондов (отличной от технологии TaqMan) – компонента ПЦР, отвечающего за высокую чувствительность всего метода. Именно благодаря этой технологии принципиально реализуется критерий мультиплексности, расширенной функциональной возможности (канальность) регистрирующих аппаратных систем с 2–3 до 15(!).

Ни одно из существующих в мире приборно-реагентных решений не способно выявлять одновременно в одном образце больше 6 мишеней. По анализу температуры плавления амплифицированной ДНК из образца с помощью протокола сСМТА TOCE™ позволяет получить полуколичественные данные результатов ПЦР до 15 мишеней:

- MuDT™ – современная технология анализа Real-time ПЦР, открывающая новую главу в молекулярной диагностике. В со-



четании с предыдущими технологиями она устраняет префазу «одна мишень – один канал». Теперь при проведении ПЦР в реальном времени (на примере системы CFX96) в одном канале детекции возможно определение нескольких мишеней по индивидуальному показателю Ct;

- ПЦР системы линеек Aнуplex, Aнуpax II и Allplex производства Seegene с высокой надежностью и производительностью позволяют обнаруживать множественные мишени в единичной пробе, что в конечном счете придает новую экономическую основу диагностическим исследованиям: сокращение затрат времени, труда и конечной стоимости.

Все вышеперечисленные инновационные методы планируется использовать в МРКQAZ, что позволит значительно улучшить лабораторную диагностику в Казахстане.

Руководитель лаборатории заболеваний опорно-двигательного аппарата у пожилых больных, д.м.н., профессор **А.В. Наумов** (Российский геронтологический научно-клинический центр, г. Москва, Россия) в своем выступлении изложил новые данные о патогенезе остеоартрита (ОА), осветил проблемы диагностики в реальной клинической практике врачами первичного звена, терапию. Спикер подчеркнул, что термин «остеоартрит» в формулировке диагноза наиболее корректный, учитывая значимую роль воспаления в механизмах развития и прогрессирования заболевания. В плане терапии профессор отметил, что невозможно достичь полноценного обезболивания пациента и ремиссии при гиперхолестеринемии, гипергликемии, гиперурикемии, артериальной гипертензии, декомпенсированной хронической сердечной недостаточности, поэтому требуется медикаментозный контроль данных состояний. Следует лечить выраженную деформацию ног, плоскостопие у ортопеда; активно снижать вес при ожирении, вплоть до

хирургического лечения, т.к. цитокины адипоцитов активно поддерживают воспаление в суставе. Обязательно местные формы НПВП (мази, пластырь с лидокаином).

Со специалистом ЛФК следует обсудить вопросы интенсивности упражнений. Не рекомендуется длительное назначение НПВП, обезболивание следует достигать реабилитационными методами. По истечении 3-х месяцев показаны внутрисуставные препараты гиалуроновой кислоты. Для комплексного воздействия на хрящ с целью сохранения его функции наибольший клинический результат достигается при использовании комбинированных препаратов хондроитин сульфата и глюкозамингидрохлорида, диацереина. В качестве препаратов для лечения нейропатического компонента хронической боли выступают прегабалин и габапентин (строго по регламентирующим показаниям), а для коррекции психогенного компонента – дулоксетин и амитриптилин.

Ряд выступлений касался анкилозирующего спондилоартрита (АС). Так, в рамках сателлитного симпозиума компании AbbVie, д.м.н., профессор кафедры ревматологии и неинфекционных болезней Государственного медицинского университета г. Семей **Р.Л. Иванова** познакомила врачей с подходами к диагностике и лечению спондилоартритов в реальной практике ревматологии в Казахстане. На сегодняшний день спондилоартриты – это распространенная проблема в общеклинической практике, при этом большинство пациентов с данным диагнозом выявляются не сразу, а пройдя длинный диагностический путь у специалистов разного профиля. Профессор подчеркнула важность клинического подозрения о спондилите у пациента при наличии болей в спине, плохо купирующихся противовоспалительными препаратами, и общелaborаторных признаков воспаления. Подробно охарактеризована клиника, представлены модифицированные Нью-Йоркские критерии и классификационные критерии,

предложенные Европейской группой по изучению спондилоартрита. Примеры формулировки диагноза:

1) АС, ранняя стадия, очень высокая активность (BASDAI – 7,8; ASDAS СРБ-3,7) с внеаксиальными (энтезиты пяток, артрит) и внескелетными (увеит) проявлениями, HLAB27+, ФК II

2) АС, развернутая стадия, активность высокая (BASDAI – 5,8 ASDAS-2,5) с внеаксиальными проявлениями (2-сторонний коксит) HLAB27+, ФК II

ASDAS BASDAI (по числовой рейтинговой шкале):

Низкая <1,3 <2,0

Умеренная ≥1,3 до 2,1 ≥2,0 до <4,0

Высокая ≥2,1 до <3,5 ≥ до <7,0

Очень высокая ≥3,5 ≥7,0

Более подробно спикер отметила рекомендации по лечению:

- НПВП;

- если есть периферические формы, то НПВП + сульфасалазин + местно кортикостероиды;

- если поражение позвоночника + периферические формы, то дают ингибиторы ФНО-α;

- если аксиальная форма без периферических симптомов, то назначать базисные препараты бессмысленно.

В 2013 г. на базе Университета Госпиталя Медицинского Университета Семей был открыт кабинет генно-инженерной терапии (ГИТ), где больные с АС получают лечение инфликсимабом, голимубабом, адалимубабом. 30 пациентов получали терапию (муж. – 27, жен. – 3). На начало лечения средний возраст составлял 31,3 года. Длительность болезни на момент лечения – 7,4 года. HLA В 27 у 17 больных – +. У 13 не определялся из-за отказа пациентов (процедура платная).

Показанием к применению ГИТ была высокая активность заболевания, неэффективность предшествующей терапии.

После внутривенного введения биосимиляра инфликсимаба клинический ответ был ярким и отчетливым сразу после 1 инъекции в отличие от голимубаба, эффект от которого проявлялся через 3–4 ме-

сяца от старта терапии. На адалимубабе – пациенты с увеитом после неэффективности 2-х предшествующих ингибиторов ФНО-альфа (инфликсимаба и голимубаба) получили положительную динамику. Адалимубаб был эффективен на протяжении 2 лет. Побочных эффектов нет.

Все ФНО-α демонстрируют свою активность при суставных проявлениях ахSPA. Адалимубаб, этанерцепт и голимубаб также показали эффективность и снижение активности у пациентов с неRhаксSPA. Инфликсимаб не показан при неRh стадии.

ГИТ позволяет не только снизить активность иммуновоспалительного процесса, но и при раннем назначении обеспечить ремиссию, о продолжительности которой можно судить при длительном наблюдении.

В секции «Новые технологии лечения ревматических заболеваний» выступила ревматолог, к.м.н., руководитель лаборатории **Т.В. Дубинина** с сообщением «Роль ИЛ-17 в патогенезе анкилозирующего спондилита. Профиль эффективности и безопасности секукиномаба в клинических исследованиях и реальной клинической практике» (г. Москва, Россия).

Терапия АС сложная задача для врача, прежде всего из-за небольшого числа альтернативных возможностей терапии. Последние достижения молекулярной биологии и иммунологии доказали, что ключевую роль в патогенезе иммуноопосредованных заболеваний, к которым относятся АС, может играть нарушение регуляции цитокинов, в частности ИЛ-17, участвующих в нормальном функционировании иммунной системы человека. Имеется немало исследовательских работ, демонстрирующих связь активности болезни с цитокиновым профилем. Появился и первый представитель этой группы средств – моноклональные антитела к ИЛ-17А (секукиномаб), позволяющий расширить терапевтические границы при данном заболевании. Результаты проведенных исследо-

ваний показали, что секукиномаб эффективен для лечения АС, обладает пониженной иммуногенностью, практически не отличается от плацебо. Стандартная терапия АС активно использует НПВП, а в случае неэффективности ФНО-α. Но у части пациентов терапия отменяется из-за неэффективности или плохой переносимости и в этом случае стоит обратить внимание на секукиномаб.

Сателлитный симпозиум компании Janssen открыла профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней №3 АО «НМУ» **О.В. Машкунова** (г. Алматы, Казахстан), которая выступила с докладом «Перспективы раскрытия терапевтического потенциала биологических препаратов».

Ревматология – это область медицины, которая интегрирует знания многих разделов медицинской науки, как терапевтической, так и хирургической направленности, включая иммунологию, кардиологию, онкологию, ортопедию и травматологию и др., а ревматологический пациент – это пациент с системным характером поражения, имеющий немалое число сопутствующих заболеваний и состояний. Так как ревматология полиморфна, полисистемна, то врачи работают в комбинированных группах ревматолог + офтальмолог, нефролог + ревматолог и т.д. Далее профессор остановилась на внесуставном проявлении АС – увеите и новых возможностях его лечения.

Увеит – это воспаление увеального тракта глаза и является самым частым внесуставным проявлением АС. Увеит различается по анатомическому расположению: передний – 60%, средний – 14%, задний – 18%, панувеит – 7% и по этиологии – инфекционный и неинфекционный. Самой грозное осложнение – слепота. Передний увеит клинически выражен наиболее ярко – гиперемия слизистой, изменение радужки, формы зрачка. Если задний увеит – клинически ничего не видно, задний увеит течет с прогрессированием и прогностически более неблагоприятен. Увеит начинается внезапно,

чаще при АС – это одностороннее поражение, передний увеит, светобоязнь, болезненность, размытое зрение и рецидивирование, при этом может поражаться оба глаза поочередно. При рецидивировании увеита следует заподозрить системное заболевание (болезнь Бехчета и др. васкулиты).

Доказана ключевая роль фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α) в патогенезе увеита. ФНО-α был обнаружен в ранней фазе эндотоксин-индуцированного увеита у крыс. Этот цитокин участвует в патогенезе экспериментального аутоиммунного увеита у мышей и крыс. Ингибирование активности ФНО-α способствует супрессии активации макрофагов и предупреждению тканевой деструкции. У пациентов с увеитом повышен уровень ФНО-α в сыворотке крови и внутриглазной жидкости. Блокирование ФНО-α может предупредить развитие увеита и снять осложнения. Терапевтические подходы к лечению увеита в острый период типичного для АС и ССА – местно глюкокортикоиды в каплях. Голимубаб при терапии АС в РК – раствор для инъекций (приказ №105, 2018).

Выводы автора – раннее начало терапии СА с поражением зрения (увеиты) блокаторами ФНО-α позволяет достичь снижения активности основного заболевания, уменьшить частоту рецидивов внесуставных проявлений до минимума и сохранить качество зрения и жизнь в целом.

Согласно последним публикациям, наряду с инфликсимабом, адалимубабом, этанерцептом, голимубаб демонстрирует широкие возможности по лечению увеитов в рамках АС.

Накопленный опыт применения генно-инженерных биологических препаратов позволяет индивидуализировать лечение и расширить диапазон их использования в Казахстане.

О системных аутоиммунных заболеваниях и анти-В-клеточной терапии сообщила к.м.н. **Ж.Е. Омарбекова**. Докладчик отметила, что в период с 2014 по 2019 г. зарегистрированы генно-инженерные





биологические препараты (ГИБП): Ацеллбия (для НХЛ), Фламмэгис (инфликсимаб), Ацеллбия (ритуксимаб) для РА/СВ), инфликсимаб (Биокад), Далибра (адалимуаб). При терапии РА первым ГИБП выступает ритуксимаб. При СКВ применение ритуксимаба согласно клиническим рекомендациям APP/ACR2012/BSR 2017) показано при волчаночном нефрите, при тяжелом поражении ЦНС, при рефрактерном антифосфолипидном синдроме. В отношении системной склеродермии (EULAR; BSR/VHPR 2016) ритуксимаб назначается при диффузной форме, непереносимости циклофосамида, при тяжелом течении с поражением легких, сердца. В отношении безопасности препаратов на основе моноклональных антител – это трансфузионные реакции, вторичный иммунодефицит, онкологический риск, парадоксальные реакции (псориаз на фоне лечения других аутоиммунных заболеваний). Что касается вакцинации, то живые вакцины (корь, паротит и др.) возможны только за 4 недели до назначения ГИБП, в период лечения строго противопоказаны. После отмены терапии ГИБП вакцинация возможна через 1–12 мес. в зависимости от использованного препарата. Далее спикер познакомила врачей с работой Карагандинского фармацевтического комплекса, который специализируется на производстве

иммунобиологических, биофармацевтических препаратов. Специфика производства инновационная и не имеет аналогов в Казахстане. Трансфер технологий от ведущих мировых и российских компаний позволит расширить номенклатуру лекарственных препаратов международного стандарта (препараты на основе моноклональных антител для лечения злокачественных опухолей: ритуксимаб, бевацизумаб, трастузумаб и др.). А это в свою очередь уменьшит импортозависимость и увеличит экспорт казахстанских препаратов в страны ЕАЭС и др. В комплексе используется оборудование от ведущих мировых фирм: «BOSCH» (Германия) – линия асептического наполнения флаконов и картриджей, производительность 7200 фл./картр./час, «GEA» (Германия) – лиофилизационные установки, объем загрузки 32 000 фл., «ОПТИМА» (Германия) – линия стерильного розлива в преднаполненные шприцы, производительность 4000 шприц/час, «РОТА» (Германия), «ROMACO» (Италия) – участок вторичной упаковки ЛС, производительность 120 упаковок. Производственная мощность ТОО «Карагандинский фармацевтический комплекс» составляет 4 млн упаковок в год, что обеспечивает потребность республиканского здравоохранения по профильным группам лекарств

и позволяет выйти на внешние рынки. В результате локализации производства удалось снизить себестоимость препаратов и соответственно цены на 30%, что также привело к экономии бюджетных средств и увеличению доступности населения к дорогостоящим жизненно важным лекарственным средствам. Карагандинский фармацевтический комплекс уже сегодня получает положительные отзывы врачебного сообщества о качестве производимых препаратов, которые не уступают импортным аналогам. Компания продолжает работу по освоению и расширению производственной номенклатуры в целях исполнения принятых обязательств в рамках заключенных долгосрочных договоров поставок. В комплексе действует современная система фармаконадзора с круглосуточной доступностью 7 дней в неделю для обеспечения непрерывного мониторинга безопасности лекарственных средств и управления рисками.

Темы и содержание прозвучавших докладов полностью соответствовали названию Конгресса «Трансфер технологии в ревматологии» и были с интересом восприняты аудиторией. В заключении после дискуссии была принята резолюция 2 Конгресса ревматологов, выданы сертификаты делегатам. ■

У. Т. Садыкова,  
к.м.н., корреспондент

# Куда указывает COMPASS? Комбинированная антитромботическая терапия для улучшения кардиоваскулярных исходов у пациентов с атеросклерозом. Резолюция Совета Экспертов

4 мая 2019 г.

г. Нур-Султан

Президиум Совета экспертов: проф., д.м.н. Беркинбаев С.Ф., проф., д.м.н. Карпов Ю.А.

**Участники:** Абseitова С.Р., Джунусбекова Г.А., Алипова Г.Ш., Жолдин Б.К., Жусупова Г.К., Игимбаева Г.Т., Карабаева Р.Ж., Коспанов Н.А., Кошумбаева К.М., Маткеримов А.Ж., Ойларова Т.М., Сагындыков И.Н., Тундыбаева М.К., Турсынбаев С.Е.

Проблема высокой заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения, и в особенности ишемической болезни сердца, является весьма актуальной для системы здравоохранения Республики Казахстан. В структуре общей смертности в РК ведущей причиной являются болезни системы кровообращения (22,3%), наиболее частые – ишемическая болезнь сердца (ИБС), сосудистое поражение мозга, от которых ежегодно умирают около 30 тысяч человек [1].

В Стратегическом плане Министерства здравоохранения РК на 2017–2021 годы приоритетное внимание уделяется лечению заболеваний и состояний, наиболее влияющих на демографическую ситуацию в стране, в том числе болезней системы кровообращения [2]. В связи с вышесказанным появление новых видов терапии, способных снизить смертность от этих заболеваний открывает новые возможности для выполнения данных задач.

На состоявшемся 4 мая 2019 г. Совете Экспертов обсуждалась новая концепция антитромботической терапии у больных с ИБС и заболеваниями периферических артерий (ЗПА) с повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых (СС) событий.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются актуальной проблемой не только для РК, но и для всего мирового здравоохранения, поскольку ССЗ – ведущая причина смерти в мире, уносящая около 17,7 миллионов жизней в год [3]: за счет ИБС у 7,4 млн. человек и инсульта у 6,7 млн. человек. До настоящего момента в международных и отечественных руководствах у пациентов с ИБС и ЗПА рекомендуется антиагрегант-

ная терапия, и в первую очередь – ацетилсалициловая кислота (АСК) в низкой дозе [4, 5]. Однако частота неблагоприятных СС событий (СС смерть, инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт) у пациентов с ИБС и/или ЗПА остается высокой. Не всегда проводится выявление факторов СС риска, а диагностика атеросклеротического поражения в других сосудистых бассейнах (лодыжечно-плечевой индекс, УЗИ сонных и бедренных артерий, сбор анамнеза) на амбулаторном этапе не является стандартным подходом к ведению пациентов с ИБС и производится лишь в отдельных случаях, например, при госпитализации пациента. Исходы у пациентов с ЗПА до настоящего момента остаются зачастую неблагоприятными, смертность после перенесенных неблагоприятных ишемических событий со стороны конечности высока, а после большой ампутации в течение 1 года умирает половина пациентов.

Влияние антиагрегантной терапии только на тромбозиты, в частности, продление двойной антиагрегантной терапии более 1 года, как было показано в исследованиях CAPRIE [6], CHARISMA [7], PEGASUS [8], снижает риск основных сосудистых событий, но не привело к снижению риска смерти, и двойная антиагрегантная терапия рассматривается как продолжение за рамками 1 года терапии после ИМ.

Патогенетически более обоснованным подходом представляется влияние на оба звена патогенеза тромбообразования: тромбоцитарный и коагуляционный, который изучен в рандомизированном двойном-слепом, плацебо-контролируемом исследовании COMPASS [9, 10, 11, 12] (n=27 395), проведенном для оценки эффективности и безопасности комбинированной терапии ривароксабаном 2,5 мг 2 раза в сутки и АСК 100 мг в сутки или монотерапии ривароксабаном 5 мг 2 раза в сутки в сравнении с монотерапией АСК для профилактики ИМ, инсульта и СС смерти у

пациентов с ИБС и/или ЗПА. Исследование прекращено на 1 год раньше запланированного срока в связи с достижением значимого преимущества комбинации ривароксабана с АСК над монотерапией АСК. На фоне комбинированной терапии ривароксабана и АСК достигнуто значимое снижение риска комбинированной конечной точки (СС смерти, ИМ и инсульта) на 24%, инсульта на 42%, СС смерти на 22%, общей смертности на 18%, больших ампутаций на 70%, неблагоприятных ишемических событий со стороны конечности на 46% по сравнению с монотерапией АСК. Частота больших кровотечений была в целом низкой, при ожидаемой большей частоте в группе комбинированной терапии по сравнению с группой монотерапии АСК (3,1% и 1,9% соответственно), при этом данная тенденция имела место в течение первого года лечения, в последующие годы частота больших кровотечений была сопоставимой с АСК. Более того, частота кровотечений со смертельным исходом, внутричерепных кровоизлияний или кровотечений в жизненно важные органы в группах была также сопоставима в группах комбинированной терапии и терапии АСК.

Результаты исследования COMPASS представлены в Российских Национальных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике (2017) [13], в руководстве EHRA 2018 года [14]; ривароксабан в дозе 2,5 мг зарегистрирован в Республике Казахстан для лечения пациентов с ИБС и/или ЗПА [15].

**Таким образом, эксперты, обсудив результаты исследования COMPASS, пришли к следующему заключению по комбинированной терапии ривароксабаном 2,5 мг 2 р./сут. и АСК в низкой дозе 1 р./сут.:**

1. Новые возможности снижения смертности от ишемической болезни сердца и инсульта являются весьма актуальными для улучшения показателей системы здравоохранения РК и полностью укладываются в современные задачи и стратегический план МЗ РК.
2. Комбинированная терапия ривароксабаном и АСК рекомендуется для всех пациентов с мультифокальным атеросклерозом и подтвержденной ИБС и/или ЗПА в рамках критериев включения и исключения из исследования COMPASS (Приложение 1). Особенно данная терапия рекомендована пациентам высокого риска, таким как пациенты с сахарным диабетом, пациенты со сниженной функцией почек, ХСН I и II ФК. Необходим ежегодный контроль рисков, в том числе риска кровотечений. Более тщательный контроль риска кровотечений необходим в первые месяцы после назначения терапии и в течение первого года наблюдения.
3. Комбинированную терапию вышеупомянутым группам пациентов с ИБС и/или ЗПА рекомендуется назначать врачам кардиологам, терапевтам, ВОП, сердечно-сосудистым хирургам стационаров и поликлиник.
4. Больным с мультифокальным атеросклерозом необходимо включить УЗДГ сосудов нижних конеч-

ностей, краниальных сосудов в перечень услуг гарантированного объема бесплатной медицинской помощи. При недоступности УЗДГ рекомендовано определение ЛПИ.

5. Оснований для ограничения длительности применения комбинированной терапии ривароксабаном нет при сохранении благоприятного баланса польза/риск, который необходимо оценивать на регулярной основе.
6. Для минимизации рисков кровотечений у пациентов с заболеваниями ЖКТ в анамнезе рекомендуется исходно оценить состояние ЖКТ (ФЭГДС) и рассмотреть назначение ингибиторов протонной помпы.
7. Необходимо включение данных по комбинированной терапии ривароксабаном и АСК у пациентов с ИБС и/или ЗПА в научные и образовательные мероприятия для кардиологов, кардиоваскулярных хирургов, терапевтов, неврологов и ВОП, программы обучения институтов и факультетов усовершенствования врачей. Определение лодыжечно-плечевого индекса необходимо включить во все программы обучения.
8. С целью обеспечения пациентов с ИБС и ЗПА инновационными методами лечения и профилактики, позволяющими продлить жизнь и повысить ее качество, ходатайствовать от имени Президиума и членов настоящего Совета экспертов в адрес РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» МЗ РК о необходимости внесения в «Список приоритизации тем Клинических Протоколов на 2019 год», обновление следующих казахстанских клинических протоколов:
  - 8.1.«ИБС. Стабильная стенокардия напряжения», одобренный ЭС РЦРЗ МЗРК от 30.11.2015 г. Протокол №18.
  - 8.2.«Атеросклероз брюшной аорты и артерий нижних конечностей», одобренный ЭС РЦРЗ МЗРК от 30.11.2015 г. Протокол №18.
  - 8.3.«Диабетическая ангиопатия нижних конечностей», одобренный ЭС РЦРЗ МЗРК от 30.11.2015 г. Протокол №18.
  - 8.4.«Церебральный атеросклероз», одобренный ЭС РЦРЗ МЗРК от 30.09.2015 г. Протокол №10.
9. Для целей выполнения первоочередных задач системы здравоохранения по снижению смертности от ишемической болезни сердца и инсульта, рекомендуем руководителям управлений здравоохранения областей и городов республиканского значения Республики Казахстан – Нур-Султан, Алматы и Шымкент, а также руководителям медицинских организаций независимо от форм собственности, ходатайствовать о включении комбинированной терапии ривароксабаном 2,5 мг и АСК при лечении пациентов с мультифокальным атеросклерозом и подтвержденной ИБС и/или ЗПА в следующие обязательные списки гарантированного объема бесплатной медицинской помощи и обязательного

социального медицинского страхования, а именно:

9.1. Приказ Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 8 декабря 2017 года №931 «Об утверждении Казахстанского национального лекарственного формуляра».

9.2. Приказ Министерства здравоохранения Республики Казахстан «Об утверждении списка лекарственных средств, изделий медицинского назначения в рамках ГОБМП и в системе ОСМС на амбулаторном и стационарном уровнях, подлежащих закупке у Единого дистрибьютора на 2020 год».

9.3. Приказ Министерства здравоохранения Республики Казахстан «Об утверждении Перечня лекарственных средств и изделий медицинского назначения в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи, в том числе отдельных категорий граждан с определенными заболеваниями (состояниями) бесплатными и (или) льготными лекарственными средствами и специализированными лечебными продуктами на амбулаторном уровне» в раздел «Ишемическая болезнь сердца».

#### **КАРПОВ Юрий Александрович**

Вице-президент Российского кардиологического общества, профессор, первый заместитель генерального директора по науке ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, профессор, д.м.н., г. Москва

#### **БЕРКИНБАЕВ Салим Фахатович**

Председатель Ассоциации кардиологов Казахстана, проректор по клинической работе Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова, профессор, д.м.н., г. Алматы

#### **АБСЕИТОВА Сауле Раимбековна**

Председатель Правления РОО «Казахстанское Кардиологическое Общество», Член президиума Ассоциации кардиологов РК, д.м.н., ассоциированный профессор, главный научный сотрудник центра инновационных технологий в кардиологии и в кардиохирургии, АО «Национальный научный медицинский центр», г. Нур-Султан

#### **МАТКЕРИМОВ Аскар Жексенбиевич**

Заведующий отделением сосудистой хирургии НЦХ, г. Алматы

#### **АЛИПОВА Гульмира Шекербековна**

Главный внештатный кардиолог управления здравоохранения г. Шымкент, к.м.н., г. Шымкент

#### **ДЖУНУСБЕКОВА Гульнара Алдешовна**

Президент Общества специалистов по артериальной гипертензии и кардиоваскулярной профилактике, зав. кафедрой кардиологии АО «КазМУНО», д.м.н., ассоциированный профессор, г. Алматы

#### **ЖОЛДИН Бекболат Кульжанович**

Главный внештатный клинический фармаколог УЗ Актюбинской области, к.м.н., профессор каф. внутренних болезней, Западно-Казахстанского медицинского университета им. М. Оспанова, г. Актобе

#### **ЖУСУПОВА Гульнара Каирбековна**

Заведующая кафедрой кардиологии, внутренних болезней, МСЭ и реабилитации АО «Медицинский Университет Астана», д.м.н., профессор, г. Нур-Султан

#### **ИГИМБАЕВА Гаухар Тлеубековна**

Республиканский координатор непрерывного профессионального развития кадров здравоохранения по вопросам снижения смертности от болезней системы кровообращения МЗ РК, директор Клиники Медицинского университета Караганды, к.м.н., ассоциированный профессор, г. Караганда

#### **КАРАБАЕВА Раушан Жумартовна**

Заместитель директора по лечебно-диагностической работе больницы Медицинского центра Управления Делами Президента РК, г. Нур-Султан

#### **КОСПАНОВ Нурсултан Айдарханович**

Руководитель профиля ангиохирургии Центра современной медицины «MEDITERRA», доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, к.м.н., г. Алматы

#### **КОШУМБАЕВА Кульзида Мукиевна**

Доцент кафедры кардиологии АО «НИИ кардиологии и внутренних болезней», научный консультант, к.м.н., г. Алматы

#### **ОЙЛАРОВА Татьяна Михайловна**

Заведующая специализированным отделением ГКП на ПХВ ГП №10, главный кардиолог г. Нур-Султан

#### **САГЫНДЫКОВ Ирлан Нигметжанович**

Заведующий отделением сосудистой хирургии Национального научного центра онкологии и трансплантологии, врач-ангиохирург высшей квалификационной категории, к.м.н., г. Нур-Султан

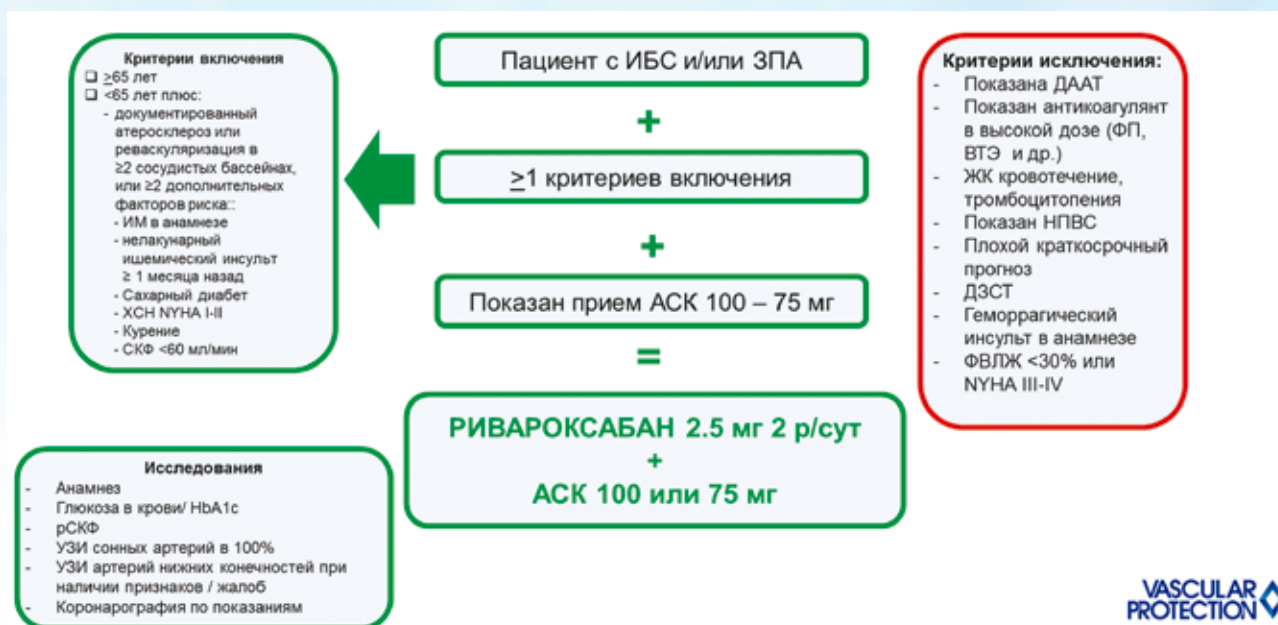
#### **ТУНДЫБАЕВА Мира Капсиметовна**

Вице-президент Общества специалистов по артериальной гипертензии и кардиоваскулярной профилактике, д.м.н., профессор кафедры кардиологии АО «КазМУНО», г. Алматы

#### **ТУРСЫНБАЕВ Серик Еришович**

Профессор кафедры ангио- и эндоваскулярной хирургии АО «КазМУНО», д.м.н., г. Алматы

Алгоритм отбора пациента для комбинированной терапии ривароксабаном + АСК



АСК – ацетилсалициловая кислота; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЗПА – заболевание периферических артерий; ИМ – инфаркт миокарда; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; HbA<sub>1c</sub> – гликозилированный гемоглобин; рСКФ – расчетная СКФ; УЗИ – ультразвуковое исследование; ДААТ – двойная антиагрегантная терапия; ФП – фибрилляция предсердий; ВТЭ – венозная тромбоэмболия, включающая тромбоз глубоких вен и/или тромбоэмболию легочной артерии; ЖК – желудочно-кишечное; НПВС – нестероидное противовоспалительное средство; ДЗСТ – диффузное заболевание соединительной ткани; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Список литературы

1. Государственная программа развития здравоохранения Республики Казахстан «Денсаулык» на 2016–2019 годы, Утверждена Указом Президента РК от 15 января 2016 года №176. [https://strategy2050.kz/static/files/pr/gprz\\_ru.pdf](https://strategy2050.kz/static/files/pr/gprz_ru.pdf)
2. Стратегический план Министерства здравоохранения Республики Казахстан на 2017–2021 годы. <http://dsm.gov.kz/ru/pages/strategicheskij-plan-ministerstva-zdravooxraneniya-respubliki-kazahstan-na-2017-2021-gody>
3. World Health Organization. Cardiovascular Diseases Fact Sheet. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>. Accessed August 2017.
4. Montalescot G. 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: 2949–3003.
5. Aboyans V. et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). European Heart Journal. – 2017; 00: 1–60.
6. CAPRIE Steering Committee. Lancet. – 1996; 348: 1329–1339.
7. Bhatt D.L. et al. J. Am Coll Cardiol. – 2007; 49: 1982–1988.
8. Bonaca M.P. et al. N. Engl J. Med. – 2015; 372: 1791–1800.
9. Eikelboom J. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. N. Engl J. Med. – 2017; 377: 1319–1330.
10. Anand S. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. – 2018; 391: 219–29.
11. Eikelboom J. et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. – 2018; 391: 205–18.
12. Connolly S.J. et al. Lancet. – 2017; doi: 10.1016/S0140-6736(17)32458-3.
13. [http://www.cardioprevent.ru/downloads/c5m3i1917/Национальные%20рекомендации%20\\_%20Кардиоваскулярная%20профилактика%202017.pdf](http://www.cardioprevent.ru/downloads/c5m3i1917/Национальные%20рекомендации%20_%20Кардиоваскулярная%20профилактика%202017.pdf)
14. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S. et al. European Heart Journal. – Volume 39, Issue 16. 21 April 2018. – P. 1330–1393.
15. Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Ксарелто (ривароксабан) 2,5 мг. [www.ndda.kz](http://www.ndda.kz)

## Приоритет – преодоление разрыва между стремительным развитием новых технологий и уровнем медицинского образования

С 5–7 июня т.г. в Алматы проходил 11 Конгресс кардиологов РК с международным участием. В работе форума приняли участие ведущие ученые из стран ближнего и дальнего зарубежья (Республика Беларусь, Россия, Украина, Италия, Нидерланды, Германия, Израиль). Музыкальное вступление (кюи казахских композиторов) виртуозно исполнил фольклорно-этнографический ансамбль «Сазген сазы». Торжественность церемонии подчеркнул прозвучавший Государственный гимн Республики Казахстан.

С приветственным словом выступил ректор НАО «Национальный Медицинский Университет» д.м.н., профессор Т.С. Нургожин: «Одним из ключевых приоритетов в подготовке будущих врачей является преодоление разрыва между стремительным развитием новых технологий и уровнем медицинского образования, и этому способствует ежегодное проведение данного форума. Участвующим в конгрессе врачам, ученым, педагогам и молодым специалистам предоставляются все условия для активного участия в формировании и реализации программ непрерывного медицинского образования, выполнения научных исследований и внедрения в клиническую практику новых методов диагностики и лечения». Ректор поздравил присутствующих с началом работы 11 Конгресса и пожелал успешной и плодотворной работы.



Президент ОО «Ассоциация кардиологов» д.м.н., профессор С.Ф. Беркинбаев также поприветствовал гостей Конгресса и отметил: «Необходимость проведения подобных форумов продиктована широкой распространенностью и высокой социальной значимостью сердечно-сосудистых заболеваний. В Казахстане повсеместно внедря-

ются новейшие методы диагностики и лечения – интервенционная кардиология, электрофизиологические методы, сложнейшие хирургические операции. Думаю, конгресс откроет новые перспективы совершенствования кардиологической службы в стране. Желаю делегатам успешной работы и плодотворных дискуссий».

Состоялось торжественное награждение лучших кардиологов премией Ассоциации кардиологов РК – почетным знаком «Ақ жүрек». Среди награжденных профессор Марио Марзилли (Университетский госпиталь, г. Пиза, Италия), главный врач «ГКБ №7» г. Алматы, д.м.н., профессор М.Е. Рамазанов (г. Алматы, Казахстан) и др.

После открытия состоялась совместная сессия с Европейским обществом кардиологов. Выступили спикеры профессор Марио Марзилли (Университетский гос-



питаль, г. Пиза, Италия) на тему «Коронарная болезнь и сердце», профессор Вера Регитс-Загрожек (Университет медицины Шарите, г. Берлин, Германия) на тему «Беременность и сердечно-сосудистая патология» и «Сердечно-сосудистые заболевания: в чем отличие у женщин и мужчин?».

С впечатляющим докладом «Механическая поддержка кровообращения vs Трансплантация сердца в Республике Казахстан» выступил кардиохирург С.Т. Бекбосынов (АО «Национальный научный кардиохирургический центр», г. Нур-Султан, Казахстан). Еще в декабре 2011 г. Казахстан вошел в число 22 самых развитых в области кардиохирургии стран благодаря внедрению Национальным научным кардиохирургическим центром (ННКЦ) технологии по имплантации устройств вспомогательного кровообращения: искусственного левого желудочка сердца. В августе 2012 г. впервые в истории Центральной Азии была проведена трансплантация донорского сердца 38-летнему пациенту с хронической сердечной недостаточностью. Организатор казахстанского прорыва – герой нашего времени д.м.н., профессор Ю.В. Пя. Юрий Владимирович – один из тех людей, благодаря труду которых Казахстан с полным правом позиционирует себя как современное, динамично развивающееся государство, в котором создаются все условия для успешной реализации интеллектуального и творческого потенциала граждан страны. Положено начало проведению высокотехнологичных многоэтапных операций (гибридные операции) детям первого года жизни. 65% выполняемых в ННКЦ операций взрослым являются сложными операциями, соответствующими IV, V, VI, VII категориям сложности по шкале Европейской ассоциации кардиохирургов. 58% выполненных операций у детей относятся к самому высокому 3–4 уровню сложности по Европейской шкале БША. Показатель 30-дневной послеоперационной выживаемости и

эффективности операции в ННКЦ в 2017 г. составил 96,6%, что соответствует среднеевропейскому уровню (96,5%) и является наилучшим показателем 30-дневной выживаемости по Казахстану. В 2017 г. под руководством доктора Ю.В. Пя проведена первая международная имплантация полностью искусственного сердца (Carmat), созданного группой французских специалистов компании CARMAT в сотрудничестве с Европейским аэрокосмическим и оборонным концерном. Сложная по конструкции насосная трубка одним концом присоединена к левому желудочку,



а другим – к аорте и берет функции перекачивания на себя. Механизм качает кровь без пульсирующего ритма в отличие от обычного сердца. Подзарядка происходит извне, с помощью батареек и пациент носит при себе прибор контроля. В этом же году выполнена имплантация самого маленького в мире безэлектродного кардиостимулятора. Конечно, золотым стандартом при терминальной стадии сердечной недостаточности считается пересадка сердца, но для этого нужны доноры, а у нас, к сожалению, по морально-этическим соображениям люди не готовы к донорству. Существуют и правовые аспекты. В итоге пациенты с сердечной недостаточностью держатся исключительно на медикаментозной терапии.

ННКЦ в 2014 г. прошел международную аккредитацию, в 2017 г. аккредитацию JCI (Joint Commission

International), получил «Золотой Знак Одобрения» – символ качества международного уровня, сертификаты Золотого стандарта качества по двум клиническим программам: трансплантация сердца и имплантации устройства для механической поддержки желудочков сердца. Помимо наших соотечественников услугами ННКЦ активно пользуются пациенты из США, Германии, Венгрии, Австралии, Турции, Сингапура, Китая, Монголии, России и др.

В рамках научной секции «Достучаться до сердца» результаты научных исследований представи-

ли казахстанские ученые. Так, с общением «Клинико-генетическое прогнозирование при рестенозе коронарных артерий» выступила д.м.н., профессор Д.Ж. Тайжанова (НАО «Медицинский Университет Караганды» (г. Караганда, РК). Рестеноз стента развивается после стентирования у 5–10% пациентов и является нежелательным исходом коронарной реваскуляризации. Цель исследования – оценить клинико-диагностические предикторы рестеноза коронарных артерий у пациентов казахской национальности. Обследованы пациенты (n=43, группа 1) с верифицированным рестенозом стента. Комплексный анализ позволил выявить клинико-генетические факторы (выделение ДНК из периферической крови с использованием коммерческого набора GeneJET Genomic FNA Purification Kit (Thermo Fisher Scientific)) с раз-



вителим рестеноза. Ожирение, курение, злоупотребление алкоголем способствуют формированию рестеноза коронарных артерий. Выявление полиморфизма rs7543130, rs11012265, rs2271293 и rs6102059 в казахской популяции предполагает рассматривать их в качестве генетических предикторов рестеноза. О дефиците железа у больных с хронической сердечной недостаточностью рассказала к.м.н. Ж.М. Кусымжанова (АО «Центральная клиническая больница», г. Алматы, РК). По данным разных авторов, анемия у больных с сердечной недостаточностью встречается от 15–17% до 48–55%, что составляет 25% у стационарных больных. В настоящее время важное значение имеет синдром железодефицита, который существенно ухудшает течение и прогноз заболевания. В исследовании участвовали 25 больных со сниженной фракцией выброса <math><40\%</math> (СНснФВ), которым в соответствии с показателями гемоглобина и сывороточного железа подбиралась доза карбоксильматозы (Феринжект) от 500 мг до 1000 мг однократно внутривенно капельно на фоне оптимальной терапии иАПФ, диуретиками,  $\beta$ -блокаторами, статинами, антикоагулянтами. До начала лечения и после проводился тест с 6-минутной ходьбой. Коррекция дефицита железа у больных с СНснФВ позволила уменьшить клинические проявления, ускорить стабили-

зацию состояния пациентов и улучшить толерантность к физической нагрузке. Интерес врачей вызвал доклад «Актуальные вопросы возвратной ишемии после реваскуляризации миокарда» д.м.н., профессора Л.К. Каражановой, PhD Д.А. Мансуровой (Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Семей», г. Семей, РК). В исследовании участвовали 220 больных (средний возраст 61,3 лет) с ОКС, которым проведено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) со стентированием. До и после эндоваскулярного вмешательства пациенты получали двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТ) клопидогрелом и ацетилсалициловой кислотой. Установлена обратная корреляционная зависимость между комплаенсом больных и развитием тромбоза стента. Независимыми предикторами развития повторных ишемических событий у больных с ОКС после указанной выше терапии явились: высокая остаточная реактивность тромбоцитов, фракция выброса левого желудочка, уровень гемоглобина, креатинина, глюкозы крови. В секции «Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний» прозвучал доклад «Взаимосвязь заболеваемости и смертности при артериальной гипертензии с температурой воздуха в мегаполисах северного и южного регионов Казахстана», представленный к.м.н.,



доцентом А.А. Сейдахметовой (Южно-Казахстанская медицинская академия г. Шымкент, РК), содокладчиками выступили д.м.н., профессор Т.З. Сейсембеков (АО «Медицинский университет Астана» г. Нур-Султан, РК), д.м.н., ассоциированный профессор Ж. Кауызбай (Южно-Казахстанская медицинская академия г. Шымкент, РК). Авторы отметили, что температура приземного воздуха в г. Нур-Султане больше влияет на смертность от артериальной гипертензии, а в Шымкенте – больше на заболеваемость.

Интересным был мастер-класс «Рекомендации по ведению больных с АГ от ESC/ESH 2018. Разбор клинических случаев» д.м.н., профессора, заслуженного врача Украины, Президента «Ukrainian Primary Care Cardiovascular Association», заведующей кафедрой кардиологии Национальной медицинской академии последиplomного образования им. П.Л. Шупика М.Н. Долженко (г. Киев, Украина).

Классификация гипертензии осталась прежней: для установления диагноза АГ должен быть зафиксирован подъем артериального давления (АД) до 140 мм рт.ст. (систолического) и 90 мм рт.ст. (диастолического). Изменения коснулись способов диагностики. В новых Рекомендациях говорится, что наряду с традиционным из-

мерением АД на приеме у врача диагноз можно установить, проводя внеофисное измерение АД или суточное мониторирование АД (СМАД). Преимуществом этих методов является возможность измерять уровень АД в привычных для пациента условиях, что способствует выявлению «гипертонии белого халата». Важно отметить, что к факторам сердечно-сосудистого риска (ССР) у больных с АГ добавились ранее не учитываемые показатели: ранняя менопауза и частота сердечных сокращений в покое 80 уд./мин и выше, а также возвращена оценка уровня мочевой кислоты. Из списка поражаемых органов-мишеней исключена толщина комплекса интима-медиа и добавлена оценка состояния глазного дна: ретинопатия с наличием геморрагий, экссудатов, отек диска зрительного нерва. Большое значение в Рекомендациях придается поражению органов-мишеней при неосложненной АГ, поскольку оценка ССР только по SCORE может занижать риск. Это необходимо учитывать не только с точки зрения реклассификации риска, но и с точки зрения органопротекции и изменения прогноза. Изменения коснулись и стратификации ССР (рис. 1).

Выделено 3 стадии АГ, которые не зависят от уровня АД, а определяются исходя из наличия и степе-

ни тяжести поражения органов-мишеней: I стадия – неосложненная, когда поражение органов-мишеней отсутствует; II стадия – бессимптомная, с поражением органов-мишеней; III стадия – осложненная.

Тактика ведения в зависимости от уровня АД следующая: пациентам с АГ I степени и низким или средним ССР рекомендуют прежде всего придерживаться здорового образа жизни, и в случае отсутствия снижения АД назначают медикаментозную терапию. По-прежнему безотлагательное начало медикаментозной антигипертензивной терапии рекомендуется всем пациентам с АГ II и III степени независимо от уровня ССР.

В Рекомендациях расширены показания для начала терапии АГ: пациенты с высоким нормальным АД и другими сопутствующими ССЗ; лица с АГ II и III степени – им сразу должна назначаться медикаментозная терапия.

В Европейских рекомендациях целевой уровень АД в начале терапии остался равным 140/90 мм рт.ст., но оговаривается, что при хорошей переносимости следует дополнительно снизить АД и приблизиться к цифрам 130/80 мм рт.ст. Также впервые обозначен нижний порог целевого уровня АД – 120/70 мм рт.ст. (исключение составляют пациенты с хроническими заболеваниями почек).

### Стадии гипертензивной болезни

	Стадия I (неосложненная)			Стадия II (бессимптомная)		Стадия III (осложненная)
Другие ФР, ПОМ и заболевания	Других ФР нет	1–2 ФР	3 и более ФР	АГ-ПОМ, ХБП III стадии или СД без ПОМ		Симптомные ССЗ, ХБП ≥IV стадии или СД с ПОМ
Высокое нормальное АД	Низкий риск	Низкий риск	Низкий – умеренный риск	Умеренный – высокий риск		Очень высокий риск
АГ I степени	Низкий риск	Умеренный риск	Умеренный – высокий риск	Высокий риск		Очень высокий риск
АГ II степени	Умеренный риск	Умеренный – высокий риск	Высокий риск	Высокий риск		Очень высокий риск
АГ III степени	Высокий риск	Высокий риск	Высокий риск	Высокий – очень высокий риск		Очень высокий риск

ПОМ – поражение органов-мишеней; АГ-ПОМ – поражение органов-мишеней, связанное с АГ; ФР – факторы риска; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; СД – сахарный диабет; ХБП – хроническая болезнь почек.

Рисунок 1. Стратификация сердечно-сосудистого риска (новое по сравнению с версией 2013 г.)

Подчеркнута менее консервативная тактика в отношении контроля АД у пожилых. Предложены более низкие уровни АД для начала антигипертензивной терапии и более низкие целевые уровни АД у пожилых пациентов, при этом подчеркивается важность оценки биологического, а не хронологического возраста пациента с учетом старческой астении, способности к самообслуживанию и переносимости терапии.

Основные причины неадекватного контроля АД: преобладание стратегии монотерапии (что связано в большей степени с инерцией врачей) и низкая приверженность пациентов лечению. Улучшения контроля уровня АД возможно достичь с помощью стратегии комбинированной терапии, что повышает приверженность лечению. В докладе подчеркивается, что стратегия комбинированной терапии особенно актуальна в связи с новыми целевыми уровнями АД.

В Рекомендациях для большинства пациентов в качестве базовой антигипертензивной терапии рекомендуется стартовая комбинированная терапия ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) + антагонистами кальция (АК) или диуретиками (тиазидными и тиазидоподобными), желательно в одной таблетке. В случае недостаточной эффективности необходимо перейти на тройную комбинацию препаратов: ингибитор АПФ или БРА + АК + диуретик, а в случае резистентной АГ добавить к тройной комбинации

спиронолактон или другой препарат, снижающий АД. Монотерапия допускается только у пациентов с низким риском, очень пожилых (>80 лет) или ослабленных пациентов. Новые изменения коснулись и места бета-блокаторов в терапии АГ: они могут назначаться на любом



этапе, но только по специальным показаниям: сердечная недостаточность, стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, необходимость контроля ритма, беременность или ее планирование.

Для снижения ССР согласно Европейским рекомендациям 2018 г. необходимо назначение:

- антигипертензивной терапии;
- статинов пациентам с АГ и умеренным или более высоким риском, а также с имеющимися ССЗ (снижение риска инфаркта миокарда на 1/3, инсульта – на 1/4);
- антиагрегантов, прежде всего низких доз ацетилсалициловой кислоты, рекомендовано

для вторичной профилактики у больных с АГ, но не рекомендовано для первичной профилактики (без ССЗ).

В Рекомендациях подчеркивается, что основополагающую роль в лечении АГ играет здоровый образ жизни.

Программа Конгресса, по мнению участников, была очень интересно составлена, заседания проходили одновременно в нескольких залах, врачи могли выбрать интересующую тему, спикера.

Было организовано 12 секционных заседаний, в т.ч. совместных с Казахстанским обществом аритмологов, обществом сердечного ритма стран Шелкового пути, обществом специалистов по артериальной гипертензии и кардиоваскулярной профилактике; 6 сателлитных симпозиумов, затрагивающих темы новых подходов в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний, проблемы коморбидности в кардиологии, мастер-классы, научные секции.

Итоги работы были подведены на закрытии, где получили награды победители конкурса молодых ученых. Также была подчеркнута значимость проведения Конгресса для консолидации усилий кардиологов всех стран, обмена опытом и знаниями, расширения научных контактов, поддержки молодых ученых. Делегатам были выданы именные сертификаты. ■

*У.Т. Садыкова,  
к.м.н., корреспондент*



# Доктор, Вы подписались на журнал «Человек и Лекарство - Казахстан»



**\* Научно-практический специализированный тематический журнал для врачей**

Зарегистрирован в Министерстве связи и информации РК. Свидетельство № 14418-Ж

Подписка на сайте: [www.chil.kz](http://www.chil.kz)

Контактный телефон: + 7 727 327 72 45

## Персонализированный подход должен быть использован как инструмент улучшения качества контроля стенокардии в Казахстане

**В Алматы 23 февраля 2019 года прошло заседание Совета Экспертов, инициированное Ассоциацией кардиологов Казахстана, на котором обсуждалась тема лечения стабильной ишемической болезни сердца.**

Президент Ассоциации кардиологов Казахстана, профессор, доктор медицинских наук **Салим Беркинбаев** поприветствовал коллег и сказал о том, что на сегодня в стране внедрены новейшие методы диагностики и лечения болезней системы кровообращения, активно развивается интервенционная кардиология, электрофизиологические методы диагностики и лечения заболеваний сердца. Количество сложнейших кардиохирургических вмешательств, проводимых казахстанскими специалистами, увеличивается, при этом ИБС остается ведущей причиной смертности в Казахстане.

Затем с докладом «Проблема ИБС в мире и Казахстане. Диагностика. Лечение и результаты» выступила модератор заседания – заведующая кафедрой кардиологии КазМУНО, президент общества специалистов по артериальной гипертензии и кардиоваскулярной профилактике профессор, доктор медицинских наук **Гульнара Джунусбекова**.

В своем выступлении Гульнара Алдешевна отметила, что у пациентов со стабильным заболеванием коронарных артерий терапия ишемии должна достигать двух целей: безопасное снижение и устранение симптомов, увеличение продолжительности тренировки и улучшение качества жизни, а также улучшение прогноза, профилактика сердечно-сосудистых (СС) явлений, главным образом, инфаркта миокарда и смерти по причине сердечно-сосу-

дистой патологии, за счет снижения частоты острого коронарного тромбоза и замедления прогрессирования коронарного атеросклероза и развития дисфункции желудочков.

Препараты, предложенные стандартными рекомендациями, как для лечения первой, так и второй линии, не снижают риск прогрессирования болезни, частоты инфаркта миокарда, необратимой остановки сердца или общей летальности. Фармакологическая терапия для предотвращения СС явлений с использованием аспирина, статинов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента не уменьшает клинические проявления стенокардии.

По словам профессора Г. Джунусбековой, часто требуется двойная и даже тройная терапия с разными классами препаратов против стенокардии. В результате сложившихся противоречий, профессором Р. Феррари был предложен «алмазный подход», позволяющий индивидуализировать лечение в соответствии с особенностями пациента, сопутствующими заболеваниями и основными патологиями.

В заседании совета в качестве гостя принял участие российский эксперт, заведующий кафедрой кардиологии Волгоградского Государственного медицинского университета, врач-кардиолог высшей категории **Юрий Лопатин**.

Свой доклад «Международные рекомендации по лечению ИБС. Индивидуализированный подход», вызвавший большой интерес

кардиологов, профессор **Ю. Лопатин** начал с анализа ситуации.

Хроническая стабильная стенокардия (ХСС) – наиболее распространенный симптом проявления ишемической болезни сердца, ее лечение – приоритетно. В современных клинических руководствах рекомендуется вначале проводить антиангинальную терапию с целью контроля симптомов, прежде чем предлагать методы реваскуляризации миокарда. В то же время, реваскуляризация миокарда путем чрескожной коронарной ангиопластики или хирургической операции коронарного шунтирования (КШ) показана у пациентов, имеющих значимый стеноз одной или нескольких коронарных артерий (при стенозе ствола левой коронарной артерии не менее чем на 50%, либо проксимальном поражении трех сосудов) и направлена на уменьшение ишемии миокарда и ее проявлений.

По его мнению, оптимальная медикаментозная терапия – это модификация образа жизни (прекращение курения, здоровое питание, физические нагрузки и другое) плюс интенсивная фармакотерапия.

Учитывая, что все антиангинальные препараты обладают примерно одинаковой эффективностью, не улучшают выживаемость, рассматривать те или иные препараты как «средства первого ряда» нерационально. Кроме того, у пациентов со стабильной ИБС и ХСС могут иметься некоторые сопутствующие заболевания. Некоторые препараты, в дополнение к своему антиангинальному действию, могут быть полезными в зависимости от сопутствующих заболеваний и механизмов развития ХСС.



В ходе дискуссии эксперты пришли к согласию в том, что пришло время предложить более индивидуализированный подход к пациентам, с учетом имеющихся у них сопутствующих заболеваний, а также механизмов развития ХСС, так называемый «алмазный» подход. Лекарственное лечение пациентов с ХСС представляется сложным, особенно у лиц с ХСС и нормальными коронарными артериями, т.е. состоянием, при котором еще предстоит провести большой объем исследований для решения вопроса по поводу оптимальной терапии. В результате обсуждения была принята **Резолюция по обсуждению подходов лечения ИБС в Казахстане и вынесено следующее решение:**

1. Создать рабочую группу «Специалистов по Стенокардии» в рамках Ассоциации кардиологов Казахстана. Включить в данную рабочую группу всех участников Совета Экспертов.
2. Повысить знания по лечению ИБС среди врачей общей практики, включив в протоколы ПУЗ алгоритм диагностики и лечения ИБС.
3. С целью улучшения ситуации по лечению ИБС и улучшению качества контроля стенокардии в Казахстане внедрить «индивидуализированный подход к ле-

чению стенокардии» в практику врачей.

4. Создать документ с описанием «индивидуализированный подход к лечению стенокардии», назвав его **«Консенсус по лечению стенокардии»**. В рамках данного документа создать «шаблоны подходов», основанные на патофизиологии, с учетом этиологии стенокардии – макрососудистой, микрососудистой или вазоспастической стенокардии.  
Участники Совета Экспертов:
  1. Профессор Беркинбаев Салим Фахатович.
  2. Профессор Джунусбекова Гульнара Алдешевна.
  3. Айдаргалиева Назипа Ермухамбетовна – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №3 АО «Национальный медицинский университет».
  4. Кошумбаева Кульзида Мукиевна – ассоциированный профессор, АО «НИИ институт кардиологии и внутренних болезней».
  5. Жангелова Шолпан Болатовна – к.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней №3 АО «Национальный медицинский университет».
  6. Мукатова Айгуль Молдашевна – к.м.н., доцент, профессор кафедры терапии КазМУНО.

7. Тундыбаева Мира Капсиметовна – д.м.н., вице-президент Ассоциации специалистов по артериальной гипертензии и кардиоваскулярной профилактике.
8. Абсеитова Сауле Раимбековна – д.м.н., ассоциированный профессор, Председатель правления РОО «Казахстанское кардиологическое общество» специалистов по неотложной кардиологии.
9. Жусупова Гульнара Каирбековна – зав. кафедрой кардиологии, внутренних болезней АО «Медицинский Университет Астана».
10. Мусагалиева Айсулу Тулекаевна – кардиолог, заведующая кафедрой кардиологии Департамента постдипломного образования АО «НИИ кардиологии и внутренних болезней».
11. Ракишева Амина Галымжановна – PhD, АО «НИИ кардиологии и внутренних болезней».
12. Жакипбекова Венера Амантаевна – ассоциированный профессор кафедры ОВП №1 КГМУ.
13. Карибаев Кайрат Рахманиевич – руководитель Кардиоцентра, профессор СГМУ, врач-кардиолог высшей категории. ■

10.21518/2079-701X-2018-5-122-126

# Консенсус экспертов об оптимизации лечения и использования персонализированного подхода в терапии пациентов с хронической ишемической болезнью сердца\*

С.Ф. Беркинбаев<sup>1</sup>, Г.А. Джунусбекова<sup>2</sup>, Н.Е. Айдаргалиева<sup>1</sup>,  
К.М. Кошумбаева<sup>3</sup>, Ш.Б. Жангелова<sup>1</sup>, А.М. Мукатова<sup>2</sup>, М.К. Тундыбаева<sup>2</sup>, С.Р. Абсеитова<sup>4</sup>,  
Г.К. Жусупова<sup>5</sup>, А.Т. Мусагалиева<sup>3</sup>, А.Г. Ракишева<sup>3</sup>, В.А. Жакипбекова<sup>6</sup>, К.Р. Карибаев<sup>7</sup>

<sup>1</sup> НАО КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы

<sup>2</sup> КазМУНО, г. Алматы

<sup>3</sup> АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней», г. Алматы

<sup>4</sup> АО «Национальный Научный Медицинский Центр», г. Нур-Султан

<sup>5</sup> НАО «Медицинский Университет Астана», г. Нур-Султан

<sup>6</sup> НАО «Медицинский Университет Караганды», г. Караганда

<sup>7</sup> АО «Центральная клиническая больница», г. Алматы

**В данной статье представлен Консенсус, в котором Советом Экспертов предложен индивидуализированный подход при выборе медикаментозной терапии с целью эффективного устранения симптомов, обеспечения контроля стенокардии и улучшения прогноза в терапии пациентов с ишемией миокарда. Индивидуализированный подход выделяет 7 основных клинических ситуаций и предлагает оптимальную медикаментозную терапию для каждой из них в зависимости от особенностей пациентов, патофизиологических механизмов развития стенокардии и наличия сопутствующих заболеваний.**

**Ключевые слова:** Консенсус Экспертов, индивидуализированный подход, стенокардия, ишемия.

## Рабочая группа:

1. Беркинбаев Салим Фахатович – д.м.н., профессор, Президент ОО «Ассоциация кардиологов РК», проректор по клинической работе АО «Национальный медицинский университет» (ПК, г. Алматы).
2. Джунусбекова Гульнара Алдешевна – д.м.н., ассоциированный профессор, Президент Общества специалистов по артериальной гипертензии и кардиоваскулярной профилактике.
3. Айдаргалиева Назипа Ермухамбетовна – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №3 АО «Национальный медицинский университет».
4. Кошумбаева Кульзида Мукиевна – ассоциированный профессор, АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней».
5. Жангелова Шолпан Болатовна – к.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней №3 АО «Национальный медицинский университет».
6. Мукатова Айгуль Молдашевна – к.м.н., доцент, профессор кафедры терапии КазМУНО.
7. Тундыбаева Мира Капсиметовна – д.м.н., вице-президент ассоциации специалистов по артериальной гипертензии и кардиоваскулярной профилактике.
8. Абсеитова Сауле Раимбековна – д.м.н., ассоциированный профессор, Председатель правления РОО «Казахстанское кардиологическое общество» специалистов по неотложной кардиологии.
9. Жусупова Гульнара Каирбековна – зав. кафедрой кардиологии, внутренних болезней АО «Медицинский Университет Астана».
10. Мусагалиева Айсұлу Тулекаевна – кардиолог, заведующая кафедрой кардиологии Департамента постдипломного образования АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней».
11. Ракишева Амина Галымжановна – PhD, АО «Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней».
12. Жакипбекова Венера Амантаевна – ассоциированный профессор кафедры ОВП №1 КГМУ.
13. Карибаев Кайрат Рахманиевич – руководитель Кардиоцентра, профессор СГМУ, врач-кардиолог высшей категории.

\* Хронический коронарный синдром/Хроническая коронарная болезнь сердца

Ишемия миокарда является результатом сложного многофакторного патофизиологического процесса, в котором наряду с обструкцией коронарных артерий значимую роль играют повышенная ЧСС, воспаление, тромбоз, спазм коронарных артерий, эндотелиальная, микрососудистая дисфункция и др. [1].

Стенокардия может возникать и при отсутствии значимого заболевания коронарной артерии (ЗКА) и обструктивных поражений или даже при наличии коронарных артерий, которые являются нормальными с ангиографической точки зрения [2–4]. Основные механизмы стенокардии у этой подгруппы пациентов связаны с функциональными изменениями коронарного кровообращения на уровне коронарной микроциркуляции [5, 6].

У большинства пациентов основной патологией является атеросклеротическое сужение одной или нескольких эпикардиальных коронарных артерий, что ведет к ограничению коронарного кровотока [7, 8].

Для оптимального контроля заболевания важно глубокое понимание патофизиологии ишемической болезни сердца и стенокардии. Точный механизм стенокардии отличается от пациента к пациенту и внутри пациентов, вызывая несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой.

По этой причине недавно было опубликовано согласованное экспертное заключение с предложением индивидуализированного подхода к лечению стенокардии, который учитывает наличие или отсутствие сопутствующих заболеваний и основной механизм заболевания [15].

У пациентов со стабильным заболеванием коронарных артерий терапия ишемии должна выполнять две основные цели:

1. Безопасное уменьшение симптомов, увеличение продолжительности физической нагрузки и улучшение качества жизни;
2. Улучшение прогноза, профилактика сердечно-сосудистых явлений, главным образом, инфаркта миокарда и смерти по причине сердечно-сосудистой патологии, за счет снижения частоты острого коронарного тромбоза и замедления прогрессирования коронарного атеросклероза и развития дисфункции желудочков.

Общий подход ESC, NICE и АНА/АСС рекомендаций заключается в классификации лекарств на препараты первой и второй линии. Однако нет прямых сравнений между лечением препаратами первой и второй линии. Препараты, как первой, так и второй линии, не влияют на прогноз, риск развития инфаркта миокарда, необратимой остановки сердца или общей летальности [9–12].

Согласно действующим рекомендациям и протоколам к препаратам первой линии относятся бета-блокаторы, нитраты и блокаторы кальциевых каналов. Эти препараты обеспечивают облегчение симптомов, без каких-либо преимуществ влияния на прогноз.

Существуют состояния, ограничивающие применение антиангинальных препаратов (R.J. Gibbons et al. ACC/AHA 2002 guidelines):

β-блокаторы	Нитраты	Антагонисты кальция <sup>†</sup>
Астма	Аортальный стеноз	AV блокада
Брадикардия	ГКМП с обструкцией выносящего тракта	Брадикардия
AV блокада	Эректильная дисфункция**	СН
Депрессия		ДФЛЖ
Синдром Рейно		Дисфункция СУ
СССУ		

\*\* Сочетание с ингибиторами PDE5; <sup>†</sup> Недигидропиридиновые АК.

Согласно рекомендациям ESC 2013, у отдельных больных с противопоказаниями или непереносимостью БАБ и АК препараты второй линии могут использоваться в качестве препаратов первой линии. Препараты второй линии – ивабрадин, нитраты длительного действия, триметазидин, ранолозин, широко изучены и имеют больше клинических данных, основанных на доказательной медицине по сравнению с препаратами первого выбора. Так, например, в мета-анализе 23 рандомизированных исследований триметазидин уменьшил симптомы стенокардии по сравнению с плацебо или другой терапией стенокардии [13]. В Кокрановском мета-анализе антиангинальные эффекты триметазидина были аналогичны антиангинальным эффектам других препаратов для лечения стенокардии [14].

Существует два основных противоречия выбора антиангинальных препаратов для лечения больных стабильной стенокардией:

1. Разделение антиангинальных препаратов на лекарства первой и второй линии в отсутствие доказательств преимуществ одного препарата над другим.
2. Выбор антиангинальных препаратов на основе противопоказаний или непереносимости препаратов первой линии, но не на основе сопутствующих заболеваний пациента и механизмов развития стенокардии.

Кроме того, часто требуется двойная и иногда и тройная терапия с разными классами препаратов для лечения стенокардии. Существующие рекомендации не дают указаний по оптимальным возможным комбинациям для лечения стенокардии. Поэтому был предложен специальный подход для выбора оптимальных комбинаций препаратов для лечения стенокардии с учетом патофизиологического механизма развития ишемии – «бриллиантовый подход» [15].

Этот подход позволяет индивидуализировать лечение в соответствии с особенностями пациента, сопутствующими заболеваниями и основными патологиями. Из литературы ясно, что, если проводить сравнение, то некоторые препараты, помимо устранения стенокардии, обладают определенными

Индивидуализированный подход на основании симптоматики и сопутствующих заболеваний



- Рекомендуемая
- Противопоказания или применять с осторожностью
- Применимы во всех случаях
- Можно совмещать

Ferrari R., et al. Nat. Rev. Cardiol. – 2017; 131.

ББ – Бета-блокаторы, ВЕР – Верапамил, ДИЛТ – Дилтиазем, КОР – Кораксан, ПРД – Предуктал, РАН – Ранолазин, НИТР – нитрат, ТРИМ – Триметазидин, ИВАБ – Ивабрадин, ДГП – Дигидроперидиновые ант. Са, НИК – Никорандил.

Ишемия миокарда + Симптом	Рекомендуются	Применимы во всех случаях	Можно совмещать	Противопоказаны или применять с осторожностью
ЧСС >70 уд./мин.	Бета-блокаторы Верапамил – Дилтиазем Ивабрадин		Триметазидин – Ивабрадин	Дигидроперидиновые ант. Са Нитраты – Никорандил
Артериальная гипертензия	Бета-блокаторы Дигидроперидиновые ант. Са Верапамил – Дилтиазем Нитраты – Никорандил		Триметазидин – Ранолазин Ивабрадин	
Сердечная недостаточность	Бета-блокаторы – Ивабрадин		Триметазидин – Нитраты Ранолазин	Дигидроперидиновые ант. Са Верапамил – Дилтиазем Никорандил
Фибрилляция предсердий	Бета-блокаторы Верапамил – Дилтиазем		Триметазидин – Ранолазин	Дигидроперидиновые ант. Са Нитраты – Никорандил
Микрососудистая стенокардия	Ивабрадин – Ранолазин Триметазидин	Бета-блокаторы Верапамил – Дилтиазем Нитраты – Никорандил		
Спазм коронарных артерий	Дигидроперидиновые ант. Са Верапамил – Дилтиазем Нитраты		Ивабрадин – Ранолазин Триметазидин	Бета-блокаторы



Брадикардия		Дигидроперидиновые ант Са Нитраты – Никорандил – Триметазидин		Бета-блокаторы Дилтиазем – Ивабрадин – Верапамил
Сахарный диабет		Дилтиазем – Ивабрадин Нитраты – Ранолазин Триметазидин – Верапамил		Бета-блокаторы
Хроническая болезнь почек		Бета-блокаторы Дилтиазем – Ивабрадин Никорандил – Нитраты Верапамил		Ранолазин – Триметазидин
ХОБЛ		Селективные бета-блокаторы Дилтиазем – Ивабрадин Никорандил – Нитраты Ранолазин – Триметазидин		Неселективные бета-блокаторы
Заболевание периферических артерий		Дилтиазем – Ивабрадин Триметазидин – Ранолазин Верапамил		Бета-блокаторы Дигидроперидиновые ант. Са Нитраты
Нарушение атриовентрикулярной проводимости		Дигидроперидиновые ант. Са Ивабрадин Нитраты		Бета-блокаторы Дилтиазем – Верапамил
Артериальная гипотензия		Ивабрадин – Ранолазин – Триметазидин		Бета-блокаторы Дигидроперидиновые ант. Са Дилтиазем – Никорандил Нитраты – Верапамил
Дисфункция левого желудочка	Бета-блокаторы		Ивабрадин Нитраты Ранолазин – Триметазидин	Дигидроперидиновые ант. Са Дилтиазем – Никорандил Верапамил

Ferrari R., et al. Nat. Rev. Cardiol. – 2018; 15: 120–132.

свойствами, позволяющими проводить оптимальную терапию для конкретной патофизиологии или сосуществующих сопутствующих заболеваний и/или факторов риска. [15]. Индивидуализированный подход стирает грань между препаратами первой и второй линии и предлагает оптимальные комбинации препаратов для лечения стенокардии в зависимости от патофизиологического механизма развития.

Индивидуализированный подход выделяет 7 основных клинических ситуаций и предлагает оптимальную медикаментозную терапию для каждой из них в зависимости от особенностей пациентов и наличия сопутствующих заболеваний.

### Совет экспертов пришел к следующему заключению

С целью эффективного устранения симптомов, обеспечения контроля стенокардии и улучшения прогноза в терапии пациентов с ишемией миокарда следует использовать индивидуализированный подход при выборе медикаментозной терапии. Данный подход учитывает особенности пациентов, патофизиологические механизмы развития стенокардии и наличие сопутствующих заболеваний. Для упрощения имплементации данного подхода в рутинную практику врачей следует перевести данный подход в практический инструмент и распространить среди врачей терапевтических специальностей. ■

## Список литературы

1. 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 Oct; 34 (38). – P. 2949–3003.
2. Paul T.K., Sivanesan K., Schulman-Marcus J. Sex differences in non-obstructive coronary artery disease: recent insights and substantial knowledge gaps // *Trends Cardiovasc Med.* – 2016. – Vol. 27. – P. 173–179.
3. Marzilli M., Merz C.N., Boden W.E., Bonow R.O., Capozza P.G., Chilian W.M., DeMaria A.N., Guarini G., Huqi A., Morrone D., Patel M.R., Weintraub W.S. Obstructive coronary atherosclerosis and ischemic heart disease: an elusive link! // *J. Am Coll Cardiol.* – 2012. – Vol. 60. – P. 951–956.
4. Lanza G.A., Careri G., Crea F. Mechanisms of coronary artery spasm // *Circulation.* – 2011. – Vol. 124. – P. 1774–1782.
5. Crea F., Camici P.G., Bairey Merz C.N. Coronary microvascular dysfunction: an update // *Eur Heart J.* – 2014. – Vol. 35. – P. 1101–1111.
6. Sedlak T., Izadnegahdar M., Humphries K.H., Bairey Merz C.N. Sex-specific factors in microvascular angina // *Can J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 30. – P. 747–755.
7. Abrams J. Clinical practice: chronic stable angina // *N. Engl J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 2524–2533.
8. Gould K.L., Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance // *Am J. Cardiol.* – 1974. – Vol. 34. – P. 48–55.
9. Task Force Members, Montalescot G., Sechtem U. 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. – Vol. 34. – P. 2949–3003.
10. Fihn S.D., Gardin J.M., Abrams J., et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons // *J. Am Coll Cardiol.* – 2012. – Vol. 60. – P. e44–e164.
11. Mancini G.B., Gosselin G., Chow B. et al. Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and management of stable ischemic heart disease // *Can J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 30. – P. 837–849.
12. National Clinical Guidelines Centre: Stable angina: full guideline: methods, evidence and guidance. – 2011. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg126/evidence/full-guideline-183176605> (accessed Dec 9, 2015).
13. Peng S. et al. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Int J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 177. – P. 780–785.
14. Ciapponi A., Pizarro R., Harrison J. Trimetazidine for stable angina. *Cochrane Database Syst Rev.* – 2017; 20:CD003614.
15. Ferrari R., Camici P.G., Crea F., Danchin N., Fox K., Maggioni A.P., Manolis A., Marzilli M., Rosano G.M.C., Lopez-Sendon J.L. Expert consensus document: a «diamond» approach to personalized treatment of angina // *Nat Rev Cardiol.* – 2018. – Vol. 15. – P. 120–132.

# Тромбопрофилактика при ожирении: обзор современных рекомендаций



**Е.Н. Клигуненко**, Д.А. Криштафор  
Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр

**Общая дисрегуляция метаболического гомеостаза (метаболический синдром), сопровождающая ожирение, приводит к инсулинорезистентности, атерогенной дислипидемии и артериальной гипертензии, которые формируют благоприятный фон для развития венозного тромбоза. Ожирение в 2–5 раз повышает риск тромботических осложнений после хирургических вмешательств, что требует особых подходов к тромбопрофилактике. Современные мировые рекомендации предусматривают мультимодальность тромбопрофилактики с ранней активизацией больного и сочетанием механических и фармакологических средств. При этом предпочтение отдают низкомолекулярным гепаринам, дозу которых повышают в соответствии с индексом массы тела и степенью риска. Фармакологическую профилактику у пациентов с ожирением и высоким риском венозного тромбоза рекомендуют продолжать до 10–15 дней после выписки из стационара.**

По данным Всемирной организации здравоохранения, в период 1975–2016 гг. частота ожирения возросла в три раза. В 2016 г. >1,9 млрд. людей в возрасте >18 лет (39% взрослого населения Земли) имели избыточную массу тела, >650 млн. (13%) – ожирение. Хотя ранее избыточную массу тела и ожирение считали проблемой стран с высоким уровнем дохода, сейчас их частота возрастает в странах со средним и низким уровнями дохода, особенно в городах. В США частота ожирения с индексом массы тела (ИМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> достигает 36,2%, в Украине – 24,1% (World Health Organization, 2018).

Ожирение характеризуется более выраженным, чем в норме, развитием жировой ткани, при котором ее доля составляет  $\geq 30\%$  общей массы тела. При этом возрастает масса и других компонентов (мышц, костей, жидких сред), но их прирост значительно меньше, чем прирост массы жировой

ткани (Janmahasatian S. et al., 2005). Описывают два основных типа накопления жира. Первый – «центральное», или «андроидное» (по мужскому типу) ожирение – чаще отмечается у мужчин и характеризуется преимущественным накоплением жировой ткани в средней и верхней части тела. Второй – «периферическое», или «гинекоидное» (по женскому типу) ожирение – чаще отмечают у женщин, с распределением жира в бедрах и ягодицах (Brodsky J.B., Lemmens H.J.M., 2012).

Жировая ткань не только служит энергетическим депо, но и функционирует как активный паракринный и эндокринный орган, который вырабатывает цитокины, гормоны и другие биологически активные медиаторы, называемые в общем адипокинами. Под адипокинами понимают любую биологически активную субстанцию, вырабатываемую адипоцитами или другими клетками, находящимися в жировой ткани, такими

как макрофаги и клетки стромы (de Leal V.O., Mafra D., 2013). Наиболее интенсивно их вырабатывает висцеральный жир брюшной полости, присутствующий в больших количествах при центральном типе ожирения. Некоторые адипокины (например, лептин) регулируют аппетит и потребление энергии, другие – модулируют чувствительность к инсулину (резистин и висфатин), кислородную емкость, метаболизм липидов и функцию клеток сердечно-сосудистой системы (Blokhin I.O., Lentz S.R., 2013). Поэтому ожирение ассоциируется с общей дисрегуляцией метаболического гомеостаза (метаболическим синдромом – МС), что приводит к инсулинорезистентности, дислипидемии, неадекватной регуляции артериального давления (АД), повышению риска развития сахарного диабета (СД), сердечно-сосудистых заболеваний, хронической болезни почек и опухолей (Tchernof A., Despres J.P., 2013).

Термин «метаболический синдром» впервые предложен G.M. Reaven в 1988 г. Сегодня используют >16 альтернативных названий, наиболее известные – «синдром X» и «смертельный квартет». Последний термин отражает повышенную летальность и четыре основных компонента МС: ожирение по мужскому типу, СД или инсулинорезистентность, атерогенную дислипотеинемию и артериальную гипертензию (АГ) (Oladejo A.O., 2011).

Для оценки степени ожирения используют ИМТ, вычисляемый по формуле:

$$\text{ИМТ} = \frac{p}{h^2},$$

где  $p$  – масса тела (кг),  $h$  – рост (м).

Помимо ИМТ, для диагностики МС используют диагностические критерии, предложенные экспертами Национальной образовательной программы по холестерину (National Cholesterol Education Program – NCEP) в 2001 г.:

- абдоминальное ожирение (окружность талии у женщин >88 см, у мужчин >102 см);
- гипертриглицеридемия (>1,5 г/л);
- снижение уровня липопротеидов высокой плотности в крови (у женщин <0,4 г/л, у мужчин <0,5 г/л);
- повышение АД >130/85 мм рт. ст. или ранее выявленная АГ, даже если АД поддерживается на более низком уровне с помощью лекарственной терапии;
- гликемия натощак >6,1 ммоль/л.

Наличие у пациента трех из пяти вышеперечисленных критериев позволяет диагностировать у него МС (Oladejo A.O., 2011).

Адиipoциты вырабатывают провоспалительные цитокины, способствующие заселению жировой ткани макрофагами (Tchernof A., Despres J.P., 2013). С увеличением объема жировой ткани макрофаги в ней прогрессивно накапливаются. Это в большей мере касается висцерального жира, а не подкожной жировой клетчатки (Han M.S. et al., 2013). Усилению воспаления способствует транзитная гипоксия быстро растущей и плохо

васкуляризированной жировой ткани. Ремоделированная воспалением микросреда жировой ткани приводит к поляризации макрофагов в активированную провоспалительную форму (Balistreri C.R. et al., 2010). Активированные макрофаги взаимодействуют с адипоцитами и преадипоцитами, что дополнительно повышает секрецию и системную циркуляцию провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (tumor necrosis factor – TNF)- $\alpha$ , интерлейкин (interleukin – IL)-6 и -1 $\beta$ , вызывая воспаление в клетках печени и эндотелия и поддерживая состояние системного воспаления (van Gaal L.F. et al., 2006).

Стимуляция эндотелия сосудов, тромбоцитов и других циркулирующих клеток провоспалительными цитокинами способствует активации прокоагулянтных факторов и молекул адгезии, угнетению антикоагулянтных регуляторных белков, повышению генерации тромбина и активации тромбоцитов (Levi M. et al., 2012). Провоспалительные цитокины адипоцитов, такие как TNF- $\alpha$  и IL-6, стимулируют выброс тканевого фактора из эндотелиальных клеток и моноцитов (Levi M. et al., 2006). Воспаление низкой интенсивности также ассоциируется с дисрегуляцией эндогенных антикоагулянтных механизмов, включая ингибитор пути тканевого фактора, антитромбин и систему протеина С (Levi M. et al., 2012). Воздействие провоспалительных цитокинов на гепатоциты и клетки эндотелия провоцирует повышение таких факторов свертывания, как фибриноген, фактор фон Виллебранда и фактор VIII (Tichelaar Y.I. et al., 2012).

Наряду с эндотелием сосудов и гепатоцитами, жировая ткань синтезирует ингибитор активатора плазминогена (ИАП)-1, который ингибирует как тканевой активатор плазминогена, так и активатор плазминогена урокиназного типа, что значительно угнетает процесс фибринолиза. Повышенная выработка ИАП-1 особенно характерна для висцеральной жировой ткани

и центрального типа ожирения (Ouchi N. et al., 2011). TNF- $\alpha$  также способствует повышению продукции ИАП-1, что позволяет связать угнетение фибринолиза с присутствующим ожирением воспалением низкой интенсивности (Lijnen H.R., 2009).

Помимо этого, среди адипокинов, вырабатываемых жировой тканью, есть вещества как с протромботическим (лептин, резистин, висфатин, ИАП-1), так и с антипротромботическим действием. Лептин, ответственный за регулирование аппетита, через лептиновые рецепторы активирует тромбоциты и клетки эндотелия, стимулирует синтез тромбосана и активацию фибриногеновых рецепторов  $\alpha\text{IIb}\beta_3$ , что увеличивает агрегацию тромбоцитов (Dellas C. et al., 2007). В эндотелии лептин повышает продукцию С-реактивного белка, что усугубляет эндотелиальную дисфункцию (Payne G.A. et al., 2010). Резистин, ассоциирующийся с инсулинорезистентностью, и висфатин (белок, синтезируемый висцеральным жиром, имитирующий действие инсулина) непосредственно активируют эндотелий сосудов, повышая уровень протромботических адгезивных молекул и медиаторов воспаления, таких как моноцитарный хемотаксический белок (monocyte chemoattractant protein – MCP)-1 (Dahl T.V. et al., 2012). Повышение уровня висфатина в макрофагах, находящихся в атеросклеротических бляшках, может вызывать разрыв бляшки и последующий тромбоз мозговых и коронарных артерий (Dahl T.V. et al., 2007).

К антипротромботическим адипокинам относят адипонектин и апелин. Адипонектин способен уменьшать взаимодействие лейкоцитов с эндотелием и угнетать пролиферацию клеток гладких мышц (Ouedraogo R. et al., 2007). Он стимулирует продукцию оксида азота в эндотелиальных клетках и синтез противовоспалительного IL-10 в макрофагах, угнетает синтез тканевого фактора как в эндотелии, так и в макрофагах (Okamoto Y. et al.,

2013). При прогрессировании ожирения уровень адипонектина в крови снижается (de Leal V.O., Mafrá D., 2013). Уровень апелина, напротив, при ожирении увеличивается. Так, в эксперименте на мышах введение экзогенного апелина оказывало противовоспалительный эффект, повышало биодоступность эндотелиального оксида азота, уменьшало выраженность атеросклероза и предотвращало формирование аневризм (McLean D.L. et al., 2012).

В последние два десятилетия возрастает интерес к микроРНК (miR) – малым некодирующим молекулам РНК, которые в норме модулируют физиологические процессы путем посттранскрипционной регуляции экспрессии генов (Almeida M.I. et al., 2011). Эти молекулы играют важную роль в патофизиологии ожирения и его тромботических осложнений. Некоторые из них (miR-33) влияют на обмен липидов и развитие атеросклероза, другие (miR-421, miR-30) подавляют выработку ИАП-1, что предполагает их прямое антитромботическое действие (Marchand A. et al., 2012). miR-126, уровень которой заметно снижается при ожирении, также имеет антитромботический эффект, в том числе угнетение экспрессии эндотелиальных адгезивных молекул (Zampetaki A. et al., 2010). miR-21 угнетает экспрессию эндотелиального антиоксидантного фермента, супероксиддисмутазы-2, таким образом способствуя оксидативному стрессу и снижая биодоступность эндотелиального оксида азота (Fleissner F. et al., 2010). Кроме того, экспрессия генов в тромбоцитах, не имеющих ядра, в основном регулируется посттранскрипционными механизмами, такими как микроРНК (Blokhin I.O., Lentz S.R., 2013).

Помимо непосредственного влияния адипокинов на гемостаз, протромботическое действие ожирения обуславливают сопутствующие проявления МС. Обструктивное апноэ во сне (ОАС) при ожирении связано как с анатомическими изменениями (сужение дыхательных путей из-за отложений

жира в окружающих тканях), так и с изменением работы дыхательного центра. ОАС отмечается у 40–90% пациентов с ожирением и приводит к гиперкоагуляции и легочной гипертензии (ЛГ), которые, в свою очередь, являются дополнительными факторами риска венозной тромбоэмболии (ВТЭ) (Hong S.N. et al., 2017). СД 2-го типа ассоциируется с повышенной реактивностью тромбоцитов и гликированием гемоглобина, протромбина, фибриногена и других факторов свертывания, что усугубляет коагулопатию (Westein E. et al., 2017). Атеросклероз и АГ повышают риск тромбоза за счет эндотелиальной дисфункции и активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (Konukoglu D., Uzun H., 2017).

Связь ожирения с ВТЭ подтверждается клиническими данными. По результатам нескольких мета-анализов, частота первичной ВТЭ среди пациентов с ожирением в 2 раза выше, чем среди пациентов с нормальным ИМТ (Ageno W. et al., 2008; Fontaine G.V. et al., 2016). Частота повторных ВТЭ составляла 16,7% при ИМТ 25–30 кг/м<sup>2</sup>, 17,5% – при ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup> в сравнении с 9,3% у пациентов с нормальной массой тела (Streiff M.B., 2015).

Частота ВТЭ после бариатрических операций колеблется в пределах 0,3–3,3%. После малоинвазивных вмешательств, таких как лапароскопическое бандажирование желудка, частота ВТЭ составляла 0,8%, что достоверно меньше, чем при лапароскопическом (2,7%) и открытом (3,3%) наложении обходного желудочного анастомоза. Кроме того, у бариатрических пациентов фактором риска ВТЭ был возраст >55 лет (относительный риск (ОР) 1,89; 95% доверительный интервал 1,01–3,55) (Froehling D.A. et al., 2013). В проспективном исследовании М.Н. Jamal и соавторов (2015), включавшем 4293 пациента с ожирением, риск послеоперационной ВТЭ у пациентов с морбидным ожирением повышался с возрастом, ИМТ >50 кг/м<sup>2</sup> и применением открытых вмешательств. В небари-

атрической хирургии ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup> является независимым фактором риска ВТЭ. В зависимости от ИМТ при операциях на позвоночнике частота ВТЭ возрастает в 5,8, при холецистэктомии – в 2,4, при артроскопических операциях – в 1,5–2,4 раза (Phan K. et al., 1976; Henry M.L. et al., 2019; Nicolay R.W. et al., 2019). У пациентов стационара ИМТ >25 кг/м<sup>2</sup> повышает риск ВТЭ в 2,7 раза (Chen Y. et al., 2017).

Кроме собственно ожирения как такового, повышенный риск ВТЭ обуславливают сердечная недостаточность, ЛГ, гиперкоагуляция, ВТЭ в анамнезе, венозный стаз, варикозная болезнь (ВБ) и анамнез хирургических вмешательств в области таза. У больных с морбидным ожирением ВТЭ обуславливают длительная иммобилизация или даже длительные оперативные вмешательства, а также характерные для большинства таких больных полицитемия, высокий уровень насыщенных жирных кислот и холестерина в крови и СД 2-го типа (Brodsky J.B., Lemmens H.J.M., 2012).

К независимым факторам риска ВТЭ относят (Pannucci C.J. et al., 2012):

- беременность (ОР 7,80; p=0,044);
- активный онкологический процесс (ОР 3,66; p=0,005);
- возраст 41–59 (ОР 1,72; p=0,008) и >60 лет (ОР 2,48; p<0,001);
- ИМТ ≥40 кг/м<sup>2</sup> (ОР 1,81; p=0,015);
- длительность оперативного вмешательства ≥120 мин. (ОР 1,69; p=0,027);
- артроскопическая хирургия (ОР 5,16; p<0,001);
- хирургия сафено-фemorального соединения (ОР 13,20; p<0,001);
- операции на венах без вовлечения большой подкожной вены (ОР 15,61; p<0,001).

Учитывая патогенетические особенности ожирения, специфические факторы риска ВТЭ у пациентов с ожирением также включают (Venclauskas L. et al., 2018):

возраст >55 лет, ИМТ  $\geq 55$  кг/м<sup>2</sup>, ВТЭ в анамнезе, ВБ, ОАС, гиперкоагуляцию, ЛГ.

Контроль массы тела приводит к обратному развитию протромботических эффектов ожирения. К сожалению, на сегодня не существует единого подхода к профилактике и лечению тромбоза у пациентов с ожирением. Более того, клиническое использование стандартной антикоагулянтной и антиагрегантной терапии у таких больных ограничено ввиду нехватки информации о влиянии повышенного ИМТ на их эффективность и безопасность (Blokhin I.O., Lentz S.R., 2013). В большинстве клинических исследований по антитромботическим препаратам больные ожирением находятся в группе исключения, а существующие исследования в основном носят наблюдательный и ретроспективный характер (Blokhin I.O., Lentz S.R., 2013; Venclauskas L. et al., 2018).

Тромбопрофилактика (ТП) должна быть мультимодальной и включать: раннюю мобилизацию пациента, механическую ТП (пережимающаяся пневматическая компрессия (ППК) или градуированные компрессионные чулки), фармакологическую ТП (низкомолекулярные гепарины (НМГ) или нефракционированный гепарин (НФГ) в низких дозах) (Bartlett M.A. et al., 2015).

ППК обычно сочетают с другими методами ТП, однако исследования не показали достоверных различий между изолированным применением ППК (с добавлением НМГ в случае выявления факторов высокого риска) и комбинацией ППК с НМГ в бариатрической хирургии (Gagner M. et al., 2012; Frantzides C.T. et al., 2012). Градуированные компрессионные чулки не признаны реально эффективными в профилактике ВТЭ, и от их использования во многих центрах отказались (Brodsky J.B., Lemmens H.J.M., 2012).

Сегодня нет единого мнения относительно выбора антикоагулянтов. По некоторым данным

рекомендуется предпочитать НФГ в низких дозах, поскольку доказательная база применения НМГ у больных ожирением недостаточна. Кроме того, у пациентов с ИМТ >35 кг/м<sup>2</sup> отмечают вариабельность подкожной абсорбции НМГ, вследствие чего НМГ в терапевтических дозах могут повышать риск кровотечений (Department of Health, Australia, 2016). По данным N.J. Birkmeyer и соавторов (2012), частота ВТЭ достоверно снижается при применении НМГ по сравнению с НФГ в низких дозах. В исследовании S.N. Kothari и соавторов (2007) пациенты получали 40 мг эноксапарина до операции и 2 раза в сутки до момента выписки либо 5000 ЕД гепарина до операции и 3 раза в сутки до момента выписки. Достоверных различий в частоте ВТЭ не выявлено, однако в группе НМГ достоверно чаще отмечали послеоперационные кровотечения (Kothari S.N. et al., 2007). Вместе с тем Европейские рекомендации по тромбопрофилактике (Venclauskas L. et al., 2018) отдают предпочтение НМГ (1С). Проспективное двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование К.Е. Steele и соавторов (2015) показало преимущества фондапаринукса перед эноксапарином в бариатрической хирургии. При применении фондапаринукса уровни анти-Ха находились в пределах терапевтических значений у 74% пациентов против 32% в группе эноксапарина, частота кровотечений – 3% против 5,1%.

Показана эффективность НМГ в дозе 3000–4000 анти-Ха ЕД 2 раза в сутки у пациентов с низким и 4000–6000 анти-Ха ЕД 2 раза в сутки – высоким риском ВТЭ (Woo H.D., Kim Y.J., 2013; Shellkrot M. et al., 2014). При этом у пациентов с низким риском увеличение дозы не сопровождалось снижением частоты ВТЭ, но повышало концентрацию анти-Ха в крови выше терапевтической и увеличивало частоту кровотечений (Imberti D. et al., 2014). Данные трех проспективных исследований показали преимущества пролонгированного

применения антикоагулянтов (до 10–15 дней, включая период после выписки из стационара) перед назначением НМГ только до и после операции. Частота ВТЭ достоверно снижалась с 4,5 до 1,2%, послеоперационных кровотечений – с 5,3 до 0,6% (Cossu M.L. et al., 2007; Ojo P. et al., 2008; Raftopoulos I. et al., 2008).

К применению НМГ в высоких дозах (4000–6000 анти-Ха ЕД подкожно каждые 12 ч.) в литературе отношение также неоднозначное. А. Steib и соавторы (2016) сравнивали три схемы дозирования НМГ у пациентов с желудочным шунтированием: 4000 и 6000 анти-Ха ЕД однократно или 4000 анти-Ха ЕД 2 раза в сутки. Анти-Ха-активность достоверно чаще находилась в пределах нормы у пациентов, получавших НМГ в дозе 6000 анти-Ха ЕД однократно. J. Sebaaly, K. Covert (2018) также рекомендуют вводить НМГ в дозе 4000 анти-Ха ЕД 2 раза при ИМТ 40–50 кг/м<sup>2</sup> поверхности тела и 6000 анти-Ха ЕД однократно – при ИМТ >50 кг/м<sup>2</sup> поверхности тела. Таким образом, НМГ у больных ожирением вводят либо двукратно (4000 анти-Ха ЕД каждые 12 ч.), либо однократно (6000 анти-Ха ЕД 1 раз в сутки).

Европейское общество анестезиологов (European Society of Anaesthesiology – ESA) рекомендует следующую тактику ТП у больных ожирением:

- НМГ предпочтительнее, чем НФГ в низких дозах (1С);
- в небариатрической хирургии при наличии показаний к ТП у пациентов с ИМТ >40 кг/м<sup>2</sup> поверхности тела может быть целесообразным применение НМГ в более высоких профилактических дозах (3000–4000 анти-Ха ЕД подкожно каждые 12 ч.) (2С);
- в бариатрической хирургии для пациентов с низким риском ВТЭ рекомендовано применение НМГ в дозе 3000–4000 анти-Ха ЕД (в зависимости от ИМТ) подкожно каждые 12 ч. (2В);
- в бариатрической хирургии для пациентов с высоким

риском ВТЭ рекомендовано применение НМГ в дозе 4000–6000 анти-Ха ЕД подкожно каждые 12 ч. (2В);

- при высоком риске ВТЭ рекомендуют продленную ТП до 10–15 дней после выписки;
- при лапароскопических бариатрических операциях у пациентов с ожирением риск ВТЭ ниже по сравнению с таковым при открытых операциях;
- у пациентов с низким риском ВТЭ во время и после бариатрических операций рекомен-

дуют применение только антикоагулянтов или ППК (2С);

- у пациентов с высоким риском ВТЭ (возраст >55 лет, ИМТ  $\geq 55$  кг/м<sup>2</sup>, ВТЭ в анамнезе, ВБ, ОАС, гиперкоагуляция, ЛГ) во время и после бариатрических операций рекомендуют сочетать ППК с введением антикоагулянтов (1С) (Venclauskas L. et al., 2018).

Применение кава-фильтров перед операцией у пациентов высокого риска и лиц со сверхожирением (ИМТ  $\geq 50$  кг/м<sup>2</sup>) не показало

снижения частоты тромбоэмболии легочной артерии, но повышало риск таких осложнений, как миграция фильтра и тромбоз нижней полой вены (Birkmeyer N.J. et al., 2010; Gargiulo N.J. et al., 2010). Показана как более высокая частота тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с установленными кава-фильтрами (Birkmeyer N.J. et al., 2013), так и более низкая (Overby D.W. et al., 2009). Отсутствие однозначных данных не позволяет включить кава-фильтры в современные рекомендации. ■

### Список литературы

1. Ageno W., Becattini C., Brighton T. et al. (2008) Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation*. – 117: 93–102.
2. Almeida M.I., Reis R.M., Calin G.A. (2011) MicroRNA history: discovery, recent applications, and next frontiers. *Mutat. Res.* – 717: 1–8.
3. Balistreri C.R., Caruso C., Candore G. (2010) The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases. *Mediators Inflamm.* – 2010; 802078.
4. Bartlett M.A., Mauck K.F., Daniels P.R. (2015) Prevention of venous thromboembolism in patients undergoing bariatric surgery. *Vasc. Health Risk Manag.* – 11: 461–477.
5. Birkmeyer N.J., Finks J.F., Carlin A.M. et al. (2012) Comparative effectiveness of unfractionated and low-molecular-weight heparin for prevention of venous thromboembolism following bariatric surgery. *Arch. Surg.* – 147: 994–998.
6. Birkmeyer N.J., Finks J.F., English W.J. et al. (2013) Risks and benefits of prophylactic inferior vena cava filters in patients undergoing bariatric surgery. *J. Hosp. Med.* – 8: 173–177.
7. Birkmeyer N.J., Share D., Baser O. et al. (2010) Preoperative placement of inferior vena cava filters and outcomes after gastric bypass surgery. *Ann. Surg.* – 252: 313–318.
8. Blokhin I.O., Lentz S.R. (2013) Mechanisms of thrombosis in obesity. *Curr. Opin. Hematol.* – 20 (5): 437–444.
9. Brodsky J.B., Lemmens H.J.M. (2012) Anesthetic management of the obese surgical patient. Cambridge, University Press. – 137 p.
10. Chen Y., Zhou H.X., Hu Y.H. et al. (2017) Risk factors of pulmonary embolism in senile and non-senile inpatients and the predictive value of Caprini risk assessment model in these two populations. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 97 (10): 755–760.
11. Cossu M.L., Pilo L., Piseddu G. et al. (2007) Prophylaxis of venous thromboembolism in bariatric surgery. *Chir. Ital.* – 59: 331–335.
12. Dahl T.B., Holm S., Aukrust P., Halvorsen B. (2012) Visfatin/NAMPT: a multifaceted molecule with diverse roles in physiology and pathophysiology. *Ann. Rev. Nutr.* – 32: 229–243.
13. Dahl T.B., Yndestad A., Skjelland M. et al. (2007) Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation*. – 115: 972–980.
14. de Leal V.O., Mafra D. (2013) Adipokines in obesity. *Clin. Chim. Acta.* – 419: 87–94.
15. Dellas C., Schafer K., Rohm I.K. et al. (2007) Leptin signalling and leptin-mediated activation of human platelets: importance of JAK2 and the phospholipases Cgamma2 and A2. *Thromb. Haemost.* – 98: 1063–1071.
16. Department of Health, Australia (2016) Guideline for anticoagulation and prophylaxis using low molecular weight heparin (LMWH) in adult inpatients. Queensland. – 15 p.
17. Fleissner F., Jazbutyte V., Fiedler J. et al. (2010) Short communication: asymmetric dimethylarginine impairs angiogenic progenitor cell function in patients with coronary artery disease through a microRNA-21-dependent mechanism. *Circ. Res.* – 107: 138–143.
18. Fontaine G.V., Vigil E., Wohlt P.D. et al. (2016) Venous thromboembolism in critically ill medical patients receiving chemoprophylaxis: a focus on obesity and other risk factors. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 22: 265–273.
19. Frantzides C.T., Welle S.N., Ruff T.M., Frantzides A.T. (2012) Routine anticoagulation for venous thromboembolism prevention following laparoscopic gastric bypass. *JSLS.* – 2012; 16: 33–37.
20. Froehling D.A., Daniels P.R., Mauck K.F. et al. (2013) Incidence of venous thromboembolism after bariatric surgery: a population-based cohort study. *Obes. Surg.* – 23: 1874–1879.

# Применение ривароксабана в комбинации с аспирином или без него у пациентов со стабильным течением сердечно-сосудистых заболеваний

J.W. Eikelboom, S.J. Connolly, J. Bosch, G.R. Dagenais, R.G. Hart, O. Shestakovska, R. Diaz, M. Alings, E.M. Lonn, S.S. Anand, P. Widimsky, M. Hori, A. Avezum, L.S. Piegas, K.R.H. Branch, J. Probstfield, D.L. Bhatt, J. Zhu, Y. Liang, A.P. Maggioni, P. Lopez Jaramillo, M. O'Donnell, A. Kakkar, K.A.A. Fox, A.N. Parkhomenko, G. Ertl, S. Sturk, M. Keltai, L. Ryden, N. Pogossova, A.L. Dans, F. Lanus, P.J. Commerford, C. Torp Pedersen, T.J. Guzik, P.B. Verhamme, D. Vinereanu, J.-H. Kim, A.M. Tonkin, B.S. Lewis, C. Felix, K. Yusoff, P.G. Steg, K.P. Metsarinne, N. Cook Bruns, F. Misselwitz, E. Chen, D. Leong и S. Yusuf, от имени исследователей COMPASS\*

## РЕЗЮМЕ

### Краткое описание

Авторы сравнили эффективность применения ривароксабана отдельно или в комбинации с аспирином и применения только аспирина для вторичной сердечно-сосудистой профилактики.

### Методы

В данном двойном слепом исследовании случайным образом распределили 27 395 участников со стабильным течением сердечно-сосудистых заболеваний, вызванных атеросклерозом, в группы приема ривароксабана (2,5 мг 2 раза в день) в комбинации с аспирином (100 мг 1 раз в день), ривароксабана (5 мг 2 раза в день) или аспирина (100 мг 1 раз в день). Комбинированная первичная конечная точка включала сердечно-сосудистую смерть, инсульт или инфаркт миокарда. Исследование было остановлено досрочно в связи с доказательством превосходства в группе приема ривароксабана в комбинации с аспирином; средний период наблюдения – 23 месяца.

### Результаты

События первичной конечной точки наблюдались у меньшего числа пациентов в группе, принимающей ривароксабан в комбинации с аспирином, чем в группе, принимающей только аспирин (379 пациентов [4,1%] и 496 пациентов [5,4%], соответственно; относительный риск (ОР) 0,76; 95% доверительный интервал [ДИ], 0,66–0,86;  $P < 0,001$ ;  $z = -4,126$ ), но случаи больших кровотечений имели место у большего числа пациентов в группе, принимающей ривароксабан в комбинации с аспирином (288 пациентов [3,1%] и 170 пациентов [1,9%] соответственно; ОР 1,70; 95% ДИ, 1,40–2,05;  $P < 0,001$ ). Не было значимых различий в частоте внутричерепных кровоизлияний или смертельных кровотечений между этими двумя группами. Зарегистрировано 313 смертельных случаев (3,4%) в группе приема ривароксабана в комбинации с аспирином по сравнению с 378 (4,1%) в группе, принимающей только аспирин (ОР 0,82; 95% ДИ, 0,71–0,96;  $P = 0,01$ ; пороговый уровень  $P$  для статистической значимости 0,0025). События первичной конечной точки не на-

блюдались у значимо меньшего числа пациентов в группе, принимающей только ривароксабан, чем в группе, принимающей только аспирин, но большие кровотечения имели место у большего числа пациентов в группе, принимающей только ривароксабан.

### Выводы

Пациенты со стабильным течением атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, принимающих ривароксабан (по 2,5 мг 2 раза в сутки) в комбинации с аспирином, имели лучшие результаты в отношении развития сердечно-сосудистых осложнений (меньшее количество) при большей частоте больших кровотечений в сравнении с группой, принимающей только аспирин. Прием только ривароксабана (по 5 мг 2 раза в сутки) не уменьшал частоту сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с приемом только аспирина, при этом увеличивалась частота больших кровотечений. (Финансирование от компании «Байер»; номер исследования COMPASS в базе данных ClinicalTrials.gov: NCT01776424).

Полные имена авторов, ученые степени и места работы указаны в Приложении.

\*Полный список исследователей, принимавших участие в COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies – сердечно-сосудистые исходы у пациентов, которым назначена антикоагулянтная терапия представлен в Дополнительном приложении, доступном на сайте NEJM.org.



Несмотря на использование эффективных стратегий вторичной профилактики, от 5 до 10% пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями ежегодно страдают от повторных осложнений [1]. Прием аспирина для вторичной профилактики приводит к снижению риска значимых сердечно-сосудистых осложнений на 19% и снижению риска сердечно-сосудистой смертности на 9%, по сравнению с плацебо [2]. Длительное лечение антагонистом витамина К, отдельно или в комбинации с аспирином, превосходит аспирин в отношении вторичной профилактики после острого инфаркта миокарда, но при этом наблюдается больше кровотечений, включая внутричерепные кровоизлияния [3]. Таким образом, антикоагулянтная терапия, как правило, не рекомендуется для пациентов в данном случае.

Ривароксабан является селективным прямым ингибитором фактора Ха, который используется для профилактики и лечения венозной тромбоземболии [4–6] и для предотвращения инсульта или системной эмболии при фибрилляции предсердий [7]. У пациентов с острым коронарным синдромом риск сердечно-сосудистой смерти, инсульта или инфаркта миокарда был ниже при приеме ривароксабана (2,5 мг или 5 мг 2 раза в день), по сравнению с плацебо, и смертность была ниже при дозе 2,5 мг 2 раза в день, по сравнению с плацебо [8]. Однако риск больших кровотечений был выше в группе приема только ривароксабана (в любой дозе) по сравнению с плацебо. Исследование COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies – сердечно-сосудистые исходы у пациентов, которым выбрана стратегия антикоагулянтной терапии) предполагает тестирование гипотезы о более высокой эффективности ривароксабана в комбинации с аспирином или отдельно, по сравнению с приемом только аспирина для профилактики повторных сердечно-сосудистых осложнений, с приемлемым уровнем безопасности у пациентов

со стабильным течением сердечно-сосудистых заболеваний, вызванных атеросклерозом.

## МЕТОДЫ

### Проведение исследования

Исследование COMPASS, проведенное в 602 центрах в 33 странах, представляет собой двойное слепое рандомизированное исследование с двойной маскировкой и частичным факториальным дизайном 3:2, в котором принимали участие пациенты со стабильным течением атеросклероза в анамнезе [9]. В рамках исследования COMPASS проводилась дополнительная параллельная рандомизация пациентов, которые не получали на момент включения в исследование ингибиторы протонной помпы, в группы терапии пантопразолом или плацебо. Обзор дизайна исследования см. в таблице S1 в Дополнительном приложении, доступном с полным текстом данной статьи на сайте NEJM.org.

Спонсором исследования являлась компания «Байер». Руководящий комитет, в который вошли эксперты PHRI (Population Health Research Institute – Института популяционных научно-медицинских исследований), руководители исследований в каждой стране и представители компании «Байер», отвечал за разработку протокола, который доступен на сайте NEJM.org, а также за проведение и контроль исследования. Протокол был утвержден соответствующими органами здравоохранения и экспертными комитетами медицинских учреждений. Список участвующих экспертов и членов комитетов приведен в Дополнительном приложении. Все анализы данных были выполнены независимо в PHRI. Первый автор подтверждает полноту и точность данных и анализов, а также соответствие исследования протоколу.

### Критерии включения в исследование

Пациенты считались подходящими для участия в исследовании, если они предоставили письменное информированное согласие и со-

ответствовали критериям в отношении ишемической болезни сердца, заболевания периферических артерий или обоих заболеваний (см. Дополнительное приложение). Пациенты с ишемической болезнью сердца моложе 65 лет также должны были предоставить документ, подтверждающий наличие атеросклероза, в, как минимум, двух сосудистых бассейнах или наличие, как минимум, двух дополнительных факторов риска (продолжающееся курение, сахарный диабет, расчетная скорость клубочковой фильтрации [СКФ] <60 мл в минуту, сердечная недостаточность или нелакунарный ишемический инсульт, давностью  $\geq 1$  месяца). К критериям исключения относились высокий риск кровотечений, недавно перенесенный инсульт или предшествующий геморрагический или лакунарный инсульт, тяжелая сердечная недостаточность, выраженная хроническая болезнь почек (расчетная СКФ <15 мл/мин), проведение двойной антитромбоцитарной, антикоагулянтной или другой антитромботической терапии, а также состояния, не связанные с сердечно-сосудистыми заболеваниями, течение которых, по мнению исследователей, имеет неблагоприятный прогноз. Кроме того, пациенты, которые получали ингибиторы протонной помпы на момент включения в исследование, не соответствовали критериям рандомизации в отдельный компонент исследования со сравнительной оценкой пантопразола. Письменное информированное согласие было получено от всех участников исследования.

### Рандомизация и наблюдение

Пациенты, отвечавшие критериям включения в исследование (за исключением тех, кто прошел рандомизацию через 4–14 дней после аортокоронарного шунтирования [АКШ]), вступили во вводную фазу, во время которой они получали соответствующее ривароксабану плацебо 2 раза в день и аспирин в дозе 100 мг 1 раз в день. Целью вводной фазы было выявление участников,

которые не желали или не могли придерживаться режима исследования, у которых наблюдались неблагоприятные явления или которые не подходили для рандомизации.

Пациенты, которые прошли рандомизацию через 4-14 дней после АКШ, сразу включались в исследование, минуя вводную фазу, так как тромбоз шунта наиболее часто встречается в течение первых недель после операции.

Пациенты, которые придерживались назначенного режима и у которых не наблюдались побочные эффекты, а также пациенты, которые были набраны в исследование через 4-14 дней после АКШ, были случайным образом распределены в соотношении 1:1:1 в группы приема ривароксабана (2,5 мг 2 раза в день) в комбинации с аспирином (100 мг 1 раз в день), ривароксабана (5 мг 2 раза в день) с соответствующим аспирином плацебо 1 раз в день, или аспирина (100 мг 1 раз в день) с соответствующим ривароксабану плацебо 2 раза в день, со стратификацией в зависимости от центра и терапии по применению ингибитора протонной помпы на момент рандомизации. Во время исследования применялась кишечнорастворимая лекарственная форма аспирина. Пациенты, которые соответствовали критериям рандомизации по применению ингибиторов протонной помпы, также были случайным образом распределены в соотношении 1:1 в группы приема пантопразола (40 мг 1 раз в день) или соответствующего плацебо. После рандомизации пациентов осматривали через 1 и 6 месяцев, а затем через каждые 6 месяцев.

#### Конечные точки

Первичная конечная точка эффективности для рандомизированного сравнения приема ривароксабана в комбинации с аспирином или без него и приема только аспирина была комбинированной и включала сердечно-сосудистую смерть, инсульт или инфаркт миокарда. Первичной конечной точкой безопасности являлись большие кровотечения по модифицированным критериям ISTH

(International Society on Thrombosis and Haemostasis – Международного общества тромбоза и гемостаза), включавшие смертельные кровотечения, симптомные кровотечения в критические органы, кровотечения в области хирургического вмешательства, требующие повторного хирургического вмешательства, и кровотечения, которые привели к госпитализации (включая обращение в отделение неотложной помощи без пребывания в стационаре на ночь). В отличие от критериев ISTH [10], все кровотечения, которые привели к обращению в отделение неотложной помощи или госпитализации, считались большими.

Были определены три вторичные конечные точки эффективности: комбинированная конечная точка, включавшая ишемической инсульт, инфаркт миокарда, острую ишемию конечности или смерти от ишемической болезни сердца; комбинированная конечная точка, включавшая ишемический инсульт, инфаркт миокарда, острую ишемию конечности или сердечно-сосудистую смерть; а также смерть по любой причине. Третичные конечные точки эффективности включали отдельные компоненты первичных и вторичных точек, а также госпитализацию в результате сердечно-сосудистых осложнений, реваскуляризацию, ампутацию конечностей, тромбоз стента, стенокардию, сердечную недостаточность, венозную болезнь, тромбоз эмболию, остановку кровообращения при успешной реанимации, а также диагноз рака.

«Чистая клиническая выгода» определялась суммой случаев сердечно-сосудистой смерти, инсульта, инфаркта миокарда, смертельных кровотечений или симптомных кровотечений в критические органы. Первичной конечной точкой при сравнительной оценке пантопразола и плацебо были осложнения со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта [9]. Определения осложнений и полный список заранее установленных осложнений, включенных в данный отчет, представлены в Дополнительном приложении.

#### Статистический анализ

Было запланировано набрать 27 400 участников. Поскольку ход исследования определялся количеством накопленных событий на уровне 3.3 на 100 человеко-лет в контрольной группе, то дизайном исследования было предусмотрено его продолжение до тех пор, пока по крайней мере у 2200 участников не наступят подтвержденные события первичной конечной точки, что обеспечивало 90% статистическую мощность для обнаружения снижения риска на 20% в каждом из двух групп сравнения ривароксабана и аспирина.

Независимый комитет мониторинга данных и безопасности следил за ходом исследования, у которого имелись установленные рекомендации по прекращению исследования на основании эффективности и неформальные рекомендации по безопасности. Были запланированы два официальных промежуточных анализа эффективности при накоплении 50% и 75% событий первичной конечной точки эффективности. Использовалось модифицированное правило Naibittle-Peto, согласно которому при первом промежуточном анализе требовалась разница в 4 стандартных отклонения (CO), сохраняющаяся в течение 3 месяцев, и разница в 3 CO при втором промежуточном анализе (см. Дополнительное приложение).

Все события конечных точек у всех рандомизированных пациентов в период между рандомизацией и датой прекращения исследования были включены в анализ, по принципу «согласно назначенному лечению». Сравнения между группой приема ривароксабана и общей контрольной группой, принимающей аспирин, были выполнены с использованием двух отдельных логранковых тестов со стратификацией в зависимости от применения ингибитора протонной помпы (пациенты, не рандомизированные для приема ингибиторов протонной помпы, пантопразола при дозе 40 мг 1 раз в день или плацебо, соответствующего пантопразолу

1 раз в день). С целью коррекции множественности сравнений, связанных с проверкой двух основных и шести дополнительных гипотез, было запланировано применить смешанную процедуру контроля, основанную на тесте Hochberg и обеспечивающую частоту ошибок, связанных с групповыми ошибками на уровне не выше 5% [11] (см. Дополнительное приложение). Однако досрочного прекращения в обеих группах антитромботической терапии не ожидалось, и поэтому стратегия оценки вторичных конечных точек при промежуточном анализе не была заранее предусмотрена.

Для оценки времени развития событий в трех группах с антитромботической терапией были использованы значения суммарного риска по методу Kaplan-Meier. Значения Hazard Ratios (в дальнейшем относительный риск (ОР)) и соответствующие 95% доверительные интервалы были получены из регрессионной модели пропорциональных рисков Cox со стратификацией. Допущения, заложенные в моделях Cox, были проверены путем наложения графиков логарифмической зависимости отрицательного логарифма функции выживаемости от логарифма времени. Все представленные значения P являются двусторонними.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Участники

С марта 2013 г. по май 2016 г. 27 395 участников, которые успешно прошли вводную фазу или были включены в исследование через 4–14 дней после АКШ, были случайным образом распределены на группы приема ривароксабана в комбинации с аспирином, только ривароксабана или только аспирина (рис. S1 в Дополнительном приложении). 2320 участников не прошли вводную фазу и были исключены из исследования.

Исходные характеристики приведены в таблице 1. Средний возраст участников составил 68,2 года, и 22,0% составляли женщины. Гиполипидемические препараты принимали 89,8%, а ингибиторы

ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы ангиотензиновых рецепторов – 71,2%. Среднее систолическое артериальное давление составляло 136 мм рт.ст., среднее диастолическое артериальное давление – 78 мм рт.ст. и средний уровень общего холестерина – 4,2 ммоль/л (162 мг/дл). В общей сложности 90,6% участников имели в анамнезе ишемическую болезнь сердца, 27,3% участников имели в анамнезе заболевание периферических артерий.

### Досрочное прекращение участия, наблюдение и соблюдение режима терапии

При первом официальном промежуточном анализе эффективности (50% от запланированного числа событий) независимый комитет мониторинга данных и безопасности рекомендовал досрочно прекратить рандомизированное сравнение приема ривароксабана (в комбинации с аспирином или без него) и приема только аспирина 6 февраля 2017 г., наблюдая стойкую разницу в частоте событий первичной конечной точки эффективности в пользу ривароксабана в комбинации с аспирином ( $z=-4,592$ ).

Значение z критерия статистики для сравнения ривароксабана в комбинации с аспирином по сравнению с приемом только аспирина было больше, чем заранее заданное значение в 4 CO, а значение z-критерия статистики для сравнения монотерапии ривароксабаном с монотерапией аспирином не соответствовало заданному значению ( $z=-2,44$ ).

Поскольку эффект для обоих сравнений был статистически значимым, комитет мониторинга данных и безопасности рекомендовал прекратить исследования групп, принимающих монотерапию ривароксабаном и монотерапию аспирином.

Продолжается дальнейшее наблюдение и сравнение пантопразола с плацебо. Данные о жизненном статусе были получены для 27 331 участников (99,8%) на 6 февраля 2017 г., а средняя продолжительность наблюдения этих участников

составила 23 месяца (максимальная продолжительность – 47 месяцев). На заключительном визите в рамках этого компонента исследования процент участников, которые окончательно прекратили лечение во время исследования, составил 16,5% в группе приема ривароксабана в комбинации с аспирином, 17,0% в группе, принимающей только ривароксабан, и 15,7% в группе, принимающей только аспирин.

### Первичная конечная точка эффективности

События первичной конечной точки эффективности, включавшие сердечно-сосудистую смерть, инсульт или инфаркт миокарда произошли у 379 пациентов (4,1%), которым был назначен ривароксабан в комбинации с аспирином, у 448 (4,9%), которым был назначен только ривароксабан, и у 496 (5,4%), которым был назначен только аспирин (табл. 2, рис. 1). При сравнении групп приема ривароксабана (2,5 мг 2 раза в день) в комбинации с аспирином и только аспирина. Относительный риск для первичной конечной точки составил 0,76 (95% доверительный интервал [ДИ], 0,66–0,86;  $P<0,001$ ;  $z=-4,126$ ). При сравнении групп приема только ривароксабана (5 мг 2 раза в день) и только аспирина, относительный риск составлял 0,90 (95% ДИ, 0,79–1,03;  $P=0,12$ ;  $z=-1,575$ ).

### Вторичные конечные точки эффективности

События комбинированной вторичной конечной точки, включавшие ишемический инсульт, инфаркт миокарда, острую ишемию конечности или смерть от ишемической болезни сердца, наблюдались у меньшего числа пациентов в группе приема ривароксабана в комбинации с аспирином, чем в группе, принимающей только аспирин (329 пациентов [3,6%] и 450 пациентов [4,9%]; ОР 0,72; 95% ДИ, 0,63–0,83;  $P<0,001$ ) (табл. 2). События вторичной конечной точки, включавшие ишемический инсульт,

Таблица 1. Исходные характеристики участников\*

Характеристика	Ривароксабан и аспирин (N=9152)	Только ривароксабан (N=9117)	Только аспирин (N=9126)
Возраст, лет	68,3±7,9	68,2±7,9	68,2±8,0
Женский пол, количество (%)	2059 (22,5)	1972 (21,6)	1989 (21,8)
Индекс массы тела <sup>†</sup>	28,3±4,8	28,3±4,6	28,4±4,7
<b>Артериальное давление, мм рт.ст.</b>			
Систолическое	136±17	136±18	136±18
Диастолическое	77±10	78±10	78±10
Холестерин, ммоль/литр	4,2±1,1	4,2±1,1	4,2±1,1
Курение, количество (%)	1944 (21,2)	1951 (21,4)	1972 (21,6)
Артериальная гипертензия, количество (%)	6907 (75,5)	6848 (75,1)	6877 (75,4)
Сахарный диабет, количество (%)	3448 (37,7)	3419 (37,5)	3474 (38,1)
Инсульт в анамнезе, количество (%)	351 (3,8)	346 (3,8)	335 (3,7)
Инфаркт миокарда в анамнезе, количество (%)	5654 (61,8)	5653 (62,0)	5721 (62,7)
Сердечная недостаточность, количество (%)	1963 (21,4)	1960 (21,5)	1979 (21,7)
Ишемическая болезнь сердца, количество (%) <sup>‡</sup>	8313 (90,8)	8250 (90,5)	8261 (90,5)
Заболевания периферических артерий, количество (%) <sup>§</sup>	2492 (27,2)	2474 (27,1)	2504 (27,4)
<b>Расчетная СКФ, количество (%)<sup>¶</sup></b>			
<30 мл/мин.	77 (0,8)	80 (0,9)	86 (0,9)
От 30 до <60 мл/мин.	1977 (21,6)	2028 (22,2)	2028 (22,2)
≥60 мл/мин.	7094 (77,5)	7005 (76,8)	7012 (76,8)
<b>Раса, количество (%)<sup>  </sup></b>			
Европеоидная	5673 (62,0)	5672 (62,2)	5682 (62,3)
Негроидная	76 (0,8)	94 (1,0)	92 (1,0)
Монголоидная	1451 (15,9)	1421 (15,6)	1397 (15,3)
Прочие	1952 (21,3)	1930 (21,2)	1955 (21,4)
<b>Географический регион, количество (%)</b>			
Северная Америка	1304 (14,2)	1305 (14,3)	1309 (14,3)
Южная Америка	2054 (22,4)	2036 (22,3)	2054 (22,5)
Западная Европа, Израиль, Австралия или Южная Африка	2855 (31,2)	2845 (3,2)	2855 (31,3)
Восточная Европа	1607 (17,6)	1612 (17,7)	1604 (17,6)
Азиатско-Тихоокеанский регион	1332 (14,6)	1319 (14,5)	1304 (14,3)
<b>Лекарственная терапия, количество (%)</b>			
Ингибиторы АПФ или БАР	6475 (70,7)	6581 (72,2)	6462 (70,8)
Блокатор кальциевых каналов	2413 (26,4)	2374 (26,0)	2482 (27,2)
Диуретики	2727 (29,8)	2666 (29,2)	2746 (30,1)
Бета-блокатор	6389 (69,8)	6401 (70,2)	6394 (70,1)
Гиполипидемические препараты	8239 (90,0)	8204 (90,0)	8158 (89,4)
НПВС	531 (5,8)	466 (5,1)	473 (5,2)
ИПП, не входящие в исследование	3268 (35,7)	3266 (35,8)	3264 (35,8)

\* Значения, сопровождающиеся «±», означают среднее ±СО. Существенных различий между тремя рандомизированными группами не было. Участники группы приема ривароксабана в сочетании с аспирином получали 2,5 мг ривароксабана 2 раза в день и 100 мг аспирина 1 раз в день. Участники в группе, принимающей только ривароксабан, получали 5 мг ривароксабана 2 раза в день и плацебо, соответствующее аспирину, 1 раз в день. Участники группы, принимающей только аспирин, получали 100 мг аспирина 1 раз в день и плацебо, соответствующее ривароксабану, 2 раза в день. Для перерасчета значения холестерина в миллиграммы на децилитр следует разделить на 0,02586. АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, БАР – блокатор ангиотензиновых рецепторов, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства и ИПП – ингибитор протонной помпы.

<sup>†</sup> Индекс массы тела – масса тела в килограммах, деленная на квадрат роста в метрах.

<sup>‡</sup> Представлены пациенты с ишемической болезнью сердца в анамнезе, независимо от того, на основании этого ли определялось их соответствие критериям включения в данное исследование.

<sup>§</sup> Представлены пациенты с историей заболевания периферических артерий независимо от того, на основании этого ли определялось их соответствие критериям включения в данное исследование.

<sup>¶</sup> СКФ рассчитывалась по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (Сотрудничества для изучения эпидемиологии хронических заболеваний почек). Данные по СКФ отсутствовали для четырех пациентов в группе ривароксабан-плюс-аспирин и четырех пациентов в группе, принимавшей только ривароксабан.

<sup>||</sup> Раса определялась на основании данных, предоставленных пациентами.

инфаркт миокарда, острую ишемию конечности или сердечно-сосудистую смерть, также имели место у меньшего числа пациентов в группе приема ривароксабана в комбинации с аспирином, чем в группе, принимающей только аспирин (389 пациентов [4,3%] и 516 пациентов [5,7%]; ОР 0,74; 95% ДИ, 0,65–0,85;  $P < 0,001$ ). В группе приема ривароксабана в комбинации с аспирином зарегистрировано 313 смертей (3,4%) по сравнению с 378 (4,1%) случаями в группе, принимающей только аспирин (ОР 0,82; 95% ДИ, 0,71–0,96;  $P = 0,01$ ).

Пороговое значение  $P$  с использованием процедуры Hochberg для каждого из приведенных выше сравнений составило 0,0025. В группе приема только ривароксабана по сравнению с группой приема только аспирина не наблюдалось значимого эффекта со стороны событий первичной конечной точки и формальное сравнение вторичных конечных точек не проводилось.

### Кровотечения и другие осложнения

Большие кровотечения встречались у большего количества пациентов в группе приема ривароксабана в комбинации с аспирином, чем в группе, принимающей только аспирин (288 пациентов [3,1%] и 170 пациентов [1,9%]; ОР 1,70; 95% ДИ, 1,40–2,05;  $P < 0,001$ ) (табл. 3), главным образом из-за разницы в кровотечениях, которые привели к обращению в отделение неотложной помощи или к госпитализации. Большая часть обширных кровотечений наблюдалась в желудочно-кишечном тракте, без существенных различий между группами по частоте кровотечений со смертельным исходом, внутричерепных кровоизлияний или симптомных кровотечений в критические органы. Частота больших кровотечений, как это определено критериями ISTH (смертельные кровотечения, кровотечения в критические органы, кровотечения, требующие  $\geq 2$  единиц переливания крови в течение 48 часов, и кровотечения, связанные со снижением

уровня гемоглобина на  $\geq 2$  г/дл), были значительно выше в группе приема ривароксабана в комбинации с аспирином, чем в группе приема только аспирина.

Большие кровотечения имели место у большего числа пациентов в группе, принимающей только ривароксабан, чем в группе, принимающей только аспирин (255 пациентов [2,8%] и 170 пациентов [1,9%]; ОР 1,51; 95% ДИ, 1,25–1,84;  $P < 0,001$ ) (табл. 3). Чрезмерно большие кровотечения включали симптомные кровотечения в критические органы и кровотечения, которые привели к госпитализации.

Серьезные осложнения были зарегистрированы у 721 пациента (7,9%), которым был назначен ривароксабан в комбинации с аспирином, у 702 (7,7%) пациентов, которым был назначен только ривароксабан, и у 662 (7,3%) пациентов, которым был назначен только аспирин. Подробные данные о серьезных осложнениях по классам систем органов приведены в таблице S2 в Дополнительном приложении.

### «Чистая клиническая выгода»

Общий риск, основанный на определении «чистой клинической выгоды» с учетом таких событий, как сердечно-сосудистая смерть, инсульт, инфаркт миокарда, смертельные кровотечения или симптомные кровотечения в критические органы, был ниже при приеме ривароксабана в комбинации с аспирином, чем при приеме только аспирина (431 пациент [4,7%] и 534 пациента [5,9%]; ОР 0,80; 95% ДИ, 0,70–0,91;  $P < 0,001$ ) (табл. 3). Риск событий, вошедших в определение «чистой клинической выгоды», не был значительно ниже в группе приема только ривароксабана в сравнении с группой приема только аспирина.

### Анализ по подгруппам

Сравнение эффектов приема ривароксабана в комбинации с аспирином и только аспирина в отношении событий первичной конечной точки (рис. 2) и больших

кровотечений (рис. S2 в Дополнительном приложении) не выявило различий среди подгрупп, которые были определены в зависимости от возраста, пола, географического региона, расы или этнической группы, веса, функции почек и факторов сердечно-сосудистого риска (курение, артериальная гипертензия, сахарный диабет или дислипидемия). Результаты у участников с заболеванием коронарных артерий и участников с заболеванием периферических артерий также соответствовали основным результатам и описаны отдельно [12, 13].

### ОБСУЖДЕНИЕ

Среди пациентов со стабильным течением атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, большая часть которых получала терапию с доказанной эффективностью для вторичной профилактики, частота событий первичной конечной точки (включавших сердечно-сосудистую смерть, инсульт или инфаркт миокарда) была ниже на 24% в группе, принимающей ривароксабан в комбинации с аспирином (2,5 мг 2 раза в день), чем в группе, принимающей только аспирин (4,1% и 5,4% соответственно), но частота случаев больших кровотечений была выше на 70% (3,1% и 1,9% соответственно). Частота событий, вошедших в определение «чистой клинической выгоды» была ниже на 20% при применении ривароксабана в комбинации с аспирином, чем при применении только аспирина (4,7% и 5,9% соответственно). Сравнение в группе приема только ривароксабана (5 мг 2 раза в день) с группой приема только аспирина не показало значимых различий по событиям первичной конечной точки или по совокупной клинической пользе, но частота больших кровотечений была выше в группе, принимающей только ривароксабан.

Различные режимы антитромботической терапии ранее изучались в качестве альтернативы аспирину для долгосрочной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Исследования антагонистов витамина К с участием

Таблица 2. Параметры эффективности\*

Параметр	Ривароксабан и аспирин (N=9152)	Только ривароксабан (N=9117)	Только аспирин (N=9126)	Ривароксабан и аспирин в сравнении с аспирином		Ривароксабан в сравнении с аспирином	
	количество (процент)			относительный риск (95% ДИ)	значение P	относительный риск (95% ДИ)	значение P
Первичная конечная точка: сердечно-сосудистая смерть, инсульт или инфаркт миокарда†	379 (4,1)	448 (4,9)	496 (5,4)	0,76 (0,66–0,86)	<0,001	0,90 (0,79–1,03)	0,12
<b>Вторичные конечные точки‡</b>							
Ишемический инсульт, инфаркт миокарда, ОИК или смерть от ИБС	329 (3,6)	397 (4,4)	450 (4,9)	0,72 (0,63–0,83)	<0,001	0,88 (0,77–1,01)	0,06
Ишемический инсульт, инфаркт миокарда, ОИК или сердечно-сосудистая смерть	389 (4,3)	453 (5,0)	516 (5,7)	0,74 (0,65–0,85)	<0,001	0,88 (0,77–0,99)	0,04
Смерть по любой причине	313 (3,4)	366 (4,0)	378 (4,1)	0,82 (0,71–0,96)	0,01	0,97 (0,84–1,12)	0,67
<b>Прочие конечные точки§</b>							
Сердечно-сосудистая смерть	160 (1,7)	195 (2,1)	203 (2,2)	0,78 (0,64–0,96)	0,02	0,96 (0,79–1,17)	0,69
Смерть, не связанная с ССЗ	153 (1,7)	171 (1,9)	175 (1,9)	0,87 (0,70–1,08)	0,20	0,98 (0,79–1,21)	0,84
Смерть от ИБС	86 (0,9)	128 (1,4)	117 (1,3)	0,73 (0,55–0,96)	0,03	1,09 (0,85–1,41)	0,48
Инсульт¶	83 (0,9)	117 (1,3)	142 (1,6)	0,58 (0,44–0,76)	<0,001	0,82 (0,65–1,05)	0,12
Ишемический или неопределенного типа	68 (0,7)	91 (1,0)	132 (1,4)	0,51 (0,38–0,68)	<0,001	0,69 (0,53–0,90)	0,006
Геморрагический	15 (0,2)	27 (0,3)	10 (0,1)	1,49 (0,67–3,31)	0,33	2,70 (1,31–5,58)	0,005
Инфаркт миокарда	178 (1,9)	182 (2,0)	205 (2,2)	0,86 (0,70–1,05)	0,14	0,89 (0,73–1,08)	0,24
Сердечная недостаточность	197 (2,2)	191 (2,1)	192 (2,1)	1,02 (0,84–1,24)	0,84	0,99 (0,81–1,21)	0,95
Венозное тромбоемболическое осложнение	25 (0,3)	36 (0,4)	41 (0,4)	0,61 (0,37–1,00)	0,05	0,88 (0,56–1,38)	0,58
<b>Госпитализация</b>							
По причинам ССЗ	1303 (14,2)	1317 (14,4)	1394 (15,3)	0,92 (0,86–1,00)	0,04	0,94 (0,87–1,01)	0,11
По причинам, не связанным с ССЗ	1701 (18,6)	1649 (18,1)	1624 (17,8)	1,05 (0,98–1,13)	0,14	1,02 (0,95–1,09)	0,54

\* ОИК – острая ишемия конечности, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ДИ – доверительный интервал, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания.

† Подтверждающими являются только значения P для первичной конечной точки.

‡ Подробнее о статистическом анализе вторичных конечных точек см. в Дополнительном приложении.

§ Коррекции при оценке этих параметров не проводилось.

¶ У одного участника в группе приема только ривароксабана было более одного типа инсульта. Всего инсульт имелся у 26 из 392 участников, у которых было сообщено о наличии фибрилляции предсердий: у 7 участников исследования в группе ривароксабана в комбинации с аспирином, у 8 участников исследования в группе приема только ривароксабана и у 11 участников исследования в группе приема только аспирина.

пациентов со стабильным течением сердечно-сосудистых заболеваний показали снижение риска последующих сердечно-сосудистых осложнений [3], но не показали никакой пользы для пациентов с заболеванием периферических артерий [14], и наблюдалось значимое увеличение случаев кровотечений, включая внутримозговые кровоизлияния [3, 14]. Среди пациентов со стабильным течением сердечно-сосудистых заболеваний в группе приема клопидогрела был более низкий риск значимых сердечно-сосудистых осложнений, чем в группе приема аспирина, но не было значимого различия по сердечно-сосудистой или общей смертности [15]. Среди пациентов со стабильным течением сердечно-сосудистых заболеваний с клиническими проявлениями или множественными факторами риска, комбинация клопидогрела и аспирина не привела к снижению частоты

значимых сердечно-сосудистых осложнений или общей смертности, чем для пациентов, принимающих только аспирин.

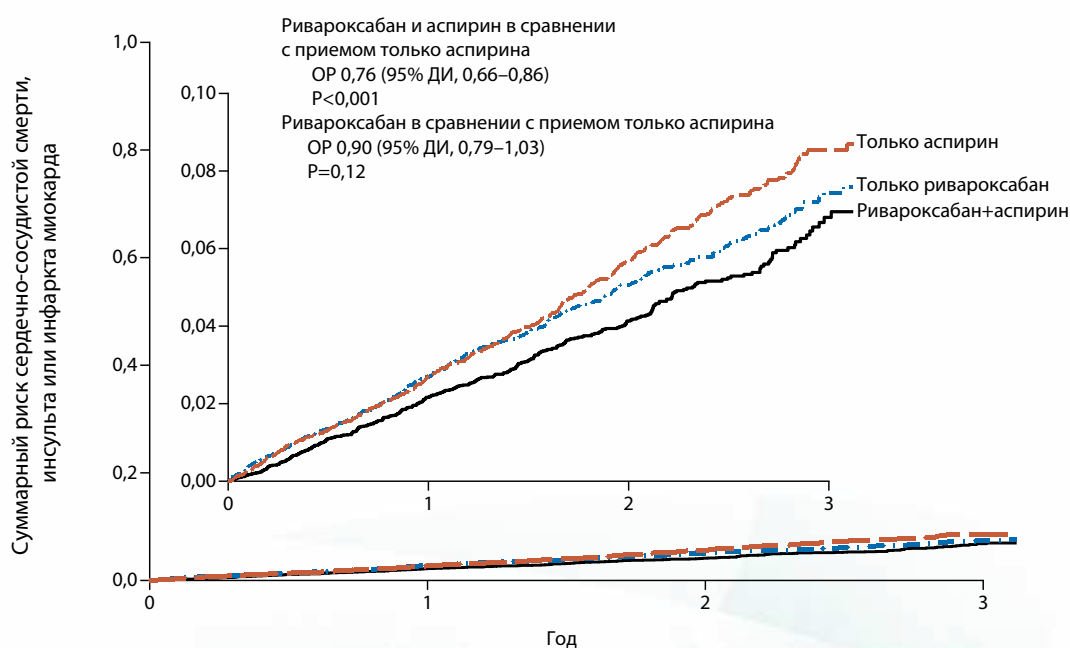
Среди пациентов, перенесших инфаркт миокарда 1–3 года назад, прием тикагрелора в комбинации с аспирином привел к более низкой частоте значимых сердечно-сосудистых осложнений и более высокой частоте больших кровотечений, чем для группы, принимающей только аспирин, а по смертности между группами не было значимого различия [17]. Среди пациентов со стабильным течением заболеваний периферических артерий прием тикагрелора не приводил к значимо более низкой частоте основных сердечно-сосудистых осложнений, чем прием клопидогрела [18].

Среди пациентов со стабильным течением сердечно-сосудистых заболеваний, которые получали однократную или двойную антитромбоцитарную терапию,

прием ворапаксара приводил к более низкой частоте значимых сердечно-сосудистых осложнений и более высокой частоте умеренных или тяжелых кровотечений, чем плацебо, без значительной разницы по смертности между группами.

Потенциальная польза применения ривароксабана у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями была ранее оценена в исследовании ATLAS ACS 2-TIMI 51 (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome 2-Thrombolysis in Myocardial Infarction 51 – применение ингибитора Ха фактора терапии для снижения сердечно-сосудистых осложнений в дополнение к стандартной терапии у пациентов с острым коронарным синдромом).

В этом исследовании тестировали эффект приема ривароксабана на фоне однократной или двойной антитромбоцитарной терапии у



**Количество наблюдаемых пациентов**

Только аспирин	9126	7808	3860	669
Только ривароксабан	9117	7824	3862	670
Ривароксабан+аспирин	9152	7904	3912	658

Участники группы приема ривароксабана и аспирина получали 2,5 мг ривароксабана 2 раза в день и 100 мг аспирина 1 раз в день. Участники группы, принимающей только ривароксабан, получали 5 мг ривароксабана 2 раза в день и плацебо, соответствующее аспирину, 1 раз в день. Участники группы, получающей только аспирин, получали 100 мг аспирина 1 раз в день и плацебо, соответствующее ривароксабану, 2 раза в день. На иллюстрации показаны те же данные с увеличенным масштабом оси Y. Рисунок 1. Суммарная частота событий первичной конечной точки эффективности среди участников, получающих ривароксабан в комбинации с аспирином, только ривароксабан или только аспирин

Таблица 3. Кровотечения и «чистая клиническая выгода»\*

Параметр	Ривароксабан и аспирин (N=9152)	Только ривароксабан (N=9117)	Только аспирин (N=9126)	Ривароксабан и аспирин в сравнении с аспирином		Ривароксабан в сравнении с аспирином	
	количество (процент)			ОР (95% ДИ)	значение P	ОР (95% ДИ)	значение P
<b>Большие и небольшие кровотечения</b>							
Большие кровотечения	288 (3,1)	255 (2,8)	170 (1,9)	1,70 (1,40–2,05)	<0,001	1,51 (1,25–1,84)	<0,001
Смертельные кровотечения <sup>†</sup>	15 (0,2)	14 (0,2)	10 (0,1)	1,49 (0,67–3,33)	0,32	1,40 (0,62–3,15)	0,41
Симптомные ВЧК без смертельного исхода <sup>†</sup>	21 (0,2)	32 (0,4)	19 (0,2)	1,10 (0,59–2,04)	0,77	1,69 (0,96–2,98)	0,07
Симптомные кровотечения в критические органы без смертельного исхода, не ВЧК <sup>†</sup>	42 (0,5)	45 (0,5)	29 (0,3)	1,43 (0,89–2,29)	0,14	1,57 (0,98–2,50)	0,06
Прочие большие кровотечения <sup>†</sup>	210 (2,3)	164 (1,8)	112 (1,2)	1,88 (1,49–2,36)	<0,001	1,47 (1,16–1,87)	0,001
Смертельные кровотечения или симптомные ВЧК	36 (0,4)	46 (0,5)	29 (0,3)	1,23 (0,76–2,01)	0,40	1,59 (1,00–2,53)	0,05
Смертельные кровотечения или симптомные кровотечения в критические органы	78 (0,9)	91 (1,0)	58 (0,6)	1,34 (0,95–1,88)	0,09	1,58 (1,13–2,19)	0,006
Большие кровотечения по критериям ISTH	206 (2,3)	175 (1,9)	116 (1,3)	1,78 (1,41–2,23)	<0,001	1,52 (1,20–1,92)	<0,001
Переливание крови в течение 48 часов после кровотечений	87 (1,0)	66 (0,7)	44 (0,5)	1,97 (1,37–2,83)	<0,001	1,50 (1,03–2,20)	0,03
Небольшие кровотечения	838 (9,2)	741 (8,1)	503 (5,5)	1,70 (1,52–1,90)	<0,001	1,50 (1,34–1,68)	<0,001
<b>Локализация больших кровотечений</b>							
Желудочно-кишечные	140 (1,5)	91 (1,0)	65 (0,7)	2,15 (1,60–2,89)	<0,001	1,40 (1,02–1,93)	0,04
Внутричерепные	28 (0,3)	43 (0,5)	24 (0,3)	1,16 (0,67–2,00)	0,60	1,80 (1,09–2,96)	0,02
Кожа или области инъекций	28 (0,3)	28 (0,3)	12 (0,1)	2,31 (1,18–4,54)	0,01	2,34 (1,19–4,60)	0,01
В мочевых путях	13 (0,1)	30 (0,3)	21 (0,2)	0,61 (0,31–1,23)	0,16	1,43 (0,82–2,50)	0,20
События, используемые при расчете «чистой клинической выгоды»: сердечно-сосудистая смерть, инсульт, инфаркт миокарда, смертельные кровотечения или симптомные кровотечения в критические органы	431 (4,7)	504 (5,5)	534 (5,9)	0,80 (0,70–0,91)	<0,001	0,94 (0,84–1,07)	0,36

\* ВЧК – внутричерепные кровотечения; ISTH – Международное общество тромбоза и гемостаза (International Society on Thrombosis and Haemostasis).

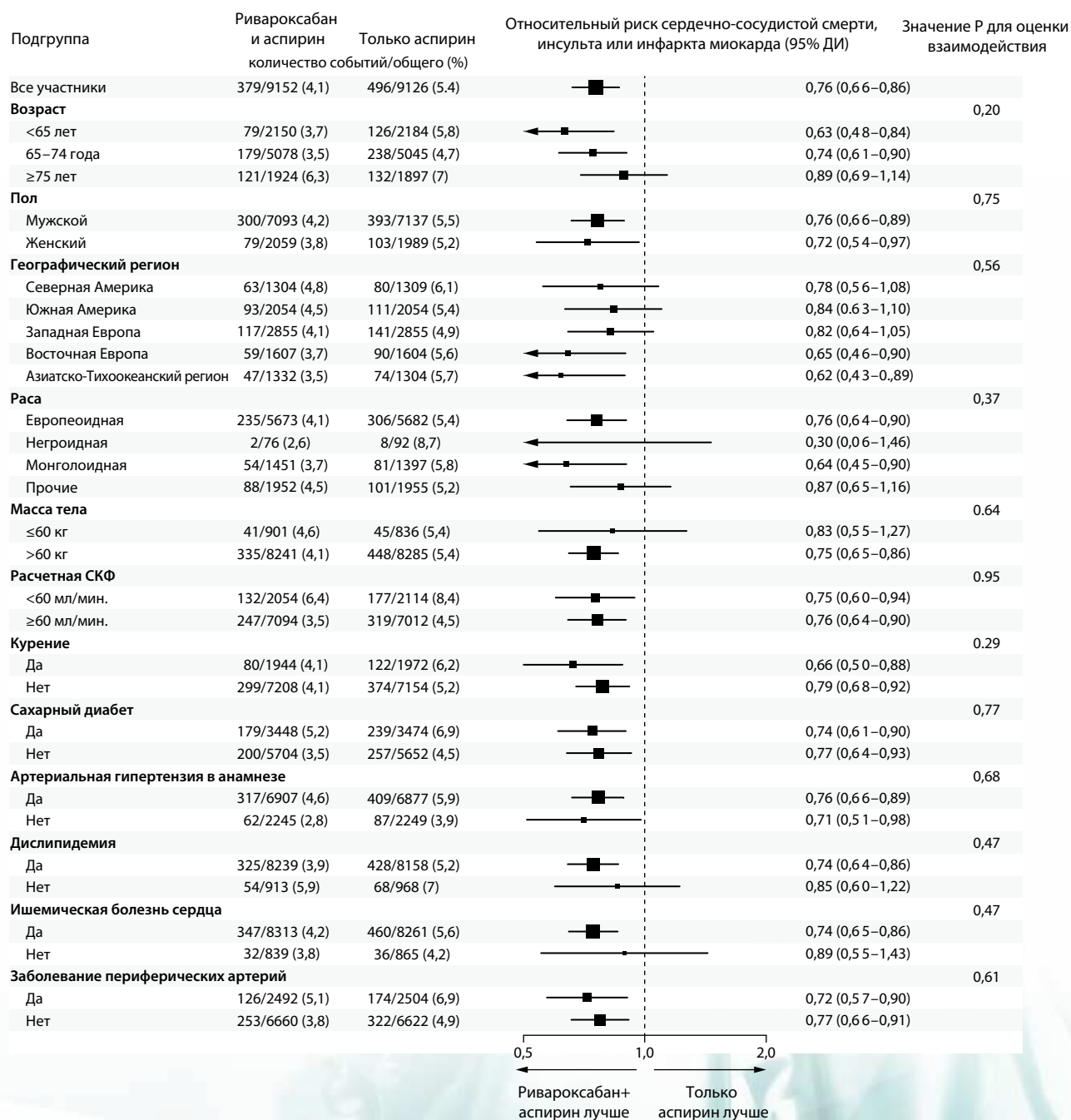
<sup>†</sup> Если у участника было более одного случая больших кровотечений, в этих анализах учитывались только самые серьезные кровотечения.



пациентов, недавно перенесших острый коронарный синдром. Прием ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день или 5 мг 2 раза в день привел к снижению частоты значимых сердечно-сосудистых осложнений, чем плацебо, а доза 2,5 мг 2 раза в день приводила к более низкой смертности [8], что соответствует результа-

там исследования COMPASS. Средняя продолжительность лечения ривароксабаном в исследовании ATLAS ACS 2-TIMI 51 составила 13,3 месяца, при этом у участников исследования COMPASS средняя давность острого события – 7,1 года, и средняя продолжительность лечения – 23 месяца.

Определение больших кровотечений в исследовании COMPASS было основано на критериях ISTH, которые включают смертельные кровотечения, симптомные кровотечения в критическую область или орган, кровотечения, приводящие к снижению уровня гемоглобина по крайней мере на 2 г/дл, или крово-



Размер каждого квадрата пропорционален количеству событий. Стрелки означают, что пределы доверительного интервала не отмечены. Подгруппа под названием «Западная Европа» включает также участников из Израиля, Австралии и Южной Африки. СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

Рисунок 2. Анализы событий первичной конечной точки по подгруппам со сравнением между группами приема ривароксабана в комбинации с аспирином и только аспирина

течения, приводящие к необходимости переливания от 2 и больше единиц крови или эритроцитарной массы. Однако определение, использованное в исследовании COMPASS, которое было принято в ответ на запрос регуляторных органов, отличалось от критериев ISTH тем, что в нем не учитывалась взаимосвязь кровотечений со снижением уровня гемоглобина или с переливанием крови, но учитывались кровотечения, которые привели к госпитализации с ночным пребыванием в стационаре или без, таким образом, включая события, которые не будут считаться большими кровотечениями в других исследованиях. Хотя при использовании шкалы ISTH наблюдалось также значительное увеличение частоты больших кровотечений с применением ривароксабана, число случаев больших кровотечений при этом определении было примерно на треть меньше, чем при использовании модифицированного определения ISTH. Выбранное определение «чистой клинической выгоды» уравнивало более низкий риск сердечно-сосудистой смерти, инсульта или инфаркта миокарда с наиболее серьезными кровотечениями и показало значительное преимущество комбинированной терапии.

Следует рассмотреть некоторые ограничения данного исследования. Во-первых, специально не изучались пациенты с перенесенным ранее инсультом. Тем не менее, включенные в исследование 1032 пациента также имели в анамнезе инсульт, и превосходство комбинации ривароксабана и аспирина в предотвращении случаев смерти от

сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта или инфаркта миокарда у этих пациентов сохранялось. Кроме того, комбинация ривароксабана и аспирина приводила к более низкой частоте ишемического инсульта, чем прием только аспирина. Во-вторых, несмотря на то что большинство пациентов получали терапию с доказанной эффективностью для вторичной профилактики, а артериальное давление и уровни общего холестерина последовательно фиксировались в ходе исследования, уровни использования статинов или липопротеинов низкой плотности на начальном этапе не регистрировались, и в протоколе исследования конкретно не подчеркивается агрессивное использование терапии для вторичной профилактики с целью снижения артериального давления и уровней холестерина. Однако результаты были схожи у пациентов с исходным артериальным давлением ниже или выше среднего и у пациентов с исходным уровнем холестерина ниже или выше среднего; таким образом, подтверждается вывод о том, что преимущества комбинированной терапии являются дополнением к другим видам вторичной профилактики с уже доказанной эффективностью. В-третьих, в исследованиях, досрочно прекращенных на основании доказательств эффективности, терапевтический эффект может быть переоценен. Однако до момента прекращения комитет мониторинга данных и безопасности отмечал нарастающее превосходство комбинации ривароксабана и аспирина в течение более 1 года. Кроме того, данные, представленные

здесь, включают дополнительные события, которые произошли до прекращения, но не были зарегистрированы во время прекращения исследования и исключают некоторые события, которые были опровергнуты во время контрольной оценки. Следует отметить, что результаты, основанные на событиях, о которых сообщают на местах и после контрольной оценки, практически идентичны (таблица S3 в Дополнительном приложении).

В заключение можно отметить, что у пациентов со стабильным течением сердечно-сосудистых заболеваний, вызванных атеросклерозом, проведено сравнение трех режимов антитромбоцитарной терапии: ривароксабан (2,5 мг 2 раза в день) в комбинации с аспирином (100 мг 1 раз в день), только ривароксабан (5 мг 2 раза в день) и только аспирин (100 мг 1 раз в день). Риск значимых сердечно-сосудистых осложнений был значительно ниже при приеме комбинации ривароксабана и аспирина, чем при приеме только аспирина, а риск больших кровотечений был значительно выше. Прием только ривароксабана не приводил к значимо более низкому риску основных сердечно-сосудистых осложнений, чем прием только аспирина, и приводил к значимо более высокому риску больших кровотечений.

При поддержке компании «Байер».

Формы для раскрытия сведений, предоставленные авторами, доступны с полным текстом данной статьи на сайте NEJM.org. ■

*Список литературы находится в редакции.*

### Приложение

Полные имена авторов и ученые степени: John W. Eikelboom, M.B., B.S., Stuart J. Connolly, M.D., Jackie Bosch, Ph.D., Gilles R. Dagenais, M.D., Robert G. Hart, M.D., Olga Shestakovska, M.Sc., Rafael Diaz, M.D., Marco Alings, Ph.D., Eva M. Lonn, M.D., Sonia S. Anand, M.D., Petr Widimsky, M.D., Masatsugu Hori, M.D., Alvaro Avezum, Ph.D., Leopoldo S. Piegas, M.D., Kelley R.H. Branch, M.D., Jeffrey Probstfield, M.D., Deepak L. Bhatt, M.D., Jun Zhu, M.D., Yan Liang, M.D., Aldo P. Maggioni, M.D., Patricio Lopez-Jaramillo, Ph.D., Martin O'Donnell, Ph.D., Ajay Kakkar, Ph.D., Keith A.A. Fox, M.B., Ch.B., Alexander N. Parkhomenko, Ph.D., Georg Ertl, M.D., Stefan Störk, M.D., Matyas Keltai, M.D., Lars Ryden, M.D., Nana Pogossova, Ph.D., Antonio L. Dans, M.D., Fernando Lanus, Ph.D., Patrick J. Commerford, M.B., Ch.B., Christian Torp-Pedersen, M.D., Tomek J. Guzik, Ph.D., Peter B. Verhamme, M.D., Dragos Vinereanu, Ph.D., Jae-Hyung Kim, Ph.D., Andrew M. Tonkin, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Camilo Felix, M.D., Khalid Yusoff, M.B., B.S., P. Gabriel Steg, M.D., Kaj P. Metsarinne, Ph.D., Nancy Cook Bruns, M.D., Frank Misselwitz, M.D., Edmond Chen, M.D., Darryl Leong, M.B., B.S., and Salim Yusuf, D. Phil.

Места работы авторов следующие: Институт популяционных научно-медицинских исследований, университет McMaster и Hamilton Health Sciences, Гамильтон, провинция Онтарио (J.W.E., S.J.C., J.B., R.G.H., O.S., E.M.L., S.S.A., D.L., S.Y.), а также институт кардиологии и пульмонологии при университете Квебека, Квебек, провинция Квебек (G.R.D.) – оба учреждения в Канаде; латиноамериканская группа клинических исследований и институт сердечно-сосудистых заболеваний, Росарио, Аргентина (R.D.); клиника Amphibia и кардиологическая рабочая группа Центральных Нидерландов (WCN), Утрехт, Нидерланды (M.A.); кардиоцентр при университетской клинике Kralovske Vinohrady и третий медицинский факультет Карлова университета, Прага, Чешская Республика (P.W.); международный онкологический институт, Осака, Япония (M.H.); кардиологический институт Dante Pazzanese (A.A.) и кардиологическая клиника (L.S.P.), Сан-Паулу; медицинский центр университета штата Вашингтон (K.R.H.B.) и университет штата Вашингтон (J.P.), Сиэтл; центр сердечно-сосудистых заболеваний при клинике Brigham and Women's, Гарвардская медицинская школа, Бостон (D.L.B.); клиника FuWai, Пекин (J.Z., Y.L.); исследовательский центр национальной ассоциации госпитальных кардиологов (ANMCO), Флоренция, Италия (A.P.M.); исследовательский институт при Fundación Oftalmológica de Santander (FOSCAL) – Bucaramanga, Букараманга, Колумбия (P.L.-J.); ирландский национальный университет, Голуэй (M.O.); клинические центры университетского колледжа Лондона, Лондон (A.K.), центр изучения сердечно-сосудистых заболеваний, Эдинбургский университет, Эдинбург (K.A.A.F.), и университет Глазго (T.J.G.) – все учреждения расположены в Великобритании; медицинский колледж при Ягеллонском университете, Краков, Польша (T.J.G.); кардиологический институт, Киев, Украина (A.N.P.); Вюрцбургский университет и университетская клиника, Вюрцбург (G.E., S.S.), и компания «Байер», Леверкузен (N.C.B., F.M., E.C.) – обе организации расположены в Германии; университет Semmelweis, Будапешт, Венгрия (M.K.); институт Karolinska, Стокгольм (L.R.); Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины, Москва (N.P.); Филиппинский университет, Манила (A.L.D.); университет de La Frontera, Темуко, Чили (F.L.); Кейптаунский университет, Кейптаун, Южная Африка (P.J.C.); Ольборгский университет, Копенгаген (C.T.-P.); Левенский университет, Левен, Бельгия (P.B.V.); медицинский и фармакологический университет, университет Carol Davila и больница скорой помощи, Бухарест, Румыния (D.V.); Корейский католический университет, Сеул, Южная Корея (J.-H.K.); университет Monash, Мельбурн, провинция Виктория, Австралия (A.M.T.); медицинский центр Lady Davis Carmel, Хайфа, Израиль (B.S.L.); научно-медицинский факультет Eugenio Espejo при технологическом университете Equinoccial, Кито, Эквадор (C.F.); технологический университет Мага, Селангор, Малайзия (K.Y.); Парижский университет им. Дидро, клиника Vichat в рамках сети парижских клиник системы общественного здравоохранения, Париж (P.G.S.); а также центральная университетская клиника при университете Turku и университет Turku, Турку, Финляндия (K.P.M.).

Впервые опубликовано в журнале «THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE», 27 августа 2017 г., стр. 1–12.

Бюро переводов «Avantia». Язык оригинала английский.

## Место препаратов магния у беременных с кардиоваскулярными заболеваниями



**Р.И. Стрюк** – д.м.н., профессор  
Московский государственный медико-стоматологический университет  
им. А.И. Евдокимова Минздрава России, г. Москва

**К настоящему времени собрана значительная доказательная база роли магниевого дефицита, который может развиваться при беременности даже у практически здоровых женщин при его недостаточной нутриентной дотации, в ухудшении клинического состояния и развитии акушерских осложнений, особенно у пациенток с кардиоваскулярной патологией. В связи с этим превентивная терапия с включением в комплексное лечение артериальной гипертензии и вегетативной дисфункции при пролапсе митрального клапана пероральных органических форм препаратов магния (лактат, цитрат, пидолат) в комбинации с пиридоксином для восполнения дефицита магния у этих пациенток оказывает выраженный положительный эффект как со стороны матери, так и со стороны плода и течения беременности.**

**Ключевые слова:** беременность, кардиоваскулярные заболевания, магниевый дефицит, препараты магния.

Магний был выделен английским химиком Гемфри Дэви в 1808 г. и впервые применен в акушерской практике для снятия судорог при эклампсии французским акушером М. Бертрамом в 1906 г. Магний, после натрия, калия и кальция, занимает четвертое место по распространенности в организме и определяет 99% элементарного состава тела. Общее количество этого макроэлемента у взрослого человека составляет 24–25 г, и наибольшая его часть (примерно 60%) содержится в костях, формируя в содружестве с кальцием их структуру. Значительные количества магния содержат также ткани с наиболее интенсивными обменными процессами – мозговая и мышечная, при этом наивысшее относительное содержание его отмечается в миокарде (около 20%), что говорит о его большом значении для нормальной сердечной деятельности. Концентрация магния в сыворотке крови составляет

в норме 0,8–1,2 ммоль/л, при этом около 60% сывороточного магния находится в ионизированном виде, остальная же часть связана с протеинами, фосфатами, цитратами.

Магний важен для обеспечения нормального функционирования многих органов и систем организма: ионы магния играют важнейшую роль в электролитном балансе и процессах мембранного транспорта – активируя  $Mg^{++}$ -зависимую  $Na^+K^+$ -АТФ-азу они определяют работу  $K^+/Na^+$  насоса, осуществляющего накопление калия внутри клетки и выведение натрия в межклеточное пространство, обеспечивая тем самым процессы реполяризации/деполяризации мембраны. Способствуя стабильности клеточной мембраны, ионы магния участвуют в регуляции функций автоматизма, проводимости и возбудимости, увеличивают абсолютную и укорачивают относительную рефрактерность миокарда, контролируя

таким образом цикл систола-диастола. Магний, вступая в обратимые хелатоподобные связи со многими органическими веществами, обеспечивает возможность метаболизма около 300 ферментов: креатинкиназы, аденилатциклазы, фосфофруктокиназы,  $K^+-Na^+$ -АТФ-азы,  $Ca^{++}$ -АТФ-азы, АТФ и др. Магний участвует в реакциях окислительного фосфорилирования, синтезе белка, обмене нуклеиновых кислот, а также в образовании богатых энергией фосфатов и играет ключевую роль в сосуддистом гомеостазе. Защитное действие магния на нейроны проявляется ингибированием кальциевых каналов и антагонизмом с рецептором N-метил-D-аспарагиновой кислоты [1]. Среди метаболических функций необходимо подчеркнуть роль магния в поддержании нормального липидного спектра, участие его в обеспечении ответа тканей на инсулин и торможение гормона паращитовидной железы.

Способствуя стабильности клеточной мембраны, ионы магния участвуют в регуляции функций автоматизма, проводимости и возбудимости, увеличивают абсолютную и укорачивают относительную рефрактерность миокарда, контролируя таким образом цикл систола–диастола

Ежедневная потребность в магнии составляет 350 мг для мужчин и 300 мг для женщин. Вместе с тем установлено, что при физических нагрузках, стрессе, в условиях жаркого климата, при посещении бани, злоупотреблении алкоголем, несбалансированных ограничительных диетах, синдроме хронической усталости, а также в период беременности и лактации потребность в магнии возрастает в 2–3 раза. При грудном вскармливании, например, для нормального развития растущего организма новорожденного, концентрация магния в грудном молоке должна составлять 30–40 мг/л [2].

Частота гипомагниемии в популяции достаточно высокая и составляет 10–40%. Эпидемиологическое исследование, проведенное в Германии и включающее более 16 000 человек, выявило, что у 33,7% населения отмечен субоптимальный уровень потребления магния, в то время как для калия и кальция эти цифры составили соответственно 29 и 23% [3]. Как отмечают исследователи, в Российской Федерации 30% населения получают в день менее 70% от суточной потребности железа и магния, при этом дефицит магния у женщин по сравнению с мужчинами встречается значительно чаще, чему способствуют беременность, прием менопаузальной гормональной терапии и оральных контрацептивов.

Среди метаболических функций необходимо подчеркнуть роль магния в поддержании нормального липидного спектра, участие его в обеспечении ответа тканей на инсулин и торможение гормона паращитовидной железы

При обследовании 1130 беременных распространенность дефицита магния с наличием его клинических проявлений составила 81,2% [4, 5]. Это подтверждено и результатами более масштабного исследования MAGIC 2, проводившегося в 12 городах России с участием 2127 беременных, – там показатель распространенности дефицита магния у беременных женщин составил 80,9% [6].

Выделяют первичный и вторичный магниевый дефицит. Первичный (конституционный, латентный) дефицит магния встречается достаточно редко и обусловлен дефектами в генах, ответственных за трансмембранный обмен магния в организме. Клинически первичный магниевый дефицит проявляется судорожным синдромом, т.н. «конституционной тетанией» или «нормокальциевой тетанией» на фоне нормального содержания магния в сыворотке крови.

Вторичный дефицит магния может быть связан со многими факторами: социальными условиями и образом жизни, профессиональным воздействием, экологической обстановкой, особенностями питания, различными стрессорными ситуациями и заболеваниями.

По содержанию магния в сыворотке крови выделяют следующие степени гипомагниемии: умеренный (0,5–0,7 ммоль/л) и выраженный (менее 0,5 ммоль/л), угрожающий жизни дефицит. При этом в норме нижняя граница концентрации магния в плазме крови для лиц 18 лет и старше составляет 0,80 ммоль/л [7]. Концентрацию 0,7–0,8 ммоль/л оправданно интерпретировать как дефицит магния легкой степени. Однако нормальное содержание магния в сыворотке крови может не соответствовать истинной обеспеченности организма в этом макроэлементе, поскольку в случае необходимости магний высвобождается из костей, и при его общем дефиците в организме концентрация его в сыворотке крови остается нормальной. В связи с этим в настоящее время вместо термина «гипомагниемия»

все чаще используют термин «магниевый дефицит».

Клинически гипомагниемия или магниевый дефицит может проявляться [8]:

- склонностью к тромбообразованию;
- нарушением сердечного ритма и проводимости;
- увеличением уровня холестерина в крови и ускорением развития атеросклероза;
- синдромом хронической усталости;
- головной болью;
- снижением умственной работоспособности;
- повышенной утомляемостью;
- бессонницей, депрессией, иммуносупрессией;
- судорогами скелетных мышц;
- бронхоспазмом;
- повышением сократимости матки;
- усугублением остеопороза, размягчением зубной эмали;
- образованием оксалатных камней в почках.

Большую роль магниевый дефицит играет в акушерской патологии, способствуя, в частности, развитию угрозы прерывания беременности – одного из наиболее частых акушерских осложнений [9–12]. Установлено, что при данной патологии прежде всего нарушается функция плаценты, которая является органом с наибольшим, по сравнению с другими органами и тканями, содержанием магния. Плацента синтезирует более 150 белков и гормонов, и 70% из них являются магнием-зависимыми, что, по всей вероятности, и определяет повышенную потребность в магнии при беременности [6, 11]. У беременных в связи с высоким потреблением этого макроэлемента на пластические и энергетические процессы и повышением его ренальной экскреции почти на 25%, в случае неадекватной нутриентной дотации наблюдается прогрессивное снижение уровня магния в сыворотке крови и в тканях [13, 14]. Такой физиологический дефицит магния может сопровождаться стойким повышением маточного

тонуса, снижением фетоплацентарного кровотока и развитием плацентарной недостаточности, повышать риск ранних и поздних выкидышей, преждевременных родов, приводить к задержке внутриутробного роста плода, эмбриональным отекам, уродствам плода, дискоординации родовой деятельности, рождению детей с низкой массой тела, развитию фебрильных пароксизмов [15, 16].

**В Российской Федерации 30% населения получают в день менее 70% от суточной потребности железа и магния, при этом дефицит магния у женщин по сравнению с мужчинами встречается значительно чаще, чему способствуют беременность, прием менопаузальной гормональной терапии и оральных контрацептивов**

Доказано, что дефицит магния является одним из важнейших патогенетических механизмов развития тромбозов (ВТЭ), связанных с беременностью [17]. В клиническом исследовании, где изучалось ведение женщин из групп риска по развитию акушерской патологии с дисфункцией эндотелия и патологией системы гемостаза, было подтверждено влияние цитрата магния в комбинации с витамином В<sub>6</sub> (пиридоксином), применявшегося в комплексной терапии, на концентрацию гомоцистеина и фибронектина (они, как известно, вовлечены в реализацию механизмов гемостаза). Восполнение дефицита магния у беременных с угрозой тромботических осложнений приводило к нормализации уровня гомоцистеина, что значительно снизило риск развития тромбоза. По показателям гемостаза отмечалось клинически значимое улучшение вплоть до полной нормализации [18].

**По содержанию магния в сыворотке крови выделяют следующие степени гипомagneмии: умеренный (0,5–0,7 ммоль/л) и выраженный (менее 0,5 ммоль/л), угрожающий жизни дефицит**  
В последние годы показана и

связь повышенного выведения магния с использованием эстрогенсодержащих препаратов и ряда других лекарственных средств [19, 20].

У беременных с кардиоваскулярной патологией магниевый дефицит может ухудшать течение соматического заболевания и вызывать или усугублять акушерскую патологию [21]. Прежде всего, это касается пациенток с артериальной гипертонией (АГ), которая диагностируется в разных регионах России у 7–29% беременных, в Западной Европе АГ встречается примерно у 15% женщин [22, 23]. При наличии АГ повышается риск тяжелых осложнений как со стороны матери, так и со стороны плода, и АГ остается ведущей причиной материнской, фетальной и неонатальной смертности. Анализ 15 945 родов, среди которых у 888 (5,5%) женщин была АГ, выявил достоверное повышение частоты преждевременных родов, отслойки нормально расположенной плаценты, увеличение числа случаев оперативного родоразрешения путем кесарева сечения, низкую оценку новорожденного по шкале Апгар на 1-й и 5-й мин. (<7 баллов), массу новорожденного ≤2500 г, необходимость интенсивной терапии новорожденных, незрелость и недоношенность плода, родовую травму, неонатальную смертность [24].

Рациональная фармакотерапия АГ в период беременности должна соответствовать основным принципам: максимальная эффективность для матери и безопасность для плода. Антигипертензивные препараты, рекомендованные к применению у беременных, по классификации Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарств (Food and Drug Administration, FDA) относятся к категории «В» и «С» [25]:

А) контролируемые исследования показали **отсутствие риска для плода;**

В) **отсутствие доказательств риска для плода:** риск для плода выявлен у животных, но у людей не выявлен, либо в эксперименте риск отсутствует, но у людей недостаточно исследований;

С) **риск для плода не может быть исключен** – у животных выявлены побочные эффекты, но у людей недостаточно исследований. Ожидаемый терапевтический эффект препарата может оправдывать его назначение, несмотря на потенциальный риск для плода;

Д) **наличие убедительных доказательств риска** – у людей доказан риск для плода, однако ожидаемые результаты от его применения для будущей матери могут превысить потенциальный риск для плода;

Х) применение при беременности не может быть оправданным – **опасное для плода средство**, когда негативное воздействие на плод превышает потенциальную пользу от этого препарата у будущей матери.

В соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества (2013), экспертов ESH/ESC (2014), в настоящее время для лечения АГ в период беременности используют четыре группы антигипертензивных препаратов, отвечающих критериям фармакотерапии в период беременности [26, 27]:

- препараты центрального действия (метилдопа);
- антагонисты кальция дигидропиридинового ряда (нифедипин длительного действия);
- кардиоселективные β-адреноблокаторы (метопролол, бисопролол);
- α-β-адреноблокаторы (лабеталол).

Комбинированная терапия проводится в случае неэффективности монотерапии в максимальной дозе. Рациональной комбинацией является нифедипин длительного действия + β-адреноблокатор, при неэффективности такой комбинации возможно присоединение хлорталида (гипотиазид) в малых дозах (6,25–12,5 мг/сут.).

**Плацента синтезирует более 150 белков и гормонов, и 70% из них являются магниезависимыми, что, по всей вероятности, и определяет повышенную потребность в магнии при беременности**

Экспериментальные данные указывают на важную роль ионов магния в регуляции сосудистого тонуса. Считается, что ионы магния подавляют активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, кроме того, известно, что при гипомagneмии увеличивается поступление кальция внутрь клетки, что способствует вазоконстрикции и повышению АД [28, 29]. Однако в настоящее время недостаточно клинических данных для окончательного вывода о возможности использования магния с гипотензивной целью, но, как считают многие клиницисты и исследователи, рациональная тактика ведения беременных с АГ, так же как и с пролапсом клапанов сердца, сопровождающимся выраженной вегетативной лабильностью, включает назначение препаратов магния [30, 31].

Использование препаратов магния у пациентов с пролапсом митрального клапана (ПМК) можно рассматривать с позиции этиопатогенетического подхода, т.к. имеются доказательства, что при ПМК имеет место генетически детерминированный дефект синтеза коллагена, снижение внутритканевого уровня магния, в условиях дефицита которого фибробласты вырабатывают неполноценный коллаген створок митрального клапана (МК). Клинически ПМК нередко проявляется симптомами вегетативной дисфункции, которые значительно уменьшаются под влиянием терапии магнием [32, 33]. По данным этих исследователей, курсовой прием препарата магния в дозе 3000 мг/сут. у пациентов с ПМК обеспечивал снижение частоты вегетативных кризов с 62,8 до 4,6%, нарушений вегетативной регуляции ритма сердца с 74,4 до 13,9%, нарушений терморегуляции с 55,8 до 18,6%, кардиалгий с 95,3 до 37,2%, расстройств желудочно-кишечного тракта с 69,8 до 27,9% и психогенной дизурии с 30,2 до 13,9%. Кроме того, установлено достоверное уменьшение частоты сосудистых нарушений: утренней головной боли с 72,1 до 23,3%, син-

копов с 27,9 до 4,6%, липотимии с 62,8 до 13,9%, мигрени с 27,9 до 7,0%, головной боли напряжения с 72,1 до 23,3%, сосудистых нарушений в конечностях с 88,4 до 44,2% и головокружений с 74,4 до 44,2% [32].

При беременности даже у практически здоровых женщин возможно развитие симптомов вегетативной дисфункции, а у пациенток с ПМК они могут быть значительно выраженными и приводить к снижению качества жизни. С учетом положительного влияния солей магния на симптомы вегетативной дисфункции вполне оправданно их использование у пациенток с ПМК, тем более что по критериям FDA магний относится к категории «В», и его можно применять с ранних сроков беременности. Результаты Кохрановского обзора, включающего семь исследований (2689 женщин) по оценке влияния добавок магния во время беременности на состояние женщины и плода и исход беременности, продемонстрировали, что прием магния до 25-й недели беременности (по сравнению с плацебо) снижает частоту преждевременных родов (ОР 0,73; 95% ДИ 0,57–0,94) и рождение детей с низкой массой тела (ОР 0,67; 95% ДИ 0,46–0,96), а также число госпитализаций (ОР 0,66; 95% ДИ 0,49–0,89) и явления угрозы прерывания беременности (ОР 0,38; 95% ДИ 0,16–0,90) [34].

**Препаратами выбора для профилактики и лечения магниевых дефицита у беременных стали пероральные формы, предпочтительно органические соединения магния (лактат, цитрат, пидолат), поскольку биодоступность таких лекарственных средств возрастает по сравнению с сульфатом магния в 5–6 раз**

Препаратами выбора для профилактики и лечения магниевых дефицита у беременных стали пероральные формы, предпочтительно органические соединения магния (лактат, цитрат, пидолат), поскольку биодоступность таких лекарственных средств возрастает

по сравнению с сульфатом магния в 5–6 раз. Кроме того, как показывают данные доказательной медицины, внутривенное применение сульфата магния, который используют чаще всего в качестве токолитика, в значительных дозировках или на протяжении длительного срока может быть небезопасным как для матери, так и для плода [35, 36]. Необходимо также учитывать наличие противопоказаний к терапии сульфатом магния, такие как кетоацидоз, диабетическая нефропатия, брадикардия, наследственные миопатии, тромбофилии, тромбоцитопения, надпочечниковая и почечная недостаточность, которая является при беременности абсолютным противопоказанием также и для пероральных препаратов магния.

**С учетом положительного влияния солей магния на симптомы вегетативной дисфункции вполне оправданно их использование у пациенток с ПМК, тем более что по критериям FDA магний относится к категории «В», и его можно применять с ранних сроков беременности**

Следует отметить, что применение органических соединений магния в меньшей степени сопровождается нежелательными побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта. Кроме того, показано, что при одновременном введении так называемого магнезиофиксатора (витамина В<sub>6</sub> – пиридоксина) эффективность препарата значительно возрастает. Пиридоксин является фармакокинетическим и фармакодинамическим синергистом магния. В клинической практике акушера-гинеколога встречается дефицит витамина В<sub>6</sub>, который может быть обусловлен ятрогенными причинами – так, обмен пиридоксина способны подавлять широко применяемые (в т.ч. при беременности) лекарственные средства. Поскольку витамин В<sub>6</sub> (в отличие от магния) практически не имеет депо в организме человека, его исключение

из рациона приводит к развитию симптомов авитаминоза уже в течение 5–7 дней. В акушерской практике витамин В<sub>6</sub> играет важную роль в патогенезе различных симптомов и заболеваний, таких как рвота у беременных, кариес у беременных, преэклампсия (отечный синдром, гипертензивный синдром, протеинурический синдром), гестационный сахарный диабет, гипергомоцистеинемия и ее последствия, а также нарушения транспорта и метаболизма полиненасыщенных жирных кислот. Поэтому восполнение дефицита пиридоксина, кроме применения в качестве магниофиксатора,

также показано для стабилизации эндотелия, профилактики акушерских осложнений и подготовки к родам в целом [5, 11, 12].

Недавно опубликованные клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов 2014 г. включают терапию органическими солями магния (лактат, цитрат, пидолат) в сочетании с пиридоксином при различной акушерской патологии [37].

Таким образом, имеется значительная доказательная база роли магниевого дефицита, который может развиваться при беременности даже у практически здоровых женщин при недостаточной

нутриентной его дотации и приводит к ухудшению клинического состояния и развитию акушерских осложнений, особенно у пациенток с сердечно-сосудистой патологией. В связи с этим превентивная терапия с включением пероральных органических форм препаратов магния (лактат, цитрат, пидолат) в комбинации с пиридоксином для восполнения дефицита магния в комплексное лечение АГ и вегетативной дисфункции при ПМК у этих пациенток оказывает выраженный положительный эффект как со стороны матери, так и со стороны плода и течения беременности. ■

### Список литературы

1. James M.F.M. Magnesium in obstetrics. *Best Pract & Res Clin Obst & Gyn.* – 2010; 24 (3): 327–337.
2. Schimatchek H.F. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals. *Magnes. Res.* – 2001; 14: 283–90.
3. Стрижаков А.Н. и др. Биологическая роль магния в акушерстве и гинекологии: научные данные и клиническое исследование *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2009; 8 (3): 5–18.
4. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Джобавя Э.М. Распространенность дефицита магния у беременных женщин, наблюдающихся в условиях амбулаторной практики. *Вопросы гинекологии акушерства и перинатологии.* – 2012; 11: 25–34.
5. Блинов Д.В., Зимовина У.В., Джобавя Э.М. Ведение беременных с дефицитом магния: фармакоэпидемиологическое исследование. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* – 2014; 2: 23–32.
6. Дефицит магния в акушерстве и гинекологии: результаты национального совещания. *Акушерство, гинекология и репродукция.* – 2014; 2: 6–10.
7. Громова О.А., Торшин И.Ю., Волков А.Ю., Шербо С.Н. Значение для клинической практики ранней диагностики дефицита магния при определении его в различных биосубстратах. *Российский Вестник Акушера-Гинеколога.* – 2014; 5: 101–109.
8. Буданова М.В., Асланова П.А., Буданов П.В. Клинические проявления и эффекты коррекции дефицита магния у детей. *Трудный пациент.* – 2009; 1–2: 17–22.
9. Сидельникова В.М. Применение препарата Магне В<sub>6</sub> в клинике невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология.* – 2002; 6: 47–48.
10. Surichamorn P. The efficacy of terbutaline and magnesium sulfate in the management of preterm labor. *J. Med Assoc Thai.* – 2001; 84 (1): 98–104.
11. Дадак К. Дефицит магния в акушерстве и гинекологии. *Акушерство, гинекология и репродукция.* – 2013; 2: 6–14.
12. Дадак К., Макацария А.Д., Блинов Д.В., Зимовина У.В. Клинические и биохимические аспекты применения препаратов магния в акушерстве, гинекологии и перинатологии. *Акушерство, гинекология и репродукция.* – 2014; 2: 69–78.
13. Spätling L., Disch G., Classen H.G. Magnesium in pregnant women and the newborn. *Magnes Res.* – 1989; 2 (4): 271–80.
14. Amighi J., Sabeti S. et al. Low Serum Magnesium Predicts Neurological Events in Patients with Advanced Atherosclerosis. *Stroke.* – 2004; 35, 22.
15. Мартынова Г.П., Шнайдер Н.А., Строганова М.А. Эпидемиология фебрильных приступов в детской популяции города Красноярск. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния.* – 2014; 2: 6–11.
16. Almonte R.A., Heath D.L., Whitehall J., Russell M.J., Patole S., Vink R. Gestational magnesium deficiency is deleterious to fetal outcome. *Biol. Neonate.* – 1999; 76 (1): 26–32.
17. Акинъшина С.В., Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Андреева М.Д. Клиника, диагностика и профилактика венозных тромбозных осложнений во время беременности. *Акушерство, гинекология и репродукция.* – 2014; 4: 27–36.
18. Джобавя Э.М., Некрасова К.Р., Артизанова Д.П., Хейдар Л.А., Судакова Г.Ю., Данелян С.Ж., Блинов Д.В., Доброхотова Ю.Э. Дисфункция эндотелия и система гемостаза в группах риска по развитию акушерской патологии. Системный подход к диагностике и терапии. *Акушерство, гинекология и репродукция.* – 2013; 1: 45–53.



19. Унанян А.Л., Алимов В.А., Аракелов С.Э., Афанасьев М.С., Бабурин Д.В., Блинов Д.В., Гуриев Т.Д., Зимовина У.В., Кадырова А.Э., Коссович Ю.М., Полонская Л.С. Фармакоэпидемиология использования оригинального дротаверина при дисменорее: результаты международного многоцентрового исследования. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2014; 3: 44–50.
20. Гузева В.И., Гузева В.В., Гузева О.В. Особенности современной терапии эпилепсии у детей. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2014; 4: 83–84.
21. Wynn A., Wynn M. Magnesium and other nutrient deficiencies as possible causes of hypertension and low birthweight. Nutr. Health. – 1988; 6 (2): 69–88.
22. Кулаков В.И. Репродуктивное здоровье населения России. Акушерство и гинекология. – 1998; 5: 3–6.
23. James P.R., Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during, and after pregnancy. Heart. – 2004; 90: 1499–1504.
24. Madi J.M., Araujo B.F., Zatti H., Rombaldi R.L. et al. Chronic hypertension and pregnancy at a tertiary-care and university hospital. Hypertens Pregnancy. – 2012; 31 (3): 350–6.
25. Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk by Gerald G. Briggs, Roger K. Freeman, and Summer J. Yaffe. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins. – 2005. – 1858 p.
26. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Российские рекомендации. Российский кардиологический журнал. – 2013; 4 (102), приложение 1.
27. Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. European Heart Journal. doi: 10.1093/eurheartj/ehr218.
28. Morgan P.J., Tarshis J. Nitroglycerin as a uterine relaxant: a systematic review. J. Obstet Gynaec Can. – 2002; 24: 5: 403–09.
29. Ekmekci O.B., Donma O., Tunckale A. Angiotensin-converting enzyme and metals in untreated essential hypertension. Biol. Trace Elem. Res. – 2003; 95 (3): 203–10.
30. Громова О.А., Лиманова О.А., Торшин И.Ю. Систематический анализ фундаментальных и клинических исследований указывает на необходимость совместного использования эстроген-содержащих препаратов с препаратами пиридоксина и магния. Акушерство, гинекология и репродукция. – 2013; 7 (3): 35–50.
31. Ebel H., Gunther T. Magnesium metabolism: a review. J. Clin. Chem. & Clin. Biochem. – 1998; 18: 257–70.
32. Пак Л.С., Завьялова А.И. Применение препаратов магния у пациентов, страдающих пролапсом митрального клапана. Трудный пациент. – 2014; 12: 24–28.
33. Левин Я.И. Парасомнии – современное состояние проблемы. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2010; 2: 10–16.
34. Беременность и роды. Кохрановское руководство. Под ред. Г.Т. Сухих. – М.: Логосфера, 2010. – 410.
35. Caddell J.L. The apparent impact of gestational magnesium (Mg) deficiency on the sudden infant death syndrome (SIDS). Magnes Res. – 2001; 14 (4): 291–303.
36. Макаров И.О., Боровкова Е.И. Возможности применения сульфата магния в качестве нейропротектора при развитии преждевременных родов. Акушерство, гинекология и репродукция. – 2013; 1: 41–44.
37. Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации РОАП. – Москва: Гэотар-медиа, 2014.

## Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина: есть ли основания говорить о равенстве двух классов препаратов с позиций доказательной медицины



**С.Ю. Марцевич** – д.м.н., профессор,  
руководитель отдела профилактической фармакотерапии  
Государственный научно-исследовательский центр  
профилактической медицины, г. Москва

Оценивает результаты основных крупных контролируемых исследований, доказавших влияние ингибиторов АПФ (иАПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА) на исходы сердечно-сосудистых заболеваний. Приводит данные последних мета-анализов, сравнивающих влияние иАПФ и АРА на прогноз жизни больных с высоким сердечно-сосудистым риском. Делает заключение о более доказанной эффективности иАПФ в сравнении с АРА.

**Ключевые слова:** ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина, отдаленные результаты лечения.

S.Yu. Martsevich

State Research Centre for Preventive Medicine, Moscow

**Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: is there a reason to consider an equivalence of two drug classes from the evidence based medicine standpoint**

The results of the main large controlled trials that had proven effect of ACE inhibitors (ACEi) and angiotensin receptor blockers (ARB) on cardiovascular diseases outcomes are evaluated. Data of the recent meta-analyzes comparing ACEi and ARB effects on the life prognosis in patients of the high cardiovascular risk are presented. Better validity of ACEi efficacy versus this of ARB is concluded.

**Keywords:** *angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, long-term outcomes.*

### Введение

Проблема оптимального выбора лекарства для конкретного больного не одну сотню лет стоит перед практическим врачом. Правда, с годами набор лекарств, из которых приходится выбирать, существенно меняется. Взглянув, например, на список лекарств (достаточно обширный), предлагавшийся для лечения артериальной гипертензии (АГ) менее 100 лет тому назад [1], мы не найдем в нем ни одного препарата, использующегося в настоящее время.

Внедрение методов объективной оценки эффективности лекарственных препаратов, базирующихся на результатах современных

контролируемых исследований, предоставило возможность делать выбор лекарства максимально научно обоснованным. Позиции доказательной медицины в вопросе выбора лекарственного препарата в силу ряда причин оказались особенно сильны в кардиологии. Как известно, основным источником знаний в области доказательной медицины в кардиологии являются так называемые рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), именно они лежат в основе современных клинических рекомендаций, в конечном счете призванных определять деятельность практического врача.

К сожалению, несмотря на отмеченную выше возможность делать выбор лекарства в кардиологии максимально объективизированным, именно в этом вопросе мы часто встречаемся с обратным, убеждаясь, что принцип доказательности далеко не всегда является определяющим. В этой публикации мы попытаемся остановиться на проблеме объективного выбора лекарства на примере двух хорошо известных классов лекарственных препаратов – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонистов рецепторов ангиотензина (АРА). Данные группы препаратов достаточно схожи между собой по

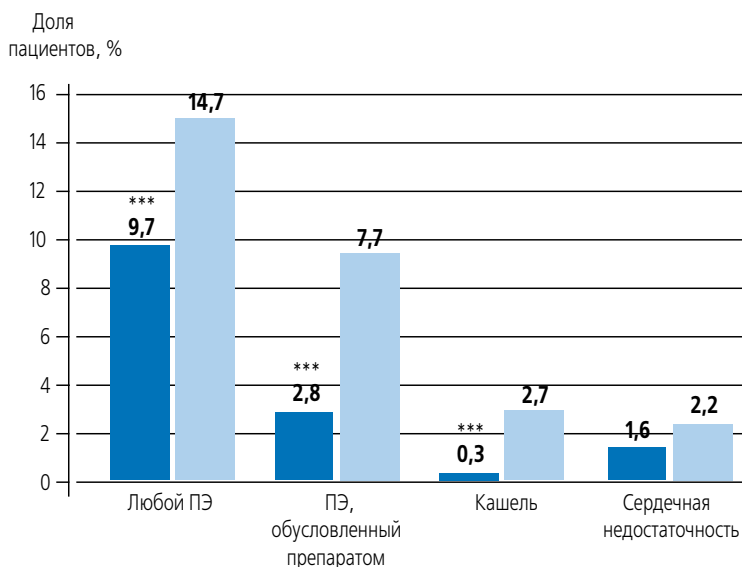
механизму действия и клинической эффективности, что, собственно, и определяет остроту проблемы: какому из этих классов отдать предпочтение, назначая лекарство конкретному больному. Ответственность врача в вопросе выбора препарата становится особенно очевидной в тех случаях, когда речь идет о лекарствах, способных повлиять на исходы заболевания. Учитывая, что любой выбор в пользу того или иного препарата затрагивает не только интересы больного, но и финансовое благополучие выпускающей лекарственную фармацевтической компании, становится понятным, почему дискуссии о выборе лекарства часто принимают такую остроту и, без преувеличения, приобретают политический оттенок.

Прежде, чем перейти к сравнению этих двух классов препаратов, кратко опишем историю их изучения и те основные факты, которые ложатся в основу доказательств эффективности этих препаратов.

### Ингибиторы АПФ – история изучения и основные свойства

ИАПФ появились в конце 70-х гг. XX века. Они стали первой группой препаратов, способных воздействовать на ренин-ангиотензиновую систему, а, следовательно, потенциально способных вмешиваться в патогенез целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний. Первоначально основная роль им отводилась в лечении АГ, однако вскоре стало понятно, что реальные возможности этих препаратов значительно шире. С иАПФ был проведен целый ряд крупных РКИ, многие из которых до сих пор рассматриваются как классика доказательной медицины (CONSENSUS, SOLVD) [2, 3]. ИАПФ стали первыми препаратами, отчетливо продемонстрировавшими способность снижать самый важный для клинициста показатель – общую смертность одной из наиболее тяжелой группы больных – с хронической сердечной недостаточностью.

Практически сразу же вслед за этим была проведена серия РКИ,



Лозартан (n=1578) Каптоприл (n=1574)

Умершие пациенты исключены из группы всех побочных эффектов и побочных эффектов, связанных с препаратом. \*\*\*p≤0,001 по сравнению с противоположной группой.

**Рисунок 1.** Сравнение побочных эффектов (ПЭ) АРА (лозартана) и иАПФ (каптоприла) по данным исследования ELITE-2 [по 15]

доказавших не менее важный факт: иАПФ существенно снижали смертность больных, перенесших острый инфаркт миокарда. В исследованиях SAVE (использовали каптоприл) [4], AIRE (рамиприл) [5] и TRACE (трандолаприл) [6] было четко продемонстрировано, что иАПФ в сравнении с плацебо статистически значимо снижали общую смертность больных острым инфарктом миокарда, который осложнялся сердечной недостаточностью или дисфункцией левого желудочка. Результаты этих исследований отражены в табл. 1.

Следующим шагом была попытка доказать, что иАПФ способны улучшать прогноз жизни больных на более ранних этапах сердечно-сосудистого континуума. В исследовании HOPE было показано, что добавление иАПФ рамиприла к терапии достаточно широкого круга больных с доказанными сердечно-сосудистыми заболеваниями или сахарным диабетом, имевшими высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, приводило к достоверному снижению вероятности появления первичной конечной точки: смерти от сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда,

мозгового инсульта [7]. Это исследование стало эталоном демонстрации возможности улучшения прогноза жизни больных, не имевших явных признаков сердечной недостаточности или АГ с помощью иАПФ. В исследовании HOPE был проведен ряд дополнительных анализов в различных подгруппах больных (так называемые подисследования), а также оценено влияние рамиприла на вторичные конечные точки. Так, в исследовании MICRO-HOPE было продемонстрировано, что назначение рамиприла значимо снижало частоту макро- и микроваскулярных осложнений у больных сахарным диабетом. При оценке влияния рамиприла на вероятность возникновения инсульта или транзиторной ишемической атаки (вторичная конечная точка) было показано достоверное снижение вероятности этих осложнений у больных, получавших рамиприл [8].

В исследовании EUROPA было доказано, что добавление иАПФ периндоприла к стандартной терапии пациентов со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца существенно снижало вероятность сердечно-сосудистой смер-

ти, инфаркта миокарда, остановки сердца [9]. Не все исследования с иАПФ, однако, повторили этот результат: в исследованиях QUIET (квинаприл) [10] и PEACE (трандолаприл) [11] добавление этих иАПФ к стандартной терапии не повлияло на риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

Весьма важные для практики результаты были получены в исследовании PROGRESS [12]. В нем было показано, что периндоприл (в комбинации с диуретиком индапамидом) достоверно снижал вероятность повторного инсульта у больных, ранее перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку.

В исследовании ADVANCE было продемонстрировано, что добавление к терапии фиксированной комбинации периндоприла с индапамидом больных с сахарным

диабетом 2-го типа (как с повышенным, так и с нормальным артериальным давлением) способствовало достоверному снижению микро- и макрососудистых осложнений заболевания [13].

**Антагонисты рецепторов ангиотензина: доказательства эффективности**

Чуть более чем через 10 лет после появления иАПФ были созданы АРА. Многие полагали, что эти препараты вследствие особенности механизма действия (более полное блокирование ангиотензина) будут иметь вполне конкретные преимущества перед ингибиторами АПФ и заменят их. Первые небольшие исследования, действительно, дали очень обнадеживающие результаты [14], что позволило ряду

специалистов бодро заявить о том, что АРА вскоре вытеснят иАПФ.

Поскольку ингибиторы АПФ доказали свое действие раньше, чем АРА, именно первые стали стандартом лечения, вторым же приходилось постоянно доказывать если не преимущества перед ними, то хотя бы равенство с ними путем прямых сравнительных исследований. Был и другой вариант доказательства ценности АРА: продемонстрировать их благоприятную роль там, где иАПФ еще не успели изучить.

**Прямые сравнения ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина**

Если брать прямые сравнительные РКИ иАПФ и АРА, то все они закончились не в пользу послед-

Таблица 1. Основные РКИ, доказавшие способность иАПФ влиять на прогноз жизни больных после перенесенного инфаркта миокарда

Характеристика	SAVE (n=2231) [4]	AIRE (n=6090) [5]	TRACE (n=1749) [6]
Препарат	Каптоприл	Рамиприл	Трандолаприл
Максимальная доза	50 мг × 3 р./д.	5 мг × 2 р./д.	4 мг в день
Время после ОИМ	3–16 дней	3–10 дней	<7 дней
Больные	ФВ<40%, без СН	Клиника СН (IV класс)	ФВ<35%
Длительность наблюдения	42 мес.	15 мес.	2,0–4,1 года
Первичная конечная точка	Общая смертность	Общая смертность	Общая смертность
Основные результаты	Снижение на 19%; p=0,014	Снижение на 27%; ОР=0,73; p=0,002	Снижение на 22%, ОР=0,78; p=0,001

ФВ – фракция выброса; СН – сердечная недостаточность; ОР – относительный риск.

Таблица 2. Основные крупные контролируемые исследования по прямому сравнению иАПФ и АРА

Исследование	Препараты	Больные	Срок наблюдения	Первичная конечная точка	Результат сравнения по влиянию на первичную конечную точку
ELITE-2 (n=3152)	Каптоприл/ лозартан	ХСН	555 дней	Общая смертность	Нет различий
VALIANT (n=14 703)	Каптоприл/ валсартан	ОИМ+СН	24,7 мес.	Общая смертность	Нет различий
OPTIMAAL (n=5477)	Каптоприл/ лозартан	ОИМ+СН	2,7 лет	Общая смертность	Нет различий, тенденция к более высокой смертности при приеме лозартана
ONTARGET (n=25 260)	Рамиприл/ телмисартан	СС заболевания или СД	56 мес.	СС смерть + ИМ + МИ + госпитализации по поводу СН	Нет различий

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ОИМ – острый инфаркт миокарда; СН – сердечная недостаточность; СД – сахарный диабет; МИ – мозговой инсульт; СС – сердечно-сосудистый.

Таблица 3. Сравнение побочных эффектов АРА (валсартана) и VALUE [18] иАПФ (каптоприла) по данным исследования

Побочный эффект	Потребовавший снижения дозы		Потребовавший отмены препарата	
	Валсартан	Каптоприл	Валсартан	Каптоприл
Гипотония, %	15,1	18,2	1,4	0,8
Гиперкалиемия, %	1,3	0,9	0,1	0,1
Кашель, %	0,7	1,3	0,3	0,8
Ангионевротический отек, %	0,2	0,5	0,2	0,3
Любое побочное действие, %	29,4	28,4	5,8	7,7

них. У больных с хронической сердечной недостаточностью исследование ELITE II (3152 больных) не выявило никаких различий между каптоприлом и лозартаном во влиянии на общую смертность больных (которая в этом исследовании была первичной конечной точкой) [15]. Не оправдались надежды доказать преимущества АРА перед иАПФ и у больных, перенесших острый инфаркт миокарда: два крупных РКИ, проводившихся у больных, перенесших инфаркт миокарда, – OPTIMAAL (сравнивали каптоприл и лозартан) [16, 17] и VALIANT (сравнивали каптоприл и валсартан) [18], не продемонстрировали никаких преимуществ во влиянии на показатели смертности АРА перед иАПФ.

Наконец, в крупнейшем исследовании ONTARGET (более 25 000 больных) напрямую сравнивали телмисартан (АРА) и рамиприл (иАПФ) в способности предупреждать вероятность сердечно-сосудистых осложнений у больных высокого риска (практически таких же, каких включали в исследование HOPE). Вероятность возникновения первичной конечной точки (смерти от сердечно-сосудистого заболевания, развития нефатальных инфаркта миокарда или мозгового инсульта, госпитализации по поводу сердечной недостаточности) оказалась сопоставимой для рамиприла и телмисартана (16,46% и 16,66%, соответственно), что позволило с высокой степенью достоверности утверждать об отсутствии превосходства телмисартана над рамиприлом [19]. Результаты прямых сравнительных РКИ иАПФ и АРА представлены в табл. 2.

Достоинство упоминания и исследование TRANSCEND (хотя в нем не было прямого сравнения иАПФ и АРА), в которое включали больных с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (всего 5926 человек), не переносящих прием ингибиторов АПФ (рамиприла) и не вошедших по этой причине в исследование ONTARGET. Всем этим больным, получавшим современную медикаментозную терапию, добавляли либо телмисартан, либо плацебо. Наблюдение за больными продолжалось в среднем в течение 56 мес. Частота достижения первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, мозговой инсульт, госпитализация по поводу сердечной недостаточности) оказалась одинаковой в основной и контрольной группах, иными словами, по данным этого исследования телмисартан по своему эффекту вообще не отличался от плацебо [20].

#### Косвенные сравнения ингибиторов АПФ с антагонистами рецепторов ангиотензина

В ряде исследований была изучена эффективность АРА у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Назначение кандесартана в исследовании SHARM Alternative (проводилось у 2028 больных ХСН II–IV функционального класса с фракцией выброса менее 40%, плохо переносящих ингибиторы АПФ) достоверно уменьшило вероятность достижения первичной конечной точки – смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации [21]. Следует отметить, что в РКИ с иАПФ у таких же больных (см. выше) было доказано их влия-

ние на значительно более жесткую конечную точку – общую смертность. Поэтому данное исследование не дает нам права даже уравнять АРА с иАПФ у этой категории больных.

Весьма важным является вопрос о возможности использования иАПФ/АРА для вторичной профилактики мозгового инсульта. В исследовании MOSES было показано, что назначение эпросартана больным, перенесшим мозговой инсульт в течение последних двух лет, достоверно лучше предупреждает вероятность сердечно-сосудистых осложнений, чем назначение антагониста кальция нитрендипина [22]. Трудно сравнивать результаты исследований PROGRESS и MOSES из-за различий в протоколах и других особенностей их проведения, однако в целом надо отметить, что результаты исследования PROGRESS представляются более убедительными в отношении возможности вторичной профилактики инсульта хотя бы потому, что первичная конечная точка в этом исследовании (повторный инсульт) полностью отражала его цель, в исследовании же MOSES первичная конечная точка была комбинированной (цереброваскулярные и сердечно-сосудистые события), при этом эпросартан значимо не влиял на вероятность ишемического инсульта и срок наступления повторного цереброваскулярного события. Еще в одном исследовании – PROFESS назначали АРА телмисартан в максимально ранние сроки после перенесенного мозгового инсульта или ТИА, при этом не было выявлено никакого влияния этого препарата на веро-

ятность повторного мозгового инсульта [23].

**Антагонисты рецепторов ангиотензина в ситуациях, где ингибиторы АПФ ранее не изучались**

Безусловно, наиболее удачным для АРА в этой области стало исследование LIFE [24]. В нем было показано, что у больных АГ и четкими признаками гипертрофии левого желудочка терапия, основанная на лозартане, вызывала такое же снижение АД, как и терапия, основанная на атенололе, а также достоверно лучше предупреждала возникновение сердечно-сосудистых осложнений (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный мозговой инсульт).

В исследовании IDNT ирбесартан, назначаемый больным АГ и диабетической нефропатией имел преимущество перед амлодипином во влиянии на первичную конечную точку, включавшую удвоение уровня креатинина, развитие терминальной почечной недостаточности, смерть от любых причин [25]. В исследовании RENAAL было показано, что лозартан обладал существенными преимуществами перед плацебо в отношении снижения темпов прогрессирования сердечной недостаточности и возникновения сердечно-сосудистых осложнений, включая смертельные [26].

Эти три последних исследования (LIFE, IDNT, RENAAL) являются немногими удачными для АРА примерами, определившими приоритетность использования именно этой группы препаратов в конкретной клинической ситуации.

Попытки использовать АРА при сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (там, где иАПФ ранее фактически не изучались) не дали никаких результатов (исследования I-PRESERVE с ирбесартаном [27] и CHARM-Preserved с кандесартаном [28]). Справедливости ради отметим, что проведенное позже исследование PEP-CHF с иАПФ периндоприлом у такой же

категории больных также не выявило его положительного влияния на исходы заболевания [29].

Из относительно недавних исследований можно упомянуть исследование SCAST, где назначение кандесартана в острой стадии мозгового инсульта не привело к улучшению прогноза жизни больных: частота достижения «комбинированной сосудистой конечной точки» (смерть, инфаркт миокарда или инсульт в течение 6 мес. наблюдения) не отличалась в двух группах (кандесартана и плацебо), имелась даже недостоверная тенденция к большей частоте сердечно-сосудистых событий в группе кандесартана [30]. В исследовании ROADMAP (4447 больных АГ и сахарным диабетом) олмесартан достоверно задерживал развитие микроальбуминурии (первичная конечная точка), но парадоксально увеличивал смертность от ИБС [31]. В исследовании NAVIGATOR валсартан не влиял на частоту сердечно-сосудистых осложнений у больных с высоким сердечно-сосудистым риском и нарушенной толерантностью к глюкозе, при этом, правда, этот препарат достоверно предотвращал развитие новых случаев сахарного диабета [32].

Таким образом, резюмируя в целом полученные результаты отдельных РКИ с АРА, можно заключить, что эти препараты (за несколькими исключениями), как правило, не оправдывали возлагавшихся на них надежд, в лучшем случае, демонстрировали равенство с иАПФ, но чаще проигрывали им (либо в прямых, либо в косвенных сравнениях). До сих пор не известно ни одного исследования, где бы АРА доказали свое преимущество перед иАПФ.

**Сравнение ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина по данным мета-анализов**

Огромное количество РКИ, проведенное с иАПФ и с АРА, а также существующая с достаточно давних времен неоднозначность суждений о первенстве между

этим двумя классами препаратов регулярно инициировали попытки обобщить результаты таких исследований, воспользовавшись методом мета-анализа. Хотя, как было сказано выше, данные отдельных РКИ, проанализированные с жестких позиций доказательной медицины, и без мета-анализов позволяют прийти к довольно определенному выводу: АРА несколько уступают иАПФ в большинстве клинических ситуаций.

Из многочисленных мета-анализов, позволяющих сравнить эффективность иАПФ и АРА, отметим лишь два самых последних, позволяющих, с нашей точки зрения, подвести черту под долгой дискуссией о первенстве этих двух групп препаратов. Это – мета-анализ, включивший 20 РКИ у больных с АГ (71 401 пациент получали иАПФ или АРА, а 87 597 – препарат сравнения или плацебо) [33], и показавший, что назначение иАПФ достоверно снижало общую смертность больных [относительный риск (ОР)=0,90; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,84–0,97], а назначение АРА не влияло на нее (ОР=0,99; 95% ДИ 0,94–1,04).

И, наконец, последний мета-анализ, позволяющий сравнить эффективность иАПФ и АРА, выполненный в 2013 г. Savarese G. et al., с целью сравнения эффективности иАПФ и АРА у больных без сердечной недостаточности, но имеющих высокий риск сердечно-сосудистых осложнений [34]. В мета-анализ включались только те исследования, в которых эффект иАПФ или АРА сравнивался с плацебо (всего 26 РКИ). Прямое сравнение этих двух классов препаратов между собой не проводилось. Общее количество включенных больных составило 108 212. Мета-анализ подтвердил, что АРА, безусловно, являются эффективными препаратами, снижающими риск сердечно-сосудистой смерти (не влияя при этом в отличие от иАПФ на общую смертность), инфаркта миокарда и инсульта. ИАПФ продемонстрировали более выраженное и многообразное действие, снижая также

вероятность развития сердечной недостаточности и новых случаев сахарного диабета. Вывод, сделанный авторами, был конкретен: АРА, безусловно, эффективные препараты, но по большинству показателей, отражающих влияние на долгосрочные исходы заболевания, уступают иАПФ. Поэтому АРА отводится четко определенная роль: их следует назначать тогда, когда иАПФ плохо переносятся или не могут быть назначены по каким-либо причинам.

### Безопасность и переносимость

Начиная с первых РКИ, сравнивавших иАПФ и АРА, отмечали несколько лучшую переносимость последних. В первую очередь это касалось частоты такого побочного эффекта, как кашель. Например, по данным исследования ELITE II (сравнение лозартана и каптоприла), частота побочных эффектов, по причине которых пациенты прекра-

тили участие в исследовании, была значимо ниже в группе лозартана по сравнению с группой каптоприла (9,7% против 14,7%,  $p < 0,001$ ), в том числе кашля (0,3% против 2,7%) [15]. При этом напомним, что по влиянию на первичную конечную точку лозартан не имел преимуществ перед каптоприлом [15].

Схожая ситуация наблюдалась и в исследовании VALIANT (сравнение валсартана и каптоприла), где при несколько лучшей переносимости лечения валсартаном по сравнению с каптоприлом (табл. 3), АРА не продемонстрировал никаких преимуществ во влиянии на показатели смертности [18].

### Заключение

Дискуссии о том, какие препараты лучше – иАПФ или АРА, продолжаются до сих пор. Мы попытались продемонстрировать с позиций доказательной медицины, что с самого начала изучения АРА стало очевидным, что они немного

«не дотягивали» до уровня иАПФ и уже давно многие клинические рекомендации, по крайней мере, у определенных категорий больных (в первую очередь, с ХСН и перенесенным инфарктом миокарда) отмечают: место АРА там, где невозможно назначить иАПФ. Последние мета-анализы существенно расширили круг больных, где назначение иАПФ является приоритетным. Остается ждать, когда эти, достаточно очевидные для специалистов по доказательной медицине выводы, отразятся на реальной клинической практике. Хотелось бы надеяться, чтобы этот период не затянулся, так как речь идет о влиянии на прогноз жизни больных.

**Конфликт интересов.** Марцевич С.Ю. является лектором и проводит исследовательскую работу для компаний Bayer, Boehringer Ingelheim, Доктор Рэддис, Pfizer, Промед ЦС Прага, Эгис, MSD, Genzyme, Servier, Novartis. ■

### Список литературы

1. Ayman D. An evaluation of therapeutic results in essential hypertension. JAMA. – 1930; 95: 246–9.
2. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study N Engl J. Med. – 1987; 316: 1429–35.
3. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J. Med. – 1991; 325: 292–302.
4. Pfeffer M.A., Braunwald E., Moye L.A. et al., for the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction and myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. N Engl J. Med. – 1992; 327: 669–77.
5. Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Investigators. Effects of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Lancet. – 1993; 342: 821–8.
6. Kober L., Torp-Pedersen C., Carlsen J.E. et al, for the Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J. Med. – 1995; 333: 1670–76.
7. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J. Med. – 2000; 342: 145–53.
8. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet. – 2000; 355: 253–9.
9. Fox K.M. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet. – 2003; 362: 782–8.
10. Pitt B., O'Neill B., Feldman R. et al. The QUinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. Am J. Cardiol. – 2001; 87: 1058–63.
11. Braunwald E., Domanski M.J., Fowler S.E. et al. Angiotensin converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. PEACE Trial Investigators. N Engl J. Med. – 2004; 351: 2058–2068.
12. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindoprilbased bloodpressurelowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet. – 2001; 358: 103–111.
13. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular

- and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* – 2007; 370: 829–40.
14. Pitt B., Segal R., Martinez F.A. et al on behalf of the ELITE Study Investigators. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure. *Lancet.* – 1997; 349: 747–752.
  15. Pitt B., Poole-Wilson P., Segal R. et al on behalf of the ELITE II Study Investigators. Effects of losartan versus captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: rationale, design, and baseline characteristics of patients in the losartan heart failure survival study ELITE II. *J. Card Fail.* – 1999; 5: 146–54.
  16. Dickstein K., Kjekshus J. for the OPTIMAAL Study Group. Comparison of the effects of losartan and captopril on mortality in patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL trial design – Optimal Therapy in Myocardial Infarction with the Angiotensin II Antagonist Losartan. *Am J. Cardiol.* – 1999; 83: 477–81.
  17. Dickstein K., Kjekshus J. and the OPTIMAAL Steering Committee for the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet.* – 2002; 360: 752–60.
  18. Pfeffer M.A., McMurray J.J., Velazquez E.J. et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J. Med.* – 2003; 349: 1893–906.
  19. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J. Med.* – 2008; 358: 1547–59.
  20. Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators, Yusuf S., Teo K. et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet.* –2008; 372: 1174–83.
  21. Granger C., McMurray J., Yusuf S. et al., for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet.* – 2003; 362: 772–6.
  22. Schrader J., Luders S., Kulschewski A. et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke.* –2005; 36: 1218–26.
  23. Yusuf S., Diener H.C., Sacco R.L. et al., for the PROfESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J. Med.* – 2008; 359: 1225–1237.
  24. Lindholm L.H., Ibsen H., Dahlof B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* – 2002; 359: 1004–10.
  25. Lewis E., Hunsicker L., Clarke W. et al., For the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J. Med.* – 2001; 345: 851–60.
  26. Brenner B.M., Cooper M.E., De Zeeuw D. et al., for the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy *N Eng J. Med.* – 2001; 345: 861–9.
  27. Massie B., Carson P., McMurray J. Irbesartan in patients with heart failure and preserves ejection fraction. *N Engl J. Med.* – 2008; 359: 2456–67.
  28. Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* – 2003; 362: 7777–81.
  29. Cleland J.G., Tendera M., Adamus J. et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J.* – 2006; 27: 2338–45.
  30. Sandset E.C., Bath P.M., Boysen G. et al., the SCAST Study Group. The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet.* – 2011; 377: 741–50.
  31. Haller H., Viberti G.C., Mimran A. et al. Preventing microalbuminuria in patients with diabetes: rationale and design of the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study *J. Hypertens.* – 2006; 24: 403–8.
  32. NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J. Med.* – 2010; 362: 1477–90.
  33. Van Vark L., Bertrand M., Akkerhuis M., et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 988 patients. *Eur Hear J.* – 2012; 33: 2088–97.
  34. Savarese G., Costanzo P., Cleland J. et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J. Am Coll Cardiol.* – 2013; 61: 131–42.

Впервые опубликовано в журнале «Рациональная фармакотерапия в кардиологии», №9 (4), 2013 г., стр. 427–432.



# Особенности антикоагулянтной терапии у пациентов с хронической болезнью почек и фибрилляцией предсердий



Ж.Д. Кобалава, А.А. Шаваров  
Федеральное государственное автономное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН), г. Москва

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снижается с возрастом после 50 лет. Число пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и хронической болезнью почек (ХБП) ежегодно увеличивается. Риск развития ишемического инсульта и тромбозмболических осложнений, как и риск кровотечений, значительно выше у пациентов с ФП при наличии у них сопутствующей дисфункции почек. Результаты четырех рандомизированных клинических исследований (РКИ) продемонстрировали преимущества новых прямых пероральных антикоагулянтов (ППОАК) по сравнению с варфарином, однако эти РКИ имели серьезные ограничения, обусловленные включением относительно низкой доли пациентов с выраженной ХБП. Исследование ROCKET-AF отличалось от других РКИ (RE-LY, ARISTOTLE) более высокими рисками у пациентов с ФП, оцененными по шкалам CHADS<sub>2</sub> и HAS-BLED. Международное нормализованное отношение, находящееся вне терапевтического окна, ассоциировано с ухудшением функции почек у лиц с ФП, принимающих варфарин. У пациентов с клинически значимой дисфункцией почек необходимо уменьшение дозы ППОАК, так как все ППОАК в определенной мере выводятся почками. Пренебрежение рекомендациями в уменьшении дозы ППОАК у пациентов со сниженной функцией почек может привести к повышению риска кровотечений, и, наоборот, некорректное снижение дозы без четких показаний может снизить эффективность ППОАК в профилактике инсульта. В данной статье обсуждаются фармакологические характеристики ППОАК в зависимости от степени нарушения функции почек, важные нюансы при выборе антикоагулянтной терапии ППОАК у пациентов с сосуществующими ФП и ХБП.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, антикоагулянты, ривароксабан, ухудшение функции почек.

Z.D. Kobalava, A.A. Shavarov, RUDN University, Moscow

## Specific features of anticoagulation treatment in patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation

Glomerular filtration rate (GFR) declines with normal aging beyond 50 years. The number of persons with atrial fibrillation (AF) and chronic kidney disease (CKD) is increasing annually. The risk of ischemic stroke or systemic thromboembolism as well as the risk of bleeding events in patients with AF and coexisting renal dysfunction is significantly higher than in those with normal kidney function. Four randomized controlled trials demonstrated advantages of novel direct oral anticoagulants (DOACs) over warfarin, but these studies had significant limitations, including relatively few patients with advanced CKD. ROCKET-AF differed from other trials (RE-LY, ARISTOTLE) by higher stroke and bleeding risk profile of included patients with AF as assessed by CHADS<sub>2</sub> and HAS-BLED scores. International normalized ratio beyond therapeutic window is associated with worsening renal function in warfarin-treated patients. Dose reduction of DOACs is needed in patients with clinically significant renal dysfunction because all of them are to some extent excreted by the kidneys. Failure to follow the recommendation to reduce the dose in patients with renal impairment increases the risk of bleeding, on the other hand incorrect dose reduction without clear indication may lower effectiveness of stroke prevention. In this review article we discuss pharmacological properties of DOACs depending on the degree of renal impairment, important nuances to be considered while choosing anticoagulant therapy with a DOAC in a patient with coexisting AF and CKD.

**Keywords:** atrial fibrillation, anticoagulants, rivaroxaban, deteriorating renal function.

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) и хронической болезни почек (ХБП) увеличивается с возрастом [1, 2]. У ¼ пациентов с ХБП имеется ФП [3], и сочетание этих двух заболеваний неуклонно растет, что частично объясняется старением населения и повышением выживаемости таких больных. ФП является ведущей причиной ишемических инсультов, вероятность которых определяется сочетанием факторов риска, учитываемых в шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc [4]. ХБП повышает риск развития инсульта у пациентов без ФП [5, 6]. Так, согласно базе данных US Renal Data System (USRDS), у лиц со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин. и пациентов с терминальной стадией ХБП риск развития инсульта увеличен в 3,7 и 5,8 раза соответственно [5].

Для профилактики инсульта и тромбэмболических осложнений (ТЭО) большинству пациентов с неклапанной ФП рекомендована постоянная антикоагулянтная терапия [7]. Вместе с тем, результаты некоторых исследований показали, что варфарин может увеличивать риск развития мозгового инсульта у пациентов, получающих диализную терапию [8–10]. Кроме того, у пациентов с ФП и ХБП терапия варфарином ассоциирована с повышенным риском кровотечений [11]. У некоторых пациентов вследствие чрезмерной гипокоагуляции, обусловленной приемом варфарина, ускорено прогрессирование ХБП и развиваются эпизоды острого повреждения почек (ОПП), получившие название варфарин-ассоциированной нефропатии (ВАН) [12, 13].

По сравнению с варфарином прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК) продемонстрировали как минимум сопоставимую эффективность при меньшей частоте внутричерепных кровотечений в ключевых рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [14–17]. Все ППОАК в определенной мере выводятся почками (80% для дабигатрана, 50% для эдоксабана, 35% для ривароксабана

и 27% для апиксабана), поэтому при клинически значимой дисфункции почек у пациентов с ФП рекомендовано применение этих антикоагулянтов в сниженных дозах [18]. Недооценка необходимости уменьшения дозы ППОАК у пациентов со сниженной СКФ может привести к увеличению риска кровотечений, тогда как некорректное уменьшение дозировки без показаний может повысить риск развития инсульта.

В данной статье мы уделили внимание влиянию ППОАК на функцию почек и некоторым нюансам при выборе антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП в зависимости от уровня СКФ.

### Эпидемиология ФП и ХБП

По данным Global Burden of Disease, ФП выявляется более чем у 32 млн. пациентов, при этом ежегодно регистрируется около 5 млн. новых случаев ФП [19]. Распространенность ФП, скорректированная по возрасту, увеличилась у мужчин до 26,7, а у женщин до 13,2 случаев на 100 000 человеко-лет. Более половины установленных случаев ФП приходится на экономически развитые страны [19, 20]. Распространенность ФП имеет четкую взаимосвязь с возрастом. В Роттердамском проспективном исследовании (n=6808, средний возраст 69 лет) распространенность ФП составила 5,5%, увеличиваясь с 0,7% в возрастной группе 55–59 лет до 17,8% у лиц старше 85 лет [21]. Общий коэффициент заболеваемости ФП был 9,9/1000 человеко-лет, а при разделении на возрастные группы составил 1,1/1000 для 55–59 лет, 20,7/1000 для 80–84 лет и 18,2/1000 для пациентов ≥85 лет. Пожизненный риск возникновения ФП в возрасте 55 лет равнялся 23,8% у мужчин и 22,2% у женщин.

Известно, что СКФ снижается пропорционально увеличению возраста [22]. Старение общей популяции населения, увеличение заболеваемости сахарным диабетом (СД) и периферическими болезнями артерий сопровождаются и повышением частоты развития ХБП,

однако данные о ее распространенности весьма вариабельны. По мнению экспертов, ХБП встречается чаще, чем СД, распространенность которого достигает 8,2% [23]. Статистика о пациентах, достигших терминальной стадии ХБП, более точная. По данным ежегодного отчета USRDS, распространенность терминальной стадии ХБП в 2015 г. составила 2128 случаев на 1 млн. населения, что выше на 2,8 и 58% по сравнению с 2014 г. и 2000 г. соответственно [3].

Результаты популяционных исследований свидетельствуют о повышении распространенности ФП пропорционально снижению функции почек [24–26]. В исследовании CRIC (n=3267, средний возраст 59 лет) ФП была выявлена в 18% случаев, а в подгруппе пациентов с СКФ <45 мл/мин. аритмия встречалась чаще, чем в группе с СКФ ≥45 мл/мин. (20,4% против 16,0%; p<0,001) [25]. В крупном исследовании Y. Iguchi и соавт. (n=41 417; средний возраст 72 года) распространенность ФП достоверно отличалась в зависимости от верхних, средних или нижних терцилей СКФ (0,9, 1,2 и 2,8% соответственно; p<0,001) [26].

В исследовании REGARDS (n=26 917) распространенность ФП составила 1% у лиц без ХБП, 2,8% у пациентов с СКФ ≥60 мл/мин. и альбуминурией (ХБП I–II стадии), 2,7% – у пациентов с ХБП III стадии, 4,2% – при ХБП IV–V стадии. По сравнению с лицами без ХБП скорректированное по возрасту, полу и расе отношение шансов (ОШ) развития ФП у больных с ХБП I–II стадии достигало 2,67 (при 95% доверительном интервале – ДИ от 2,04 до 3,48), с ХБП III стадии – 1,68 (при 95% ДИ от 1,26 до 2,24), с ХБП IV–V стадии – 3,52 (при 95% ДИ от 1,73 до 7,15). Альбуминурия увеличивала ОШ развития ФП в подгруппах с ХБП I–II стадии и ХБП III стадии в 1,5 и 2,5 раза соответственно [24].

В исследовании ARIC (n=10 328) развитие ФП *de novo* в течение 10 лет отмечалось у 788 (7,6%) пациентов [27]. После коррекции по

возрасту, систолическому артериальному давлению, индексу массы тела, СД по сравнению с лицами без дисфункции почек относительный риск (ОР) развития ФП при ХБП II, III и IV стадий составил 1,29 (при 95% ДИ от 1,05 до 1,58), 1,70 (при 95% ДИ от 1,31 до 2,20) и 3,41 (при 95% ДИ от 2,18 до 5,32) соответственно [21]. Кроме того, выявлялось ассоциированное повышение частоты ФП с увеличением уровня альбуминурии, составившее 5,8, 14,6 и 26,6 случая на 1000 человеко-лет при отношении альбумин/креатинин в моче <30, 30–299 и >300 соответственно ( $p < 0,0001$ ).

Таким образом, распространенность и ФП, и ХБП увеличивается с возрастом, при этом частота развития ФП выше у больных с ХБП. Повышенный риск развития ФП ассоциирован со снижением СКФ и выраженностью альбуминурии.

### Риск развития инсульта и прогноз у пациентов с ФП и ХБП

ФП в 2 раза увеличивает риск смерти независимо от наличия других ее предикторов и является одной из ведущих причин мозговых инсультов и длительной нетрудоспособности пациентов [28, 29]. Развитие ФП у пациентов с ХБП, получающих диализную терапию, увеличивает риск развития инсульта и системных ТЭО [30–32], хотя не все авторы находят такую взаимосвязь [33]. В то же время ХБП значительно повышает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти [34].

В исследовании ATRIA ( $n=10\ 908$ , средний возраст 72 года) у пациентов с ФП протеинурия ассоциировалась с повышением риска ТЭО (относительный риск – ОР 1,54 при 95% ДИ от 1,29 до 1,85), а в сравнении с лицами с СКФ  $\geq 60$  мл/мин. у пациентов с СКФ <45 мл/мин. риск инсульта был выше на 39% (при 95% ДИ от 1,13 до 1,71) [35]. Y. Guo и соавт. продемонстрировали, что у лиц с ФП и СКФ <60 мл/мин. последующее ухудшение фильтрационной функции почек (УФФП) ассоции-

ровалось с увеличением риска тяжелых осложнений [36]. В группе с УФФП, определяемым как снижение СКФ  $\geq 25$  мл/мин., риск развития инсульта был выше более чем в 2 раза, чем в группе со стабильным функциональным состоянием почек в течение 6-месячного периода наблюдения [36].

Результаты исследования DOPPS выявили, что у пациентов с ФП, имевших терминальную стадию ХБП, отмечалось достоверное повышение риска развития инсульта или цереброваскулярных осложнений (ОР 1,28 при 95% ДИ от 1,01 до 1,62;  $p=0,048$ ) [37]. E. Vazquez и соавт. в течение 4 лет наблюдали за пациентами с терминальной стадией ХБП на гемодиализе ( $n=256$ ), у которых ФП исходно была у 31 больного, у 28 аритмия возникла в течение периода исследования. В целом ФП увеличивала риск развития инсульта в 9,8 раза, а риск смерти – в 1,7 раза [29]. В другом продольном клиническом исследовании ( $n=488$ ) ФП повышала смертность у пациентов, находящихся на длительном гемодиализе, на 21% [38].

Ряд авторов в своих работах показал, что СКФ может предопределять у пациентов после инсульта неблагоприятные клинические исходы, такие как усиление неврологического дефицита, плохое функциональное восстановление [39, 40].

По данным A. Go и соавт., по сравнению с СКФ >59 мл/мин. у пациентов с СКФ 45–59 мл/мин. в 1,2 раза выше скорректированный риск смерти и в 1,1 раза выше риск госпитализации, которые возрастают при СКФ <15 мл/мин. до 5,9 и 3,1 раза соответственно [34]. В исследовании REPOSI у пациентов с ФП более высокая СКФ ассоциировалась с более низким риском смерти как в стационаре (ОР 0,96 при 95% ДИ от 0,94 до 0,99;  $p=0,011$ ), так и в течение 3 мес. после выписки (ОР 0,97 при 95% ДИ от 0,94 до 1,00;  $p=0,038$ ) [41].

Анализ базы данных USRSD показал, что у пациентов с терминальной стадией ХБП ежегодная смер-

тность составляет 5% при наличии ФП и только 2% в ее отсутствие [5]. Трехлетняя смертность у пациентов с терминальной стадией ХБП, у которых имелась госпитализация по поводу ФП, также достоверно выше, чем в группе сравнения (53% против 45%) [42]. В одноцентровом продольном исследовании ( $n=149$ ) показатель смертности за 4-летний период наблюдения у больных с терминальной стадией ХБП и ФП был намного хуже, чем у лиц без аритмии: 81% против 29% [43].

У большинства пациентов с ФП варфарин эффективно снижает риск развития ишемического инсульта и ТЭО. Мета-анализ трех рандомизированных РКИ SPAF выявил взаимосвязь между ХБП и ТЭО у пациентов с ФП, не получавших варфарин. Через 2 года наблюдения частота развития инсульта и ТЭО была выше у больных с ХБП, чем без дисфункции почек (9,2% против 4,1%;  $p=0,004$ ) [44].

В Датском регистре из 154 229 пациентов с неклапанной ФП (средний возраст 74 года) нетерминальная стадия была обнаружена у 11 128 (7,2%) больных, а у 1728 (1,1%) – терминальная стадия ХБП, по поводу которой они получали гемодиализ, перитонеальный диализ или была выполнена трансплантация почек [45]. У пациентов с ФП и терминальной стадией ХБП с оценкой по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc  $\geq 2$  балла варфарин достоверно снижал риск смерти от всех причин (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,72 до 0,99). У пациентов с нетерминальной стадией ХБП и оценкой по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc  $\geq 2$  балла варфарин снижал относительный риск комбинированной конечной точки, включавшей фатальный инсульт и фатальное кровотечение, на 29% (при 95% ДИ от 0,57 до 0,88), риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений – на 20% (при 95% ДИ от 0,74 до 0,88), а риск смерти от всех причин – на 36% (при 95% ДИ от 0,60 до 0,69) [45].

Однако некоторые авторы на основании результатов своих работ сделали вывод, что варфарин может быть потенциально опас-

ным у пациентов с терминальной стадией ХБП [46, 47]. В крупных наблюдательных исследованиях у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе, применение варфарина увеличивало более чем в 2 раза риск развития ишемического инсульта по сравнению с лицами, не получавшими антагонист витамина К (АВК).

В последние годы активно обсуждается проблема ВАН, которая определяется как увеличение уровня креатинина  $>26,5$  мкмоль/л, выявляющееся в пределах недели после повышения международного нормализованного отношения (МНО)  $>3$  без очевидных признаков кровотечения [12]. Считается, что механизм развития ВАН обусловлен избыточной гипокоагуляцией (МНО 6–9), при которой у больных развивается патологическое истончение или утолщение базальной мембраны клубочков, что в обоих случаях может приводить к спонтанной массивной гематурии [48].

В исследовании S. Brodsky и соавт. [12], включавшем 4006 пациентов, которые принимали варфарин, ВАН была диагностирована у 33% пациентов с ХБП и у 16,5% больных без ХБП. Факторами риска развития ВАН являлись возраст, предшествующая ХБП, артериальная гипертензия, СД, диабетическая нефропатия и хроническая сердечная недостаточность. Больные с ВАН чаще принимали ацетилсалициловую кислоту (35% против 28%;  $p=0,001$ ). Пятилетняя выживаемость была достоверно ниже у пациентов с ВАН, чем у лиц без данного осложнения (58% против 73%;  $p<0,001$ ). Наивысший риск смерти наблюдался в течение первых недель после повышения МНО  $>3$  (ОР в 1-ю неделю 3,65 при 95% ДИ от 2,81 до 4,75), после чего риск прогрессивно снижался, утрачивая статистическую значимость через 6 мес. [12].

В экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что терапия варфарином способствует кальцификации артерий посредством инактивации

матричного протеина Gla, что потенциально увеличивает риск развития некардиоэмболических инсультов [49].

Таким образом, у пациентов с ФП риск развития инсульта и ТЭО увеличивается не только при терминальной стадии ХБП, но и при умеренной дисфункции почек. Кроме того, даже УФФП у пациентов с ФП и сниженной СКФ ассоциируется с увеличением частоты развития инсультов. ВАН является нередким осложнением, обусловленным избыточной гипокоагуляцией на фоне приема АВК, особенно у лиц с сопутствующей ХБП. Присоединяясь друг к другу, и ФП, и ХБП увеличивают смертность пациентов.

#### Риск кровотечений и прогноз у пациентов с ФП и ХБП

Результаты Роттердамского исследования [50] и исследования CIRCS [51] продемонстрировали, что снижение СКФ  $<60$  мл/мин. связано с повышением риска развития геморрагического инсульта у мужчин немногим более чем в 4 раза, а у женщин – более чем в 7 раз. По данным H. Wasse и соавт., частота кровотечений у больных с терминальной стадией ХБП составляет 23 случая на 1000 пациентов в год [52].

В исследовании с применением визуализирующих методик ( $n=770$ , средний возраст 71 год) было установлено, что при остром ишемическом инсульте геморрагическая трансформация происходит чаще у пациентов с ФП, чем без аритмии (51,9% против 16,7%;  $p=0,001$ ) [41]. При этом частота геморрагической трансформации возрастала пропорционально выраженности дисфункции почек: 12% при СКФ  $\geq 60$  мл/мин., 21% при СКФ 30–59 мл/мин. и 25% при СКФ  $<30$  мл/мин. ( $p=0,002$ ). В работе V. Ovbiagele и соавт. у пациентов с острым ишемическим инсультом ( $n=197$ , средний возраст 59 лет) ХБП ассоциировалась с повышенным риском развития микро кровоизлияний в головной мозг

по данным магнитно-резонансной томографии (ОР 2,7 при 95% ДИ от 1,10 до 6,59) [53].

Тяжесть и частота рецидивов желудочно-кишечных кровотечений также связаны со снижением функции почек [54, 55]. В исследовании P. Sood и соавт. из 398 213 госпитализированных пациентов ХБП диагностировалась у 50 968, из которых в 29% случаев ХБП расценивалась как терминальная [55]. По сравнению с пациентами без кровотечений больные с желудочно-кишечными кровотечениями чаще имели ФП или трепетание предсердий (10% против 16%), артериальную гипертензию (44% против 55%), СД (21% против 25%), тромбоцитопатию (2,3% против 4,8%) и дефекты коагуляции (1% против 4,8%;  $p<0,001$  для всех случаев). Ассоциированный риск развития нетерминальной и терминальной стадии ХБП с кровотечениями из верхних отделов желудочно-кишечного тракта составил 1,47 (при 95% ДИ от 1,21 до 1,78) и 3,02 (при 95% ДИ от 2,23 до 4,10) соответственно [55].

E. Vazquez и соавт. одними из первых установили связь между терапией варфарином и кровотечениями у пациентов с терминальной стадией ХБП ( $n=29$ ) [38]. Они показали, что ежегодная частота кровотечений у пациентов, не принимающих пероральные антикоагулянты, составила 11%, у пациентов, получающих дезагреганты, – 16%, а у больных, получающих АВК, – 26%. Большие кровотечения, главным образом желудочно-кишечные, были зафиксированы у 10 из 13 пациентов, получавших варфарин, однако ни одно из них не было фатальным. Авторы работы отмечают, что МНО у этих пациентов превышало рамки терапевтического диапазона.

N. Limdi и соавт. показали, что время нахождения МНО в пределах терапевтического диапазона 2–3 было наименьшим у пациентов с тяжелой ХБП ( $n=578$ ), что увеличивало риск гипокоагуляции (МНО  $>4$ ;  $p=0,052$ ) [56]. Доли пациентов с целевым значением

МНО при СКФ  $\geq 60$ ; СКФ 30–50 и СКФ  $< 30$  мл/мин. были 49,7, 45,7 и 45,6% соответственно ( $p=0,049$ ). Пациенты с тяжелой ХБП имели в 2,4 раза (при 95% ДИ от 1,1 до 5,3) выше риск больших кровотечений, чем лица с ХБП умеренной и легкой стадий.

Таким образом, прогрессия ХБП до терминальной стадии неизбежно сопровождается повышением риска кровотечений, геморрагического инсульта, геморрагической трансформации ишемического инсульта и смерти у пациентов с ФП. У пациентов с ХБП терапия варфарином, направленная на уменьшение риска развития инсульта, одновременно увеличивает риск кровотечений, основным источником которых является желудочно-кишечный тракт.

#### Фармакокинетика ППОАК в зависимости от функционального состояния почек

В исследовании II фазы D. Kubitza и соавт. оценивалось влияние функции почек на фармакокинетику, фармакодинамику и безопасность прямого ингибитора Ха фактора ривароксабана в однократной дозе 10 мг/сут.<sup>1</sup> В соответствии с клиренсом креатинина (КлКр) 32 пациента были разделены на 4 равных и сопоставимых по полу и возрасту (в среднем 52 года) группы: контрольная (КлКр  $> 80$  мл/мин.), с легким (50–79 мл/мин.), умеренным (30–49 мл/мин.) и выраженным снижением ( $< 30$  мл/мин.) КлКр [57]. Снижение КлКр у пациентов с дисфункцией почек было связано со снижением почечного клиренса ривароксабана ( $r=0,83$ ;  $p<0,001$ ). Экскреция ривароксабана в неизменном виде с мочой составила 29% дозы в группе контроля, а в группах со сниженным КлКр – 20, 13 и 10% соответственно. Снижение почечного клиренса характеризовалось повышением концентрации ривароксабана в плазме крови, что сопровождалось по сравнению с группой

контроля увеличением площади под кривой концентрация – время (AUC) в группах с легкой, умеренной и тяжелой дисфункцией почек на 44, 52 и 64% соответственно. При этом дисфункция почек в меньшей степени влияла на максимальную плазменную концентрацию ( $C_{max}$ ) ривароксабана, увеличивая ее только до 28% по сравнению с группой контроля. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) ривароксабана слегка удлинялся у больных с умеренной и выраженной ХБП по сравнению с лицами контрольной группы (9,5 и 9,0 ч. против 8,3 ч. соответственно). Не было зафиксировано ни одного кровотечения.

Таким образом, повышение концентрации ривароксабана в плазме происходило скорее вследствие снижения его клиренса, а не повышения абсорбции, что подтверждается меньшим приростом  $C_{max}$  препарата. Существенно и то, что  $T_{1/2}$  ривароксабана незначительно увеличивается у больных при ухудшении функции почек.

Апиксабан имеет схожие с ривароксабаном фармакокинетические свойства [58], тогда как AUC на фоне приема дабигатрана – прямого ингибитора тромбина – увеличивается при легкой, умеренной и выраженной ХБП на 50, 220 и 530% соответственно, а его средний  $T_{1/2}$  удлиняется с 13,8 ч. у здоровых лиц до 16,6, 18,7 и 27,5 ч. пропорционально степени снижения функции почек [59]. Таким образом, у ингибиторов Ха фактора в отличие от дабигатрана менее выражено увеличение концентрации препарата в крови при ухудшении функции почек.

В работе W. Muesck и соавт. [60] анализировались данные по фармакокинетики, фармакодинамике и безопасности ривароксабана, назначавшегося в разных дозовых режимах больным по поводу острого венозного тромбоза, включенным в два РКИ – ODIXa-DVT и EINSTEIN DVT. Среди них была выделена группа пациентов ( $n=1000$ , средний возраст 71 год, средний КлКр 59 мл/мин.) с сопутствующим

диагнозом ФП. Так как пациенты с ФП в среднем были на 10 лет старше, а КлКр у них был на 29 мл/мин. ниже, чем у лиц с венозными тромбозами без данной аритмии, для прогнозирования концентрации ривароксабана использовалось моделирование с модификацией демографических параметров, которые привели в соответствие с характеристиками типичной популяции пациентов с ФП. Умеренная дисфункция почек (КлКр 30–49 мл/мин.) и в меньшей степени возраст ( $\geq 75$  лет) были связаны с небольшим повышением концентрации ривароксабана вследствие снижения почечного клиренса и удлинения  $T_{1/2}$  препарата. Было продемонстрировано, что однократный прием ривароксабана в дозе 15 мг/сут. у пациентов с ФП и КлКр 30–49 мл/мин. позволяет достичь таких же AUC и  $C_{max}$ , которые наблюдаются при использовании препарата в дозе 20 мг/сут. у больных с нормальной функцией почек. При этом коррекции дозы ривароксабана в зависимости от возраста пациента не требуется.

#### Результаты исследования ROCKET-AF

В РКИ ROCKET-AF продемонстрировано, что ривароксабан в фиксированной дозе 20 мг/сут. (или 15 мг/сут. при КлКр 30–49 мл/мин.) у пациентов с ФП был не менее эффективен для профилактики инсульта и ТЭО, чем терапия варфарином с достижением целевого уровня МНО, при сопоставимой частоте больших и клинически значимых небольших кровотечений [16]. По сравнению с варфарином на фоне приема ривароксабана был достоверно ниже риск внутримозговых (ОР 0,67 при 95% ДИ от 0,43 до 0,93;  $p=0,02$ ) и фатальных (ОР 0,50 при 95% ДИ от 0,31 до 0,79;  $p=0,003$ ) кровотечений. Большие кровотечения желудочно-кишечной локализации отмечались чаще в группе ривароксабана, чем варфарина (2,0 против 1,24/100 пациенто-лет,  $p<0,0001$ ) [61]. Однако в проспективном наблюдательном исследова-

<sup>1</sup> Эффективность дозы 10 мг оценивали у 32 пациентов с нормальной или сниженной функцией почек вне показаний к антикоагулянтной терапии.

Таблица 1. Особенности дизайна крупных рандомизированных исследований

Характеристика пациентов	ROCKET-AF (n=14 264)	RE-LY (n=18 113)	ARISTOTLE (n=18 201)
С индексом CHADS <sub>2</sub> ≥3	91%	45%	45%
С индексом CHADS <sub>2</sub> =2	9%	36%	38%
С индексом HAS-BLED ≥3	63%	10%	23%
С умеренным нарушением функции почек	20,7%	20%	15%
Лица, у которых изучалась сниженная доза	n=1474, ривароксабан 15 мг 1 раз в сутки	n=6015, дабигатран 110 мг 2 раза в сутки	n=428, апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки
С дисфункцией почек, получавшие сниженную дозу ППОАК	n=1474 (20,7%)	n=1196 (9,9%)	n=149 (1,6%)

ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты.

нии XANTUS (11 121 пациент с ФП из 47 стран, средний возраст 71 год, средний индекс CHADS<sub>2</sub>=2) частота больших желудочно-кишечных кровотечений была значительно ниже, чем в РКИ ROCKET-AF, и составила 0,7 на 100 пациенто-лет [62].

В работе К. Fox и соавт. среди пациентов, включенных в РКИ ROCKET-AF, была выделена группа с КлКр 30–49 мл/мин. (n=2950; 21%; средний возраст 79 лет), в которой назначался ривароксабан [63]. По сравнению с пациентами с ФП и КлКр ≥50 мл/мин. (средний возраст 73 года) больные с КлКр 30–49 мл/мин. были старше и отличались более высокой частотой всех исходов в конце периода наблюдения вне зависимости от выбора антикоагулянта. Достоверных различий по частоте наступления первичной конечной точки (ишемический инсульт или ТЭО) при сравнении эффективности ривароксабана и варфарина в группе с КлКр 30–49 мл/мин. (ОР 0,84 при 95% ДИ от 0,57 до 1,23) и в группе КлКр ≥50 мл/мин. (ОР 0,78 при 95% ДИ от 0,63 до 0,98) не получено. Кроме того, была сопоставима частота комбинированной точки безопасности (большие и небольшие клинически значимые кровотечения) при терапии ривароксабаном или варфарином между группами с КлКр 30–49 (ОР 0,98 при 95% ДИ от 0,84 до 1,14) и КлКр ≥50 мл/мин. (ОР 1,04 при 95% ДИ от 0,96 до 1,13). Тем не менее у больных с умеренной ХБП в подгруппе ривароксабана в дозе 15 мг/сут. относительный риск фатальных

кровотечений был достоверно ниже на 61%, чем в подгруппе варфарина (при 95% ДИ от 0,15 до 0,99), как и в группе пациентов с КлКр ≥50 мл/мин., в которой на терапии ривароксабаном в дозе 20 мг/сут. риск фатальных кровотечений был на 45% меньше в сравнении с варфарином (при 95% ДИ от 0,32 до 0,93).

#### Особенности дизайна исследований и изучения сниженных доз новых антикоагулянтов у пациентов с ФП

Дизайн РКИ ROCKET-AF был разработан с целью наиболее полно отражения реалий повседневной клинической практики, в которой у пациентов с ФП часто встречаются сочетанные заболевания [16]. В исследование ривароксабана ROCKET-AF было включено наибольшее число пожилых пациентов с сочетанной патологией и высоким риском развития инсульта и кровотечений по сравнению с исследованиями других ППОАК [14, 15, 17] (табл. 1).

Несмотря на сопоставимые в РКИ ROCKET-AF и RE-LY пропорции пациентов с умеренной ХБП при ФП, доля лиц с дисфункцией почек, получавших сниженные дозы изучаемого ППОАК, была в 2 раза выше в группе ривароксабана, чем дабигатрана, а в исследовании ARISTOTLE процент таких больных, принимавших апиксабан, был мизерным. Помимо прочего, исследования RE-LY и ARISTOTLE были сфокусированы на пациен-

тах с ФП умеренного и низкого риска развития инсульта и ТЭО со средней оценкой по шкале CHADS<sub>2</sub> <3 балла, в то время как больные в РКИ ROCKET-AF относились к категории высокого риска со средней оценкой по шкале CHADS<sub>2</sub> 3,7 балла. Подобное можно отнести и к риску кровотечений, который был высоким у 2/3 пациентов в РКИ ROCKET-AF, тогда как в исследовании ARISTOTLE доля таких больных составила 1/4, а в RE-LY и того меньше. Поэтому прямое сравнение результатов этих РКИ некорректно, так как в исследованиях различались популяции пациентов с ФП.

Принимая во внимание данные отечественного амбулаторно-поликлинического РЕгистра КардиоВаскулярных Заболеваний (РЕКВАЗА), в котором из 530 пациентов с ФП у 249 (47%) диагностировалась хроническая патология почек [64], назначение сниженных доз ППОАК может являться особенно актуальным среди российской популяции больных с ФП. Следует отметить, что доля пациентов с низким риском развития инсульта и ТЭО в исследовании РЕКВАЗА составила лишь 0,4%, что сближает это показатель с таковым в РКИ ROCKET-AF.

#### Ухудшение фильтрационной функции почек у пациентов с ФП

С увеличением возраста функция почек снижается [22]. Несмотря на все большее применение ППОАК при ФП в клинической практике, остается неясным, от-

личаются ли исходы у больных с ухудшающейся со временем функцией почек, принимающих прямые ингибиторы Ха фактора или тромбина, по сравнению с варфарином.

С. Fordyce и соавт. выполнили ретроспективный анализ результатов РКИ ROCKET-AF, включавший данные 12 612 пациентов с ФП (средний возраст 73 года), у которых после рандомизации на фоне лечения ривароксабаном или варфарином определялся хотя бы однократно уровень креатинина в крови [65]. Ухудшение фильтрационной функции почек, критерием которого являлось снижение КлКр >20% в любой точке периода наблюдения, отмечалось у 3320 (26%) больных. Несмотря на то, что доли пациентов с УФФП в группах ривароксабана и варфарина были сопоставимы (26% против 27%), медиана снижения КлКр была достоверно ниже у лиц, получавших ривароксабан, а не варфарин (-3 [-11; 4] против -4 [-12; 3] мл/мин.;  $p<0,001$ ).

При сопоставимой частоте развития инсульта и ТЭО, инфаркта миокарда и кровотечений у пациентов с УФФП были в 1,5 раза выше, чем у лиц со стабильной ФФП, относительный риск сердечно-сосудистой смерти (при 95% ДИ от 1,05 до 2,06;  $p=0,026$ ) и риск смерти от всех причин (при 95% ДИ от 1,12 до 1,98;  $p=0,007$ ). Чем выше был процент снижения КлКр от визита скрининга, тем больше был риск развития инсульта или ТЭО у пациентов, получавших варфарин, и, напротив, у больных, получавших ривароксабан, частота развития этих осложнений была без значимых колебаний, несмотря на выраженность снижения КлКр.

По сравнению с варфарином ривароксабан снижал относительный риск развития инсульта и ТЭО на 50% (при 95% ДИ от 0,27 до 0,93) в подгруппе с УФФП, тогда как в подгруппе со стабильной фильтрационной функцией почек (СФФП) ривароксабан не имел преимуществ перед варфарином. Не было достоверных различий по частоте больших и меньших клинически

значимых кровотечений между пациентами, рандомизированными к приему ривароксабана и варфарина, как в подгруппе с УФФП, так и в подгруппе со СФФП. Однако в подгруппе с УФФП относительный риск снижения уровня гемоглобина  $\geq 20$  г/л был на 98% выше на фоне терапии ривароксабаном по сравнению с варфарином (95% ДИ 1,1–3,55), а в подгруппе со СФФП различий между сравниваемыми антикоагулянтами в этом показателе не было. Кроме того, среди лиц, принимавших ривароксабан, в подгруппе с УФФП частота желудочно-кишечных кровотечений была выше, чем в подгруппе со СФФП (3,21 против 1,28 случая на 100 пациенто-лет при сравнении ривароксабана с варфарином;  $p=0,02$ ).

Z. Hijazi и соавт. [66] в ретроспективном исследовании RE-LY ( $n=17\ 951$ ), оценивавшем частоту клинических исходов у пациентов с ФП, принимавших дабигатран или варфарин, также отметили более высокую частоту развития инсультов, ТЭО, кровотечений и летальных исходов по мере ухудшения ФФП. При этом эффективность терапии дабигатраном как в дозе 150 мг, так и в дозе 110 мг 2 раза в сутки не зависела от уровня КлКр [66]. M. Vohm и соавт. [67] в ретроспективном исследовании RE-LY показали, что снижение КлКр в течение 30-месячного периода наблюдения было более значимым на фоне терапии варфарином (-3,7 $\pm$ 0,2 мл/мин.), чем дабигатраном в дозе 110 мг (-2,6 $\pm$ 0,2 мл/мин.;  $p=0,0009$ ) и в дозе 150 мг (-2,5 $\pm$ 0,2 мл/мин.;  $p=0,0002$ ). Однако в этих подгрупповых анализах эффективность и безопасность дабигатрана не оценивались при снижении КлКр.

В ретроспективном исследовании ARISTOTLE ( $n=16\ 869$ ) УФФП наблюдалось в 14% случаев и было ассоциировано с более старшим возрастом, более высокой частотой сочетания сердечно-сосудистой коморбидности и предшествующей терапии варфарином [68]. По сравнению с лицами, имевшими СФФП, у пациентов с УФФП были выше

риск развития инсульта и ТЭО на 53% (при 95% ДИ от 1,17 до 2,01;  $p=0,003$ ), риск больших кровотечений – на 56% (при 95% ДИ от 1,27 до 1,93;  $p<0,001$ ), риск смерти от всех причин – на 131% (при 95% ДИ от 1,98 до 2,68;  $p<0,001$ ). В подгруппе с УФФП отсутствовал статистически значимый эффект взаимодействия между терапией апиксабаном и риском инсульта и ТЭО.

Таким образом, достоверное снижение риска развития инсульта и ТЭО у пациентов с ФП при УФФП по сравнению с варфарином продемонстрировано только при терапии ривароксабаном.

X. Yao и соавт. провели сравнительный анализ неблагоприятного влияния апиксабана, ривароксабана, дабигатрана и варфарина на функцию почек у пациентов с неклапанной ФП ( $n=9769$ , средний возраст 73 года), включенных методом псевдорандомизации в когортное исследование с использованием медицинской базы данных Labs (Cambridge, Massachusetts) Data Warehouse в период с октября 2010 по апрель 2016 г. [69].

Неблагоприятными воздействиями на функцию почек считались:

- 1) УФФП, которое определялось как СКФ >30%;
- 2) удвоение уровня креатинина;
- 3) ОПП;
- 4) терминальная стадия ХБП, определяемая как СКФ <15 мл/мин., трансплантация почек или программный гемодиализ.

Кумулятивный риск в конце второго года наблюдения составил 24% для УФФП, 4% для удвоения уровня креатинина, 15% для ОПП и почти 2% для терминальной стадии ХБП. После объединения данных по трем ППОАК было выявлено, что по сравнению с варфарином их назначение ассоциировалось с уменьшением относительного риска УФФП на 23% (при 95% ДИ от 0,66 до 0,89;  $p<0,001$ ), риска удвоения креатинина – на 38% (при 95% ДИ от 0,40 до 0,95;  $p=0,03$ ), риска развития ОПП – на 32% (при 95% ДИ от 0,58 до 0,81;  $p<0,001$ ). При сопоставле-

нии каждого ППОАК с варфарином оказалось, что назначение ривароксбана было связано со снижением риска УФФП (ОР 0,73 при 95% ДИ от 0,62 до 0,87;  $p < 0,001$ ), риска удвоения уровня креатинина (ОР 0,46 при 95% ДИ от 0,28 до 0,75;  $p < 0,01$ ) и риска ОПП (ОР 0,69 при 95% ДИ от 0,57 до 0,84;  $p < 0,001$ ). Применение дабигатрана по сравнению с варфарином ассоциировалось с уменьшением риска УФФП (ОР 0,72 при 95% ДИ от 0,56 до 0,93;  $p = 0,01$ ) и риска ОПП (ОР 0,55 при 95% ДИ от 0,40 до 0,77;  $p < 0,001$ ). Статистически значимого снижения частоты неблагоприятных воздействий на функцию почек при применении апиксабана не было установлено (см. рис. 1). Пациенты, достигшие на фоне терапии варфарином среднее МНО  $> 3$ , отличались более высокой частотой неблагоприятных воздействий на функцию почек, за исключением терминальной стадии ХБП. Но даже по сравнению с пациентами, у которых на фоне приема варфарина МНО было в пределах 2–3 и МНО  $< 2$ , ППОАК сохраняли свою связь с более низким риском неблагоприятных влияний на функцию почек.

Таким образом, терапия ривароксбаном обладала преимуществом перед лечением варфарином в отношении нежелательных влияний на почки по трем позициям: снижение риска УФФП, ОПП и удвоения уровня креатинина.

### ППОАК в сниженных дозах в клинической практике

Е. Nguyen и соавт., используя данные базы IMS LifeLink (сентябрь 2014 г. – сентябрь 2015 г.) о 3 625 105 рецептурных предписаниях американских кардиологов, установили, что в сниженных дозах апиксабан (2,5 мг 2 раза в сутки) применялся в 20,8%, а ривароксбан (15 мг 1 раз в сутки) – в 21,7% случаев. По сравнению с результатами регистрационных РКИ этих препаратов оказалось, что в клинической практике апиксабан в сниженной дозе назначался в 4,4 раза чаще, тогда как назначение ривароксбана в сниженной дозе было выше лишь на 3%

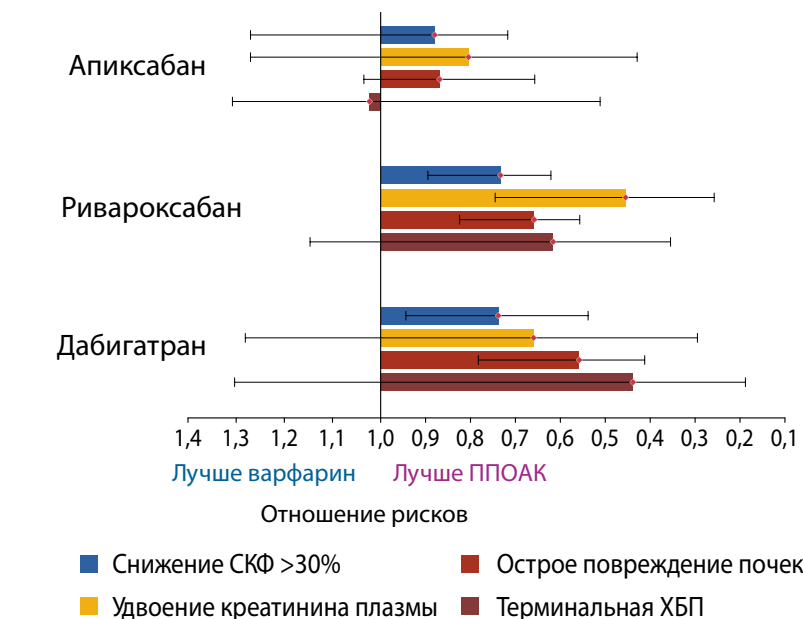


Рисунок 1. Профиль безопасности в отношении функции почек ППОАК по сравнению с варфарином

[70]. Дабигатран в дозе 110 мг в РКИ RE-LY использовался у 49,7% пациентов с ФП, а в клинической практике – у 53,7% [71].

Почти полное соответствие долей применения сниженных доз ривароксбана в РКИ ROCKET-AF и в клинической практике свидетельствует о том, что критерии снижения дозировок ривароксбана более унифицированы, чем дозировок апиксабана. Так, показания к снижению дозы апиксабана требуют наличия 2 из 3 критериев (возраст  $\geq 80$  лет, креатинин  $\geq 133$  мкмоль/л, масса тела  $\leq 60$  кг), тогда как для снижения дозы ривароксбана необходим один простой критерий – КлКр  $\leq 50$  мл/мин. В то же время, такие различия между апиксабаном и ривароксбаном могут быть обусловлены тем, что выборка пациентов с ФП в РКИ ROCKET-AF более представительна в отношении больных, которые чаще встречаются в повседневной практике. Показания к снижению дозы дабигатрана при умеренной дисфункции также более комплексны, чем для ривароксбана, и распространяются на больных  $\geq 80$  лет; лиц в возрасте 75–80 лет, имеющих высокий риск кровотечений (HAS-BLED  $\geq 3$  баллов); лиц, исходно получающих верапамил [72].

Более сложные подходы коррекции дозы могут приводить к на-

значению неоптимальных дозировок пероральных антикоагулянтов. Х. Yao и соавт. в когортном исследовании с использованием информационного ресурса крупнейшей административной базы данных США анализировали неизменность назначения доз ППОАК в зависимости от показаний к их снижению, обусловленных функциональным состоянием почек, у 14 865 пациентов с ФП, которым проводилась терапия ривароксбаном, дабигатраном или апиксабаном [73]. Несмотря на наличие выраженной дисфункции почек, служившей показанием к снижению дозы у 1473 пациентов (медиана возраста 78 лет, СКФ 39 мл/мин.), в 43% случаев имелась потенциальная передозировка ППОАК, которая была связана с более высоким риском больших кровотечений (ОР 2,19 при 95% ДИ от 1,07 до 4,46;  $p = 0,03$ ) в отсутствие статистически значимых различий по частоте развития инсультов в объединенной группе трех ППОАК.

Из 13 392 пациентов (медиана возраста 70 лет, СКФ 73 мл/мин.), не имевших показаний к снижению дозы, у 13% проводилось лечение необоснованно низкими дозами ППОАК, что ассоциировалось с повышенным примерно в 5 раз риском развития инсульта (ОР 4,87 при 95% ДИ от 1,30 до 18,26;  $p = 0,02$ ) при



сопоставимом риске больших кровотечений у лиц, получавших апиксабан. У пациентов, принимавших ривароксабан или дабигатран, не выявлено достоверных ассоциаций с повышенным риском развития инсульта и больших кровотечений. Если в целом охарактеризовать общую группу пациентов, получавших неадекватно сниженные дозы ППО-АК, то они были старше (в 36% случаев возраст  $\geq 80$  лет) и имели более высокий риск развития как инсульта и ТЭО, так и кровотечений.

P. Nielsen и соавт. анализировали данные Датского национального регистра, в который в период с августа 2011 г. по февраль 2016 г. были включены методом псевдорандомизации 55 644 пациента с ФП (средний возраст 74 года) с целью оценки эффективности и безопасности сниженных доз апиксабана ( $n=4400$ ), дабигатрана ( $n=8875$ ) и ривароксабана ( $n=3476$ ) по сравнению с варфарином ( $n=38\ 893$ ) [74]. По истечении годового периода наблюдения терапия апиксабаном была также ассоциирована с большей частотой развития инсульта и ТЭО (4,8%), в то время как частота этих осложнений на фоне лечения дабигатраном, ривароксабаном и варфарином была ниже (3,3, 3,5 и 3,7% соответственно). По сравнению с варфарином риск кровотечений при использовании апиксабана был 0,96 (при 95% ДИ от 0,73 до 1,27), дабигатрана – 0,80 (при 95% ДИ от 0,70 до 0,92), ривароксабана – 1,06 (при 95% ДИ от 0,87 до 1,29).

Полученные данные поднимают вопрос, является ли эффект обоснованного назначения в сниженной дозировке уникальным для апиксабана? Это полностью нельзя опровергнуть, потому что, во-первых, сниженная доза апиксабана составляет половину стандартной дозы (2,5 мг против 5 мг), тогда как уменьшенная доза ривароксабана составляет 75% стандартной дозы (15 мг против 20 мг). Во-вторых, сниженная доза дабигатрана, одобренная Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA), составляет 75 мг, а не 110 мг,

как отражено в Европейских рекомендациях [72], и поэтому врачи могут с осторожностью использовать эту непроверенную дозу 75 мг. В-третьих, использование сниженной дозы было более распространено у пациентов, получавших апиксабан, а не дабигатран (16,5% против 8,9%), что могло повлиять на выявленные различия.

Таким образом, сочетание ФП и ХБП формирует особую категорию пациентов из группы повышенного риска развития инсульта и ТЭО, кровотечений и летального исхода. В практическом аспекте профилактический эффект пероральных антикоагулянтов в отношении снижения риска развития инсульта и ТЭО превалирует над опасностью кровотечения.

У пациентов с дисфункцией почек может увеличиваться риск больших кровотечений из-за снижения клиренса и повышения экспозиции антикоагулянтов, применяемых даже в стандартных дозах. Прямой ингибитор тромбина дабигатран выводится преимущественно почками, поэтому умеренное снижение КлКр  $< 50$  мл/мин. приводит к более чем трехкратному увеличению его концентрации в плазме. Ривароксабан в меньшей степени подвержен изменению фармакокинетических свойств при снижении СКФ, поэтому его намного проще использовать у пациентов с ХБП, поскольку ухудшение функции почек на фоне лечения с меньшей вероятностью повлечет нежелательное увеличение концентрации препарата.

Ривароксабан в дозе 15 мг/сут. у пациентов с дисфункцией почек имеет схожую фармакокинетику, как и у больных с сохраненной функцией почек, получающих этот препарат в дозе 20 мг/сут. В РКИ ROCKET-AF терапия с применением сниженной однократной дозы ривароксабана 15 мг/сут. по сравнению с варфарином у пациентов с ФП и умеренной ХБП продемонстрировала благоприятные клинические исходы и сопоставимые эффективность и безопасность, выявленные у пациентов с сохраненной функцией почек на фоне лечения ривароксабаном в дозе 20 мг/сут.

При выборе пероральных антикоагулянтов следует учитывать потенциальное влияние препарата на функцию почек. Несмотря на текущие рекомендации, в настоящее время варфарин используется более чем у 50% пациентов с ФП [73]. Чем выше стадия ХБП, тем меньше время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне, что может увеличивать риск развития как инсульта и ТЭО при низком МНО, так и ВАН и геморрагических осложнений при чрезмерной гипокоагуляции.

Представленные в обзоре данные позволяют пересмотреть преимущества и риски, связанные с применением ППОАК, по сравнению с варфарином в контексте ухудшения функционального состояния почек. Ключевой позицией в этом отношении является то, что УФФП и ОПП у пациентов с ФП развиваются, во-первых, вне зависимости от наличия сопутствующей ХБП, а, во-вторых, намного чаще, чем инсульты и большие кровотечения. По сравнению со стабильной функцией почек пациенты с УФФП характеризуются более высокой частотой развития тромбоэмболических и геморрагических осложнений и смерти. Терапия варфарином связана с более значимым снижением во времени КлКр при сопоставлении с ривароксабаном и дабигатраном, однако только ривароксабан достоверно снижает риск развития инсульта и ТЭО у пациентов с максимальным УФФП по сравнению с варфарином без повышения частоты наступления комбинированной конечной точки безопасности, включавшей большие и небольшие клинически значимые кровотечения.

Поддержание адекватной функции почек является особенно важной задачей у пациентов с ФП, получающих пероральные антикоагулянты, что подчеркивает необходимость строгого контроля функционального состояния почек и комплексных мероприятий для профилактики и лечения прогрессирующей ХБП. В случае обнаружения клинически значимой дисфункции почек может потребоваться кор-

рекция антикоагулянтной терапии в виде снижения дозы или перехода на другой пероральный антикоагулянт.

Использование стандартных доз у пациентов с ФП и тяжелой/умеренной дисфункцией почек удваивает риск больших кровотечений, не снижая риск развития инсульта. По оценкам разных авторов, доля таких пациентов весьма высока: 36% [75], 43% [69], 56% [76].

В клинической практике отмечается непропорционально высокая частота использования низкой дозы апиксабана 2,5 мг 2 раза в сутки по сравнению с частотой его назначения в РКИ. Необоснованное снижение дозы апиксабана у пациентов с ФП при удовлетворительной функции почек значительно снижает его

эффективность в профилактике инсульта без улучшения профиля безопасности.

В РКИ ROCKET-AF пациенты с ФП, получавшие ривароксабан, отличались более неблагоприятным профилем риска развития как инсульта, так и кровотечений по сравнению с исследованиями RELY и ARISTOTLE, поэтому прямое сравнение результатов этих исследований не вполне правомерно. В исследованиях, выполненных в клинической практике, риск кровотечений оказывался сопоставимым между тремя ППОАК, а в некоторых из них частота желудочно-кишечных кровотечений на фоне приема ривароксабана была ниже, чем дабигатрана [77]. Желудочно-кишечный тракт служит

самым частым источником больших кровотечений, однако риск фатального исхода при этом является низким. И напротив, внутричерепные кровотечения развиваются редко, однако риск смерти при них значительно выше, чем при желудочно-кишечных кровотечениях [78].

### Заключение

Ривароксабан является наиболее изученным прямым пероральным антикоагулянтом в сниженной дозе у пациентов с фибрилляцией предсердий и умеренной дисфункцией почек, а у лиц с ухудшением функции почек на фоне антикоагулянтной терапии ривароксабан может рассматриваться в качестве препарата выбора. ■

### Список литературы

1. Banerjee A., Marin F., Lip G.Y. A new landscape for stroke prevention in atrial fibrillation: focus on new anticoagulants, antiarrhythmic drugs, and devices. *Stroke*. – 2011; 42: 3316–3322.
2. Marinigh R., Lane D.A., Lip G.Y. Severe renal impairment and stroke prevention in atrial fibrillation: implications for thromboprophylaxis and bleeding risk. *J. Am Coll Cardiol*. – 2011; 57: 1339–1348.
3. Saran R., Robinson B., Abbott K.C. et al. US Renal Data System 2017 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J. Kidney Dis*. – 2018; 71 (3) (suppl 1): Svi, S1–S672.
4. Sulimov V.A., Golitsyn S.P., Panchenko E.P. et al. Diagnostics and management of atrial fibrillation. Recommendations of RSC, RSSA and ACVS. *Russ J. Cardiol*. – 2013; 4 (suppl. 3): 1–100. Russian (Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Российский кардиологический журнал. – 2013; 4 (прил. 3): 1–100).
5. USRDS 2006 annual data report: atlas of end-stage renal disease in the United States. Bethesda, MD: U. S. Renal Data System, 2006.
6. Lee M., Saver J.L., Chang K.H. et al. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. *BMJ*. – 2010; 341: c4249.
7. Steffel J., Verhamme P., Potpara T. et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. – 2018; 00: 1–64.
8. Wizemann V., Tong L., Satayathum S. et al. Atrial fibrillation in hemodialysis patients: clinical features and associations with anticoagulant therapy. *Kidney Int*. – 2010; 77 (12): 1098–106.
9. Chan K.E., Lazarus J.M., Thadhani R., Hakim R.M. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J. Am Soc Nephrol*. – 2009; 20: 2223–2233.
10. Yang F., Chou D., Schweitzer P., Hanon S. Warfarin in haemodialysis patients with atrial fibrillation: what benefit? *Europace*. – 2010; 12: 1666–1672.
11. Atar I., Konas D., Acikel S. et al. Frequency of atrial fibrillation and factors related to its development in dialysis patients. *Int J. Cardiol*. – 2006; 106: 47–51.
12. Brodsky S.V., Nadasdy T., Rovin B.H. et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int*. – 2011; 80: 181–189.
13. Brodsky S.V., Collins M., Park E. et al. Warfarin therapy that results in an international normalization ratio above the therapeutic range is associated with accelerated progression of chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract*. – 2010; 115: 142–146.
14. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl J. Med*. – 2011; 365: 981–992.
15. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl J. Med*. – 2009; 361: 1139–1151.
16. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation. *N. Engl J. Med*. – 2011; 365: 883–891.
17. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E. et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N. Engl J. Med*. – 2013; 369: 2093–2104.
18. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. – 2015; 17: 1467–1507.
19. Chugh S.S., Havmoeller R., Narayanan K. et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. – 2014; 129: 837–847.
20. Krijthe B.P., Kunst A., Benjamin E.J. et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. – 2013; 34: 2746–2751.

21. Heeringa J., van der Kuip D.A., Hofman A. et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J.* – 2006; 27980: 949–953.
22. Davies D.F., Shock N.W. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J. Clin Invest.* – 1950; 29: 496–507.
23. IDF. *IDF Diabetes Atlas*. 6<sup>th</sup> ed 2013. <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/19-atlas-6th-edition.html> (10 July 2018).
24. Baber U., Howard V.J., Halperin J.L. et al. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* – 2011; 4: 26–32.
25. Soliman E.Z., Prineas R.J., Go A.S. et al.; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J.* – 2010; 159: 1102–1107.
26. Iguchi Y., Kimura K., Kobayashi K. et al. Relation of atrial fibrillation to glomerular filtration rate. *Am J. Cardiol.* – 2008; 102 (8): 1056–1059.
27. Alonso A., Lopez F.L., Matsushita K. et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation.* – 2011; 123 (25): 2946–2953.
28. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* – 1991; 22: 983–988.
29. Benjamin E.J., Wolf P.A., De Agostino R.B. et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation.* – 1998; 98: 946–952.
30. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) study. *JAMA.* – 2001; 285: 2370–2375.
31. Vazquez E., Sanchez-Perales C., Garcia-Garcia F. et al. Atrial fibrillation in incident dialysis patients. *Kidney Int.* – 2009; 76: 324–330.
32. Schaeffner E.S., Ebert N., Delanaye P. et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med.* – 2012; 157: 471–481.
33. Stevens L.A., Coresh J., Greene T., Levey A.S. Assessing kidney function-measured and estimated glomerular filtration rate. *N. Engl J. Med.* – 2006; 354: 2473–2483.
34. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl J. Med.* – 2004; 351: 1296–1305.
35. Go A.S., Fang M.C., Udaltsova N. et al.; ATRIA Study Investigators. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation.* – 2009; 119: 1363–1369.
36. Guo Y., Wang H., Zhao X. et al. Sequential changes in renal function and the risk of stroke and death in patients with atrial fibrillation. *Int J. Cardiol.* – 2013; 168: 4678–4684.
37. Pontorieri G., Santoro D., Messina A. et al. The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): results of the Italian cohort. *G. Ital Nefrol.* – 2005; 22 (5): 494–502.
38. Vazquez E., Sanchez-Perales C., Garcia-Cortes M.J. et al. Ought dialysis patients with atrial fibrillation be treated with oral anticoagulants? *Int J. Cardiol.* – 2003; 87: 135–139.
39. Kumai Y., Kamouchi M., Hata J. et al.; FSR Investigators. Proteinuria and clinical outcomes after ischemic stroke. *Neurology.* – 2012; 78: 1909–1915.
40. Yahalom G., Schwartz R., Schwammenthal Y. et al. Chronic kidney disease and clinical outcome in patients with acute stroke. *Stroke.* – 2009; 40: 1296–1303.
41. Corrao S., Argano C., Nobili A. et al., REPOSI Investigators. Brain and kidney, victims of atrial microembolism in elderly hospitalized patients? Data from the REPOSI study. *Eur J. Intern Med.* – 2015; 26: 243–249.
42. Abbott K.C., Trespalacios F.C., Taylor A.J., Agodoa L.Y. Atrial fibrillation in chronic dialysis patients in the United States: Risk factors for hospitalization and mortality. *BMC Nephrol.* – 2003; 4: 1–10.
43. Vazquez E., Sanchez-Perales C., Lozano C. et al. Comparison of prognostic value of atrial fibrillation versus sinus rhythm in patients on long-term hemodialysis. *Am J. Cardiol.* – 2003; 92: 868–871.
44. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have non-valvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* – 2007; 146 (12): 857–867.
45. Bonde A.N., Lip G.Y., Kamper A.L. et al. Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a nationwide observational cohort study. *J. Am Coll Cardiol.* – 2014; 64: 2471–2482.
46. Olesen J.B., Lip G.Y., Kamper A.L. et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N. Engl J. Med.* – 2012; 367: 625–635.
47. Chan K.E., Lazarus J.M., Thadhani R., Hakim R.M. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J. Am Soc Nephrol.* – 2009; 20: 2223–2233.
48. Spetie D.N., Nadasdy T., Nadasdy G. et al. Proposed pathogenesis of idiopathic loin pain-hematuria syndrome. *Am J. Kidney Dis.* – 2006; 47: 419–427.
49. Koos R., Krueger T., Westenfeld R. et al. Relation of circulating matrix Gla-protein and anticoagulation status in patients with aortic valve calcification. *Thromb Haemost.* – 2009; 101: 706–713.
50. Bos M.J., Koudstaal P.J., Hofman A., Breteler M.M. Decreased glomerular filtration rate is a risk factor for hemorrhagic but not for ischemic stroke: the Rotterdam Study. *Stroke.* – 2007; 38: 3127–3132.
51. Shimizu Y., Maeda K., Imano H. et al. Chronic kidney disease and drinking status in relation to risks of stroke and its subtypes: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Stroke.* – 2011; 42: 2531–2537.

52. Wasse H., Gillen D.L., Ball A.M. et al. Risk factors for upper gastrointestinal bleeding among end-stage renal disease patients. *Kidney Int.* – 2003; 64: 1455–1461.
53. Ovbiagele B., Wing J.J., Menon R.S. et al. Association of chronic kidney disease with cerebral microbleeds in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke.* – 2013; 44: 2409–2413.
54. Kuo C.C., Kuo H.W., Lee I.M. et al. The risk of upper gastrointestinal bleeding in patients treated with hemodialysis: a population-based cohort study. *BMC Nephrol.* – 2013; 14: 15. DOI: 10.1186/1471-2369-14-15.
55. Sood P., Kumar G., Nanchal R. et al. Chronic kidney disease and end-stage renal disease predict higher risk of mortality in patients with primary upper gastrointestinal bleeding. *Am J. Nephrol.* – 2012; 35: 216–224.
56. Limdi N.A., Beasley T.M., Baird M.F. et al. Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J. Am Soc Nephrol.* – 2009; 20: 912–921.
57. Kubitz D., Becka M., Mueck W. et al. Impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Br J. Clin Pharmacol.* – 2010; 70 (5): 703–712.
58. Raghavan N., Frost C.E., Yu Z. et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos.* – 2009; 37 (1): 74–81.
59. Stangier J., Rathgen K., Stahle H., Mazur D. Influence of renal impairment on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral dabigatran etexilate: an open-label, parallel-group, single-centre study. *Clin Pharmacokinet.* – 2010; 49: 259–268.
60. Mueck W., Lensing A., Agnelli G. et al. Population pharmacokinetic analyses in patients treated for acute deep-vein thrombosis and exposure simulations in patients with atrial fibrillation treated for stroke prevention. *Clin Pharmacokinet.* – 2011; 50 (10): 675–686.
61. Sherwood M.W., Nessel C.C., Hellkamp A.S. et al. Gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation treated with rivaroxaban or warfarin: ROCKET-AF Trial. *JACC.* – 2015; 66 (21): 2271–2281.
62. Kirchhof P., Radaideh G., Kim Y.H. et al. Safety analysis of rivaroxaban: a pooled analysis of the global XANTUS programme (real-world, prospective, observational studies for stroke prevention in patients with atrial fibrillation). *Eur Heart J.* – 2017; 38 (Suppl.): 768–769.
63. Fox K.A., Piccini J.P., Wojdyla D. et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J.* – 2011; 32: 2387–2394.
64. Loukianov M.M., Boytsov S.A., Yakushin S.S. et al. Diagnostics, treatment, associated cardiovascular and concomitant non-cardiac diseases in patients with diagnosis of «atrial fibrillation» in real outpatient practice (according to data of registry of cardiovascular diseases, RECVASA). *Ration Pharmacother Cardiol.* – 2014; 10 (4): 366–377. Russian (Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С. и др. Диагностика, лечение, сочетанная сердечно-сосудистая патология и сопутствующие заболевания у больных с диагнозом «фибрилляция предсердий» в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики (по данным Регистра Кардиоваскулярных Заболеваний, РЕКВАЗА). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014; 10 (4): 366–377).
65. Fordyce C.B., Hellkamp A.S., Lokhnygina Y. et al. On-treatment outcomes in patients with worsening renal function with rivaroxaban compared with warfarin: insights from ROCKET-AF. *Circulation.* – 2016; 134: 37–47.
66. Hijazi Z., Hohnloser S.H., Oldgren J. et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY trial analysis. *Circulation.* – 2014; 129 (9): 961–970. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628.
67. Böhm M., Ezekowitz M.D., Connolly S. et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation: an analysis from the RE-LY trial. *JACC.* – 2015; 65 (23): 2481–2493.
68. Hijazi Z., Hohnloser S.H., Andersson U. et al. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function Over Time Insights From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* – 2016; 1 (4): 451–460. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.1170.
69. Yao X., Tangri N., Gersh B.J. et al. Renal outcomes in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Am Coll Cardiol.* – 2017; 70: 2621–2632.
70. Nguyen E., White C.M., Patel M.R. et al. Doses of apixaban and rivaroxaban prescribed in real-world united states cardiology practices compared to registration trials. *Curr Med Res Opin.* – 2016; 32 (7): 1277–1279. DOI: 10.1185/03007995.2016.1170672.
71. IMS Health MIDAS database. Q42015. <https://www.investor.bayer.de/en/handouts/archive-investor-handouts/>
72. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Europace.* – 2016; 18: 1609–1678.
73. Yao X., Shah N.D., Sangaralingham L.R. et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulant dosing in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *J. Am Coll Cardiol.* – 2017; 69 (23): 2779–2790.
74. Nielsen P.B., Skjøth F., Søgaard M. et al. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ.* – 2017; 356: j510. DOI: 10.1136/bmj.j510.
75. Camm A.J., Amarencu P., Haas S. et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* – 2016; 37: 1145–1153.
76. Steinberg B.A., Holmes D.N., Piccini J.P. et al. Early adoption of dabigatran and its dosing in US patients with atrial fibrillation: results from the outcomes registry for better informed treatment of atrial fibrillation. *J. Am Heart Assoc.* – 2013; 2: e000535.
77. Chang H.Y., Zhou M., Tang W. et al. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. *BMJ.* – 2015; 350: h1585.
78. Peacock W.F., Tamayo S., Patel M. et al. CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc scores and major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation who are receiving rivaroxaban. *Ann Emerg Med.* – 2017; 69: 541–550.

Впервые опубликовано в журнале «Кардиология», №58 (10), 2018 г., стр. 57–68.

# Краткая инструкция по медицинскому применению Ксарелто (ривароксабан) 15 и 20 мг

**Торговое название:** Ксарелто®.

**Международное непатентованное название:** Ривароксабан.

**Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг, 20 мг.

**Показания к применению:** профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и одним или более факторами риска, такими как застойная сердечная недостаточность, гипертензия, возраст  $\geq 75$  лет, сахарный диабет, ранее перенесенные инсульт или транзиторная ишемическая атака; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА), а так же профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА у взрослых.

**Способ применения и дозы:** Для приема внутрь. Ксарелто® следует принимать во время еды. **Профилактика инсульта и системной эмболии:** Рекомендованная доза составляет 20 мг (1 таблетка) один раз в сутки, ежедневно. Лечение следует продолжать длительно при условии, что преимущество профилактики инсульта и системной эмболии преобладает над риском кровотечения. Для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-49 мл/мин) или с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина 15-29 мл/мин) рекомендованная доза составляет 15 мг один раз в сутки. Лечение Ксарелто® может быть начато или продолжено у пациентов, которым может потребоваться кардиоверсия. Существует ограниченный опыт применения сниженной дозы Ксарелто 15 мг один раз в сутки (или Ксарелто 10 мг один раз в сутки у пациентов с умеренной почечной недостаточностью [клиренс креатинина 30 - 49 мл/мин]) в дополнение к ингибитору P2Y12 в течение максимум 12 месяцев у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий с запланированным ЧКВ со стентированием, которые нуждаются в пероральной антикоагуляции.

**Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА), профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА:** Рекомендованная доза Ксарелто® для начального лечения острого ТГВ или ТЭЛА составляет 15 мг *два раза в сутки* в течение первых 3 недель, с последующим приемом Ксарелто® 20 мг *один раз в сутки* для продолжения терапии и профилактики повторного ТГВ и ТЭЛА. Продолжительность лечения и доза должны подбираться индивидуально – после тщательной оценки пользы лечения по отношению к риску кровотечения.

**Побочные действия:** Часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ): анемия, головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз, артериальная гипотензия, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, десневое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, боли в области желудочно-кишечного тракта и животе, диспепсия, тошнота, запор\*, диарея, рвота\*, зуд, сыпь, экхимозы, кожные и подкожные кровоизлияния, боли в конечностях\*, кровотечение из уrogenи-

тального тракта, почечная недостаточность\*, лихорадка\*, периферические отеки, ухудшение общего самочувствия, повышение уровня трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур, кровоподтек, выделения из раны\*. *\*наблюдались у взрослых пациентов при проведении профилактики ВТЭ после эндопротезирования коленного или тазобедренного суставов.*

**Противопоказания:** гиперчувствительность к ривароксабану или вспомогательным веществам препарата; активное клинически значимое кровотечение; нарушение или состояние, считающееся значимым фактором риска массивного кровотечения; сопутствующая терапия любыми другими антикоагулянтами, за исключением особых случаев перехода на другой антикоагулянт или когда НФГ вводится в дозах, необходимых для поддержания проходимости центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией и риском развития клинически значимого кровотечения; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый период до 18 лет; лица с наследственной непереносимостью фруктозы, дефицитом фермента Lapp-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы.

**Особые указания:** Применение Ксарелто® не рекомендуется у пациентов с клиренсом креатинина  $< 15$  мл/мин. Ксарелто® не рекомендуется применять в качестве альтернативы нефракционированного гепарина у пациентов с ТЭЛА и нестабильностью гемодинамики или у которых возможно проведение тромболитика или легочной эмболектomie.

**Условия отпуска из аптек:** По рецепту.

**Производитель:** Байер АГ, Лeverкузен, Германия.

**Регистрационные удостоверения:**

**PK-ЛС-5N<sub>0</sub>019005, PK-ЛС-5N<sub>0</sub>019006**

от 28.06.2017 г., действительно до бессрочно.

**Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей:** ТОО «Байер КАЗ», ул. Тимирязева, 42, павильон 15, офис 301, 050057 Алматы, Республика Казахстан тел. +7 727 258 80 40, факс: +7 727 258 80 39, e-mail: kz.claims@bayer.com.

**Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:** ТОО «Байер КАЗ», ул. Тимирязева, 42, павильон 15, офис 301, 050057, Алматы, Республика Казахстан; тел: +7 701 715 78 46 (круглосуточно), тел: +7 727 258 80 40, вн. 106 (в рабочие часы), факс: +7 727 2588 039, e-mail: pv.centralasia@bayer.com.

Полная информация о препарате содержится в инструкции по применению лекарственного средства, утвержденной Приказом председателя КФ МЗ РК от 28.01.2019 г. № N019523, № N019524.



# Роль физических упражнений в комплексном лечении диабетической кардиомиопатии



**О.А. Шацкая**<sup>1</sup> – к.м.н., И.З. Бондаренко<sup>1</sup> – д.м.н., К.А. Попов<sup>1,2</sup>, С.С. Кухаренко<sup>1</sup> – к.м.н.

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, г. Москва

<sup>2</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, г. Москва

**Рассматриваются основные патофизиологические факторы диабетической кардиомиопатии. Представлены данные о механизмах влияния физической активности на метаболизм кардиомиоцитов, функцию митохондрий, окислительный стресс, апоптоз кардиомиоцитов, фиброз миокарда и микрососудистые нарушения, а также о ее эффектах.**

**Ключевые слова:** сахарный диабет, диабетическая кардиомиопатия, физические упражнения.

O.A. Shatskaya<sup>1</sup> – PhD, I.Z. Bondarenko<sup>1</sup> – DM, K.A. Popov<sup>1,2</sup>, S.S. Kukhareenko<sup>1</sup> – PhD

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow

<sup>2</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

## The Role of Physical Exercises in the Complex Treatment of Diabetic Cardiomyopathy

The main pathophysiological factors of diabetic cardiomyopathy are considered. Provided the data on the mechanisms of physical activity influence on cardiomyocyte metabolism, mitochondrial function, oxidative stress, cardiomyocyte apoptosis, myocardial fibrosis and microvascular disorders and its effects.

**Keywords:** diabetes mellitus, diabetic cardiomyopathy, physical exercises.

Распространенность сахарного диабета (СД) из года в год увеличивается. В настоящее время она достигла масштабов эпидемии. Так, согласно данным экспертов Международной федерации диабета, в 2017 г. в мире насчитывалось 425 млн. больных. К 2045 г. ожидается прирост заболеваемости на 48%, то есть число страдающих СД может достичь 629 млн. [1].

Сахарный диабет ассоциируется с развитием ряда заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистых. Так, на долю сердечной недостаточности приходится до 70% случаев.

У пациентов с диабетом в отличие от лиц без нарушений углеводного обмена риск развития сердечно-сосудистых заболеваний выше в два-пять раз. Таковые обусловлены прежде всего атеросклерозом. Течение сердечно-сосудистой патологии осложняется вследствие артериальной гипертензии, дисли-

пидемии, активации нейрогормональных и воспалительных механизмов [2].

Кроме того, сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти больных СД.

В клинических и экспериментальных исследованиях доказано положительное влияние физических упражнений на сердечно-сосудистую систему при сахарном диабете. Установлено, что их кардиопротективный эффект реализуется за счет ряда молекулярных механизмов (рис. 1) [3, 4]. В результате физических нагрузок улучшается метаболизм глюкозы, повышается чувствительность клеток к инсулину, на фоне снижения массы тела улучшаются показатели кардиореспираторной функции [5, 6].

У пациентов с СД 2 типа физическая активность помимо снижения риска развития сердечно-сосу-

дистых заболеваний способствует уменьшению риска общей и сердечно-сосудистой смерти [7, 8]. При этом указанный эффект зависит от интенсивности упражнений. Так, G. Hu и соавт. доказали, что физическая активность среднего и высокого уровня способствовала снижению риска общей и сердечно-сосудистой смерти независимо от показателей индекса массы тела, артериального давления, общего холестерина и факта курения [9]. Важна также продолжительность нагрузок. J. Karjalainen и соавт. выявили отрицательную зависимость между физической активностью и ближайшим сердечно-сосудистым событием. Тем не менее тренировки в домашних условиях имели незначительное влияние на профиль риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ишемической болезнью сердца и СД 2 типа [10].

Доказано, что для достижения значимого эффекта необходимы регулярные аэробные нагрузки средней интенсивности не менее 150 минут в неделю или высокой интенсивности не менее 75 минут в неделю [11].

### Диабетическая кардиомиопатия: признаки и патогенез

У многих пациентов с СД развивается диабетическая кардиомиопатия (ДКМП). Для заболевания характерно наличие структурно-функциональных изменений миокарда в отсутствие атеросклероза коронарных артерий, явной ишемической болезни сердца и клапанной патологии [12].

Патогенез ДКМП многофакторный: изменение метаболизма миокарда (нарушение энергетического и кальциевого обмена, функции митохондрий), усиление окислительного стресса, развитие фиброза миокарда, повышение апоптоза и нарушение микроциркуляции. Сначала возникает диастолическая дисфункция, далее нарушается сократительная функция миокарда с развитием клинически значимой сердечной недостаточности [13].

### Влияние физических нагрузок на патогенетические механизмы

#### Метаболизм кардиомиоцитов

Основными энергетическими субстратами в миокарде являются глюкоза и свободные жирные кислоты (СЖК). Глюкоза проникает в цитоплазму кардиомиоцита с помощью глюкозного транспортера 4 (ГЛЮТ-4). В результате гликолиза образуется пируват, который при участии пируватдегидрогеназы перемещается в матрикс митохондрий и окисляется до ацетил-ко-энзима А (ацетил-КоА). В митохондриях происходит  $\beta$ -окисление жирных кислот с образованием ацетил-КоА. Восстановленные в ходе цикла Кребса формы никотинамидадениндинуклеотида 2 и окисленного флавинадениндинуклеотида 2 поступают в дыхатель-



**Примечание.** PI3K/Akt – сигнальный путь, основными компонентами которого являются PI3K и PKB, PGC-1α/Akt – сигнальный путь, основными компонентами которого являются PGC-1α и PKB.

Рисунок 1. Кардиопротективные эффекты физических упражнений

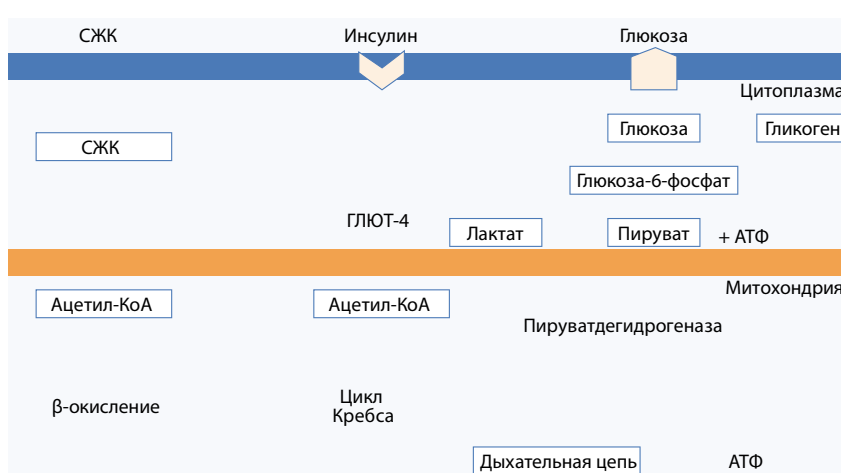


Рисунок 2. Энергетический обмен в миокарде

ную цепь с последующим синтезом аденозинтрифосфата (АТФ). Таким образом, на уровне митохондрий глюкоза и СЖК конкурируют при образовании ацетил-КоА (рис. 2).

При сахарном диабете энергетический обмен в миокарде нарушается, за счет усиления  $\beta$ -окисления жирных кислот уменьшается скорость окисления глюкозы. Кроме того, снижаются экспрессия и

транслокация инсулинзависимого переносчика глюкозы ГЛЮТ-4. Как следствие, снижается транспорт глюкозы в кардиомиоциты и подавляется гликолиз, энергия которого используется ионными насосами.

Одним из основных маркеров ДКМП является нарушение внутриклеточного гомеостаза кальция (Ca). Дефицит гликолитической фракции АТФ обуславливает сни-

жение активности  $Ca^{2+}$ -АТФазы саркоплазматического ретикулума (SERCA2a) и увеличение концентрации ионов  $Ca$  в цитозоле. В результате диастолическая функция сердца нарушается и повышается ригидность миокарда. Это может вызвать ухудшение микроциркуляции и необратимое повреждение кардиомиоцитов [14].

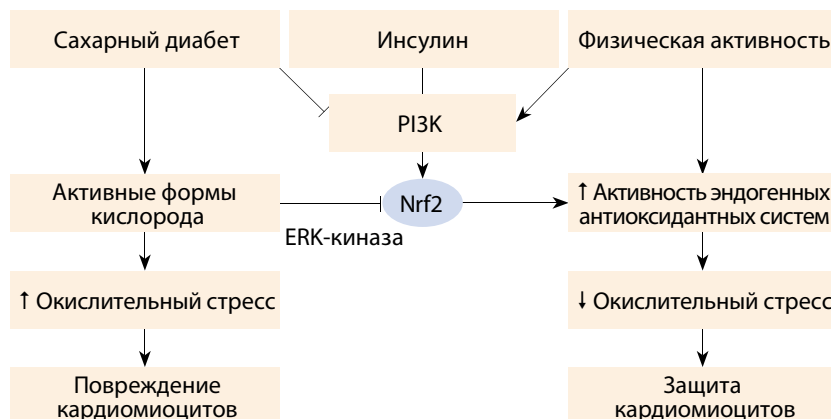
Согласно результатам исследований, умеренные физические нагрузки могут усиливать экспрессию GLUT-4, а также увеличивать транспорт глюкозы и активировать пируватдегидрогеназу, которая играет ключевую роль в выборе энергетических субстратов для миокарда [15]. Физические упражнения способны улучшать экспрессию и активность SERCA2a. Это достигается регулированием высвобождения и повторного захвата  $Ca^{2+}$  саркоплазматическим ретикулумом. В результате улучшается диастолическая функция сердца [16].

**Функция митохондрий**

Митохондрии признаны центром энергетического обмена. Поэтому их дисфункция может играть решающую роль в патогенезе ДКМП. Так, при ДКМП в миокарде отмечаются снижение плотности митохондрий, их отек и разрушение, увеличение митохондриального матрикса [17].

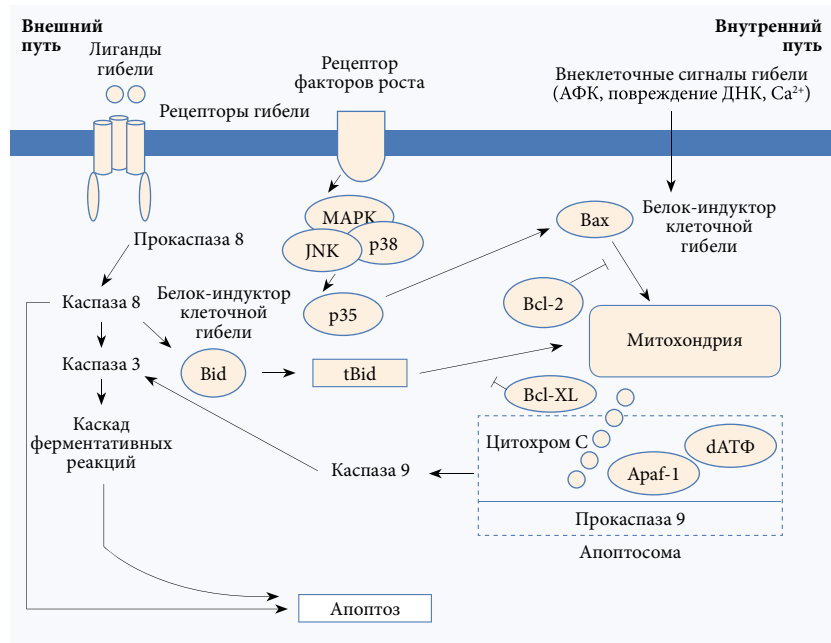
Умеренные нагрузки препятствуют развитию дисфункции митохондрий путем увеличения в клетке количества 1- $\alpha$ -коактиватора  $\gamma$ -рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (PGC-1 $\alpha$ ). PGC-1 $\alpha$  стимулирует экспрессию ряда факторов транскрипции, активирующих гены ядерного и митохондриального генома. Они необходимы для биосинтеза митохондрий [18].

Кроме того, механизмы, с помощью которых физические упражнения способны улучшить функцию митохондрий, могут быть связаны с регуляцией уровня  $Ca^{2+}$ . Последний является ключевым активатором ферментов в митохондриях [16, 19].



*Примечание.* ERK-киназа – киназа, регулируемая внеклеточными сигналами.

**Рисунок 3.** Влияние физических упражнений на активность антиоксидантных систем



*Примечание.* Bcl-XL – противоапоптотический белок, p35 – фактор транскрипции, p38 – киназа семейства MAPK.

**Рисунок 4.** Механизмы апоптоза клеток

Упражнения с отягощением улучшают работу сердца и функцию митохондрий, что сопровождается повышением экспрессии белков биогенеза митохондрий, таких как PGC-1 $\alpha$  и транскрипционный фактор А митохондрий [20].

**Окислительный стресс**

Окислительный стресс считается ключевым звеном в развитии ДКМП. В физиологических условиях в организме поддерживается баланс между активными формами кислорода (АФК) и свободными радикалами. Фосфатидилинозитол-

3-киназа (PI3K) фосфорилирует фактор транскрипции – ядерный респираторный фактор 2 (Nrf2), который играет важную роль в регуляции экспрессии генов антиоксидантных ферментов.

В условиях гипергликемии повышается продукция активных форм кислорода и одновременно снижается активность антиоксидантных систем, что ведет к накоплению свободных радикалов и повреждению кардиомиоцитов (рис. 3).

К основным механизмам, с помощью которых физические упражнения приводят к уменьше-



нию окислительного стресса, относятся [21]:

- снижение выработки АФК в организме за счет снижения активности восстановленной никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазы;
- усиление экспрессии NO-синтазы и повышение уровня оксида азота и, как следствие, повышение антиоксидантной функции эндотелия.

Установлено, что физические нагрузки приводят к активации Nrf2, который регулирует экспрессию естественных антиоксидантов. Таким образом обеспечивается защита клеток от АФК [22, 23]. При длительных аэробных нагрузках низкой интенсивности повышенный уровень малонового диальдегида в миокарде снижается и увеличивается активность антиоксидантных систем, таких как супероксиддисмутаза (СОД), глутатионпероксидаза и каталаза [24]. Кроме того, доказано влияние физических упражнений на уровне ингибитора активатора плазминогена 1 и эндотелиальной NO-синтазы [25].

#### **Апоптоз кардиомиоцитов**

Апоптоз кардиомиоцитов, индуцированный сахарным диабетом, является отличительной чертой ДКМП.

В настоящее время выделяют два механизма запуска гибели клеток: внутренний (митохондриальный) и внешний (рецепторный) (рис. 4). При внутреннем изменяется баланс митохондриальных противоапоптотических (белка В-клеточной лимфомы 2 (Bcl-2)) и апоптотических (Вах, Bid) факторов, что приводит к открытию пор на наружной мембране митохондрий и выходу цитохрома С в цитоплазму.

Внешний механизм апоптоза заключается в активации каспазы 8, которая напрямую связывает рецепторы клеточной гибели с другими каспазами. Например, каспаза 8 расщепляет белок Bid. Его С-фрагмент (tBid) перемещается в митохондрии и активирует проте-

ин Вах, стимулируя выброс апоптогена.

Высвободившийся цитохром С соединяется с апоптоз-активирующим фактором 1 (Araf-1) и биотинилированной аденозинтрифосфорной кислотой (dATФ). Это запускает олигомеризацию Araf-1 и активацию прокаспазы 9. Активированная каспаза 9 переводит прокаспазу 3 в активный фермент. В результате запускается каскад реакций, ведущих к апоптозу.

В индукции апоптоза участвуют также митоген-активируемые протеинкиназы (МАРК), в частности с-Jun N-терминальная киназа (JNK), которая активирует каспазу 8 и клеточный белок Вах. Это стимулирует выход цитохрома С из митохондрий и, как следствие, апоптоз [26].

В условиях гипергликемии избыточное образование АФК может приводить к высвобождению цитохрома С в цитоплазму за счет повышения экспрессии Вах и повреждения структуры митохондрий, что вызывает активацию каспазы 3 и гибель кардиомиоцитов. Этот процесс играет важную роль в гипертрофии и ремоделировании миокарда, а также в развитии сердечной недостаточности.

S. Veeranki и соавт. установили, что физические упражнения уменьшают высвобождение цитохрома С в цитоплазму за счет увеличения митохондриального трансмембранного потенциала. Таким образом предотвращается апоптоз кардиомиоцитов [27]. В ряде исследований, в которых моделировали ожирение у животных, физические нагрузки приводили к снижению фосфорилирования JNK, то есть блокировался один из сигнальных путей гибели клетки. Согласно данным M. Kanter и соавт., физические нагрузки низкой интенсивности вызывают торможение апоптоза кардиомиоцитов, улучшают морфологические и биохимические показатели миокарда [24].

В исследовании, проведенном S. Khakdan и соавт., интервальные тренировки высокой интенсивности привели к значительному

увеличению экспрессии сиртуина 1 (SIR1) и Bcl-2 у животных с СД [28]. По-видимому, физические нагрузки высокой интенсивности защищают миокард, способствуя блокаде стресс-индуцированного апоптоза эндоплазматического ретикулума [25].

#### **Физические упражнения и проявления заболевания**

##### **Фиброз миокарда**

Фиброз миокарда – гистологическое проявление ДКМП. Отложение коллагена в клетках миокарда, интерстициальный и периваскулярный фиброз в конечном итоге вызывают нарушение структуры и функции сердца [29].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что умеренные физические нагрузки могут снизить уровень глюкозы в крови, уменьшить фиброз миокарда, способствовать обратному ремоделированию сердечной мышцы и улучшить функцию сердца [29]. В качестве механизма уменьшения фиброза миокарда указано снижение перегрузки давлением вследствие его нормализации [29]. На фоне физических упражнений увеличивается содержание матриксной металлопротеиназы 2, которая участвует в разрушении коллагена и ингибирует фиброз в миокарде [30]. В условиях гипергликемии происходит гликирование коллагена с образованием конечных продуктов гликирования. Последние повышают жесткость сосудов сердца и усиливают эндотелиальную дисфункцию [31].

К механизмам, с помощью которых физические упражнения могут уменьшить фиброз миокарда, также следует отнести улучшение энергетического обмена, снижение уровня глюкозы в крови и отложения гликогена в миокарде [32].

U. Novoa и соавт. доказали, что интенсивная регулярная физическая нагрузка оказывает положительное влияние на ремоделирование сердца, о чем свидетельствуют снижение гипертрофии миоцитов, уменьшение отложения коллагена и фиброза миокарда [33].

**Микрососудистые нарушения**

Нарушение микроциркуляции является одним из патологических изменений при ДКМП. Гипергликемия обуславливает изменение структур эндотелия и развитие эндотелиальной дисфункции. Повышается продукция факторов, способствующих ангиоспазму, нарушению проницаемости сосудистой стенки, гиперкоагуляции, тромбообразованию, миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, активации провоспалительных факторов. В результате нарушаются кровоснабжение миокарда и его функции.

В настоящее время установлены два механизма протективного воздействия физических нагрузок на микрососудистое русло:

- повышение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и продукции оксида азота, что улуч-

шает релаксацию миокарда и диастолическую функцию, а также повышает перфузию тканей [31];

- усиление внутриклеточных инсулин-зависимых сигнальных каскадов. Инсулин при посредничестве субстрата инсулинового рецептора 1 активирует PI3K, которая участвует в активации протеинкиназы B (PKB). Этот механизм опосредует инсулин-стимулированную продукцию оксида азота, независимую от активности NO-синтазы. В свою очередь инсулин через MAPK-сигнальный путь стимулирует выработку вазоконстриктора эндотелина 1. Таким образом, физическая активность поддерживает баланс между сосудорасширяющими и вазоконстрикторными свойствами эндотелия. Благодаря этому

обеспечивается нормальная вазомоторная функция [34].

**Заключение**

Физические упражнения оказывают кардиопротективное воздействие у больных с диабетической кардиомиопатией. Под влиянием физических нагрузок улучшается энергетический метаболизм в миокарде, нормализуется обмен кальция, снижается окислительный стресс, скорость апоптоза кардиомиоцитов и выраженность фиброза, улучшается микроциркуляция. Поэтому регулярные тренировки являются важным немедикаментозным методом снижения сердечно-сосудистого риска.

Выявление молекулярных механизмов, лежащих в основе указанных выше эффектов физических упражнений, имеет большое значение для разработки новых терапевтических стратегий. ■

**Список литературы**

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8<sup>th</sup> ed., 2017 // www.diabetesatlas.org.
2. Borghetti G., von Lewinski D., Eaton D.M. et al. Diabetic cardiomyopathy: current and future therapies. Beyond glycemic control // Front. Physiol. – 2018. – Vol. 9. – P. 1514.
3. Golbidi S., Laher I. Molecular mechanisms in exercise-induced cardioprotection // Cardiol. Res. Pract. – 2011. – Vol. 2011. ID 972807.
4. Nystoriak M.A., Bhatnagar A. Cardiovascular effects and benefits of exercise // Front. Cardiovasc. Med. – 2018. – Vol. 5. – P. 135.
5. Jakicic J.M., Jaramillo S.A., Balasubramanyam A. et al. Effect of a lifestyle intervention on change in cardiorespiratory fitness in adults with type 2 diabetes: results from the Look AHEAD study // Int. J. Obes. (Lond.). – 2009. – Vol. 33. – №3. – P. 305–316.
6. Lavie C.J., Johannsen N., Swift D. et al. Exercise is medicine – the importance of physical activity, exercise training, cardiorespiratory fitness and obesity in the prevention and treatment of type 2 diabetes // Eur. Endocrinol. – 2014. – Vol. 10. – №1. – P. 18–22.
7. Anand V., Garg S., Garg J. et al. Impact of exercise training on cardiac function among patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // J. Cardiopulm. Rehabil. Prev. – 2018. – Vol. 38. – №6. – P. 358–365.
8. Tanasescu M., Leitzmann M.F., Rimm E.B., Hu F.B. Physical activity in relation to cardiovascular disease and total mortality among men with type 2 diabetes // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – №19. – P. 2435–2439.
9. Hu G., Jousilahti P., Barengo N.C. et al. Physical activity, cardiovascular risk factors, and mortality among Finnish adults with diabetes // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28. – №4. – P. 799–805.
10. Karjalainen J.J., Kiviniemi A.M., Hautala A.J. et al. Effects of physical activity and exercise training on cardiovascular risk in coronary artery disease patients with and without type 2 diabetes // Diabetes Care. – 2015. – Vol. 38. – №4. – P. 706–715.
11. American Diabetes Association. 4. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018 // Diabetes Care. – 2018. – Vol. 41. – Suppl. 1. – P. S38–S50.
12. Murarka S., Movahed M.R. Diabetic cardiomyopathy // J. Card. Fail. – 2010. – Vol. 16. – №12. – P. 971–979.
13. Jia G., Hill M.A., Sowers J.R. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity // Circ. Res. – 2018. – Vol. 122. – №4. – P. 624–638.
14. Isfort M., Stevens S.C., Schaffer S. et al. Metabolic dysfunction in diabetic cardiomyopathy // Heart Fail. Rev. – 2014. – Vol. 19. – №1. – P. 35–48.
15. Le Page L.M., Rider O.J., Lewis A.J. et al. Increasing pyruvate dehydrogenase flux as a treatment for diabetic cardiomyopathy: a combined 13C hyperpolarized magnetic resonance and echocardiography study // Diabetes. – 2015. – Vol. 64. – №8. – P. 2735–2743.
16. Stolen T.O., Hoydal M.A., Kemi O.J. et al. Interval training normalizes cardiomyocyte function, diastolic Ca<sup>2+</sup> control,

- and SR Ca<sup>2+</sup> release synchronicity in a mouse model of diabetic cardiomyopathy // *Circ. Res.* – 2009. – Vol. 105. – №6. – P. 527–536.
17. Croston T.L., Thapa D., Holden A.A. et al. Functional deficiencies of subsarcolemmal mitochondria in the type 2 diabetic human heart // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2014. – Vol. 307. – №1. – P. H54–65.
  18. Wang H., Bei Y., Lu Y. et al. Exercise prevents cardiac injury and improves mitochondrial biogenesis in advanced diabetic cardiomyopathy with PGC-1 $\alpha$  and Akt activation // *Cell. Physiol. Biochem.* – 2015. – Vol. 35. – №6. – P. 2159–2168.
  19. Epp R.A., Susser S.E., Morissette M.P. et al. Exercise training prevents the development of cardiac dysfunction in the low-dose streptozotocin diabetic rats fed a high-fat diet // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 91. – №1. – P. 80–89.
  20. Ko T.H., Marquez J.C., Kim H.K. et al. Resistance exercise improves cardiac function and mitochondrial efficiency in diabetic rat hearts // *Pflugers Arch.* – 2018. – Vol. 470. – №2. – P. 263–275.
  21. Grijalva J., Hicks S., Zhao X. et al. Exercise training enhanced myocardial endothelial nitric oxide synthase (eNOS) function in diabetic Goto-Kakizaki (GK) rats // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2008. – Vol. 7. – P. 34.
  22. Muthusamy V.R., Kannan S., Sadhaasivam K. et al. Acute exercise stress activates Nrf2/ARE signaling and promotes antioxidant mechanisms in the myocardium // *Free Radic. Biol. Med.* – 2012. – Vol. 52. – №2. – P. 366–376.
  23. Narasimhan M., Rajasekaran N.S. Exercise, Nrf2 and anti-oxidant signaling in cardiac aging // *Front. Physiol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 241.
  24. Kanter M., Aksu F., Takir M. et al. Effects of low intensity exercise against apoptosis and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rat heart // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 2017. – Vol. 125. – №9. – P. 583–591.
  25. Chengji W., Xianjin F. Exercise protects against diabetic cardiomyopathy by the inhibition of the endoplasmic reticulum stress pathway in rats // *J. Cell. Physiol.* – 2019. – Vol. 234. – №2. – P. 1682–1688.
  26. Zhou Y.Y., Li Y., Jiang W.Q., Zhou L.F. MAPK/JNK signalling: a potential autophagy regulation pathway // *Biosci. Rep.* – 2015. – Vol. 35. – №3. Pii: e00199.
  27. Veeranki S., Givvimani S., Kundu S. et al. Moderate intensity exercise prevents diabetic cardiomyopathy associated contractile dysfunction through restoration of mitochondrial function and connexin 43 levels in db/db mice // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2016. – Vol. 92. – P. 163–173.
  28. Khakdan S., Delfan M., Heydarpour Meymeh M. et al. Highintensity interval training (HIIT) effectively enhances heart function via miR-195 dependent cardiomyopathy reduction in high-fat high-fructose diet-induced diabetic rats // *Arch. Physiol. Biochem.* – 2018. – Vol. 15. – P. 1–8.
  29. Silva E., Natali A.J., Silva M.F. et al. Ventricular remodeling in growing rats with experimental diabetes: the impact of swimming training // *Pathol. Res. Pract.* – 2013. – Vol. 209. – №10. – P. 618–626.
  30. Hafstad A.D., Lund J., Hadler-Olsen E. et al. High- and moderate-intensity training normalizes ventricular function and mechanoenergetics in mice with diet-induced obesity // *Diabetes.* – 2013. – Vol. 62. – №7. – P. 2287–2294.
  31. Cohen N.D., Dunstan D.W., Robinson C. et al. Improved endothelial function following a 14-month resistance exercise training program in adults with type 2 diabetes // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2008. – Vol. 79. – №3. – P. 405–411.
  32. Lund J., Hafstad A.D., Boardman N.T. et al. Exercise training promotes cardioprotection through oxygen-sparing action in high fat-fed mice // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2015. – Vol. 308. – №8. – P. H823–829.
  33. Novoa U., Arauna D., Moran M. et al. High-Intensity exercise reduces cardiac fibrosis and hypertrophy but does not restore the nitroso-redox imbalance in diabetic cardiomyopathy // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2017. – Vol. 2017. ID 7921363.
  34. Kim J.A., Montagnani M., Koh K.K., Quon M.J. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms // *Circulation.* – 2006. – Vol. 113. – №15. – P. 1888–1904.

# Клиническое значение синдрома ранней реполяризации желудочков, алгоритм обследования пациентов



С.Н. Шуленин, С.А. Бойцов, А.Л. Бобров  
ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова»  
Министерства обороны Российской Федерации

**Рассматриваются теории патогенеза синдрома ранней реполяризации желудочков, обсуждается его клиническое значение, предлагается алгоритм обследования пациентов.**

**Ключевые слова:** нарушения ритма сердца, электрокардиография, левый желудочек, хроническая сердечная недостаточность, синдром ранней реполяризации, соединительнотканная дисплазия.

**Clinical significance of early ventricular repolarization syndrome, algorithm of patients' examination.**

The hypotheses of pathogenesis of the early ventricular repolarization syndrome are considered, its clinical significance is discussed; the algorithm of examination of the patients is suggested.

**Keywords:** cardiac arrhythmias, electrocardiography, left ventricle, chronic heart failure, early repolarization syndrome, connective tissue dysplasia.

Синдром ранней реполяризации желудочков (СРР) – это электрокардиографический феномен, характеризующийся наличием подъема сегмента ST (точки j, зубрины или волны соединения на нисходящей части зубца R, иногда напоминающей зубец r'), поворотом электрической оси сердца против часовой стрелки по продольной оси (рис. 1). Подъем сегмента ST при СРР может сочетаться либо с высокоамплитудными положительными, либо с отрицательными зубцами Т. Перечисленные характеристики СРР могут регистрироваться изолированно или в сочетании [33]. Из других особенностей электрокардиограммы (ЭКГ) при синдроме отмечают: двугорбый зубец Р нормальной продолжительности и амплитуды, укорочение интервалов PR и QT, быстрое и резкое нарастание амплитуды зубца R в грудных отведениях с одновременным уменьшением и исчезновением зубца S [15, 18].

Основной критерий синдрома – волна j в литературе имеет разные



**Рисунок 1.** ЭКГ-признаки синдрома ранней реполяризации желудочков

названия: «признак верблюжьего горба», «волна Осборна» [39], «поздняя дельта-волна» [48], «соединение типа шляпного крючка», «гипотермическая волна» или «гипотермический горб», «точка-волна J», «волна К», «волна Н» и «ток повреждения» [45, 58, 59].

Ранее СРР рассматривался только как ЭКГ-феномен без каких-либо клинических проявлений [29]. В настоящее время в связи с получением новых научных данных эта позиция пересматривается.

## Классификации синдрома ранней реполяризации

А. Скоробогатый (1986) построил свою классификацию по таким критериям, как: наличие со-

путствующей патологии сердечно-сосудистой системы; топография синдрома; его постоянство. Предложены два основных варианта: а) СРР без поражения сердечно-сосудистой и других систем; б) СРР с поражением сердечно-сосудистой и других систем, а также три типа (на основании локализации ЭКГ-признаков): 1-й тип – преобладание признаков синдрома в отведениях V1–V2; 2-й тип – преобладание признаков синдрома в отведениях V4–V6; 3-й тип – промежуточный (без преобладания признаков в каких-либо отведениях). Выделены также особые варианты: а) СРР с альтернирующими признаками; б) СРР в сочетании с нарушениями ритма и проводимости. Кроме это-

го, СРР может быть постоянным или преходящим (скрытым).

Отправной точкой классификации СРР, предложенной Л.П. Воробьевым и соавт. (1991), является предположение о возникновении данного синдрома в результате проведения импульса по атриофасцикулярному тракту к ограниченному участку миокарда. Авторами выделяются следующие варианты СРР: постоянный; непостоянный; впервые возникший; внезапно исчезнувший; интермиттирующий; с гигантским зубцом Т, с отрицательным зубцом Т, с кратковременной инверсией зубца Т (в сочетании с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта; в сочетании с дополнительной хордой левого желудочка (ЛЖ)).

Нами предложена классификация СРР по степени его выраженности [7]. В ней учитывается общее количество отведений, в которых выявляются признаки j-point и j-wave. Классификация делит всех лиц с синдромом на три класса. В первом классе выраженности СРР наблюдаются его минимальные ЭКГ-проявления, во втором – умеренные проявления и в третьем классе – максимальные проявления. Выраженность синдрома определяется общим количеством отведений, в которых выявляются признаки j-point и j-wave. Выявление 2–3 ЭКГ-отведений с признаками СРР соответствует 1-му классу (минимальной выраженности) СРР, 4–5 отведений с признаками синдрома – 2-му классу (умеренной выраженности), 6 и более отведений – 3-му классу (максимальной выраженности) СРР. Чувствительность и специфичность диагностики для каждого класса составляет 85 и 87% соответственно.

### Патогенез синдрома ранней реполяризации

В настоящий момент существуют несколько теорий происхождения СРР.

#### 1. Дополнительные пути проведения

Многие авторы считают причиной СРР функционирование до-

полнительных путей проведения. Считается, что этот феномен – проявление аномалии предсердно-желудочкового проведения с функционированием дополнительных атриовентрикулярных или паранодальных путей [1, 12, 13, 15, 28–31, 54]. Исследователи полагают, что зазубрина на нисходящем колене комплекса QRS представляет собой отсроченную дельта-волну. В качестве доказательства наличия дополнительного пути как причины СРР приводятся данные об укорочении интервала P-Q.

Комплексное клиничко-электрофизиологическое обследование 108 пациентов с СРР в 13,3% случаев выявило различные формы синдрома предвозбуждения желудочков (неманифестирующие формы составили 60%), что значительно превосходило популяционные данные – 2–4% [23].

Проведение электрофизиологического исследования сердца у пациентов с СРР на фоне имеющихся аномалий проводящей системы сердца выявило более высокую скорость антеградного проведения по атриовентрикулярному соединению и дополнительным проводящим путям по сравнению с лицами без данного синдрома [24]. В то же время у лиц с СРР не обнаружены ретроградно проводящие дополнительные атриовентрикулярные соединения. Это подтверждает мнение о роли дополнительных атриовентрикулярных соединений с достаточно большим диаметром и выраженным антеградным проведением импульса в формировании ЭКГ-картины СРР [14].

#### 2. Неравномерность протекания процессов де- и реполяризации желудочков

Высказываются предложения о существовании следующих механизмов развития СРР [24]:

- СРР возникает как следствие чрезмерного перекрывания процессов деполяризации и реполяризации из-за их замедления, но в разной степени, или преобладания одного из них;

- СРР возникает как одновременное возбуждение части миокарда желудочков с различных направлений по так называемым путям желудочковой деполяризации.

В норме процесс реполяризации начинается на основании, а завершается в области верхушки сердца и происходит в направлении от эпикарда к эндокарду. Самой поздно деполяризуемой частью миокарда желудочков является задне-базальная область, расположенная вокруг межжелудочковой перегородки [52].

Существует несколько точек зрения на происхождение волны j и подъема сегмента ST при СРР. Подъем сегмента ST в грудных отведениях при СРР отражает передненаправленное смещение вектора сегмента ST как результат либо задержанной реполяризации в субэндокардиальной зоне, либо преждевременной (ранней) реполяризации субэпикардиальной зоны [46]. Эта последняя точка зрения признается большинством авторов, полностью оправдывая термин «ранняя реполяризация желудочков».

Отчасти эту гипотезу подтверждают данные об уменьшении либо исчезновении подъема сегмента ST под влиянием физической нагрузки и при введении изопротеренола [51], что расценивается как результат уменьшения длительности потенциала действия в субэпикардиальных участках миокарда желудочков [47]. Однако в более поздних исследованиях [50] показано, что термин «ранняя реполяризация» для электрокардиографического феномена СРР, по-видимому, не всегда является достаточно корректным.

При использовании метода многополюсного ЭКГ-картирования сердца показано, что ранние положительные токи реполяризации за 5–30 мс до окончания комплекса QRS с одинаковой частотой регистрируются у пациентов как с СРР, так и без него [33]. Также установлено, что наиболее раннее ЭКГ-проявление СРР – первичное нарушение процесса конечной де-

поляризации желудочков в виде резкого замедления спада положительного потенциала на нисходящем колене зубца R и отсутствия на ЭКГ зубца S. Такая ситуация возможна лишь при нарушении физиологического асинхронизма деполяризации в различных участках сердечной мышцы в результате или более раннего возбуждения заднебазальных отделов сердца, или (чаще) более поздней деполяризации миокарда передней стенки желудочков. У части пациентов обнаруживается быстрое, почти одновременное возбуждение передней и задней стенок сердца.

В связи с этим правомочна интерпретация СРР как результата наложения вектора запаздывающей деполяризации отдельных участков миокарда на начальную реполяризационную фазу желудочков. При изопотенциальном картировании установлено, что зазубрина на нисходящем колене зубца R в левых прекардиальных отведениях (V3–V6) служит проявлением ранней реполяризации, тогда как такие же изменения в правых прекардиальных отведениях (V1–V2) вызваны миграцией токов конечной активации желудочков [50]. Возможно, именно этим можно объяснить данные, полученные в процессе многополюсного ЭКГ-картирования сердца, когда ранние положительные токи реполяризации, возникающие за 5–30 мс до окончания комплекса QRS, с одинаковой частотой регистрировались как у пациентов с СРР, так и у лиц без него.

### 3. Дисфункция вегетативной нервной системы

Мнение, что СРР обязан своим возникновением нарушениям в вегетативной сфере с преобладанием вагусного влияния, подтверждается данными пробы с физической нагрузкой, при которой признаки синдрома исчезают [4, 10, 51, 64]. Кроме того, медикаментозная проба с изопроterenолом у пациентов с СРР также способствует нормализации ЭКГ.

При суточном мониторинговании ЭКГ у лиц с СРР в ночное время

его признаки усиливаются, что также может свидетельствовать о значении влияния вагуса в манифестации данного синдрома [33].

Есть мнение, что дисфункция вегетативной нервной системы лишь способствует проявлению ЭКГ-признаков СРР, но не определяет их генеза [28].

Вместе с тем имеются данные о том, что повышенный тонус симпатического компонента нервной системы также может инициировать СРР [35]. Ранняя реполяризация передневерхушечной области может быть связана с повышенной активностью правого симпатического нерва, который предположительно проходит в межжелудочковой перегородке и передней стенке сердца [56, 65]. В ряде экспериментальных исследований [46, 47] показано, что односторонняя стимуляция правого возвратного нерва или правого звездчатого ганглия вызывает подъем сегмента ST у экспериментальных животных, идентичный подъему сегмента ST при СРР.

Предполагалось, что ЭКГ-проявления СРР обусловлены локальными нарушениями симпатической иннервации сердца при различных расстройствах центральной нервной системы [46]. Эта теория получила дальнейшее развитие в ряде работ [47, 53, 55, 61, 65].

Выявленный некоторыми исследователями [37] сегментарный характер симпатической иннервации сердца позволяет объяснить гипотезу о роли нарушения физиологического асинхронизма возбуждения в генезе СРР. Авторы указывают на связь СРР с повышенной активностью правого симпатического нерва, что сочеталось с укорочением интервала QT у экспериментальных животных.

Неоднозначные данные о влиянии вегетативной нервной системы на ЭКГ-проявления СРР получены при проведении фармакологических и нефармакологических тестов. Так, признаки СРР исчезают при физической нагрузке и новодриновом тесте в 100% случаев,

атропиновом тесте – в 8% случаев. Усиление признаков СРР наблюдается в 78% при обзидановом тесте, в 9% случаев – при атропиновом тесте [10].

### 4. Электролитные нарушения

Предпринимались попытки связать СРР с электролитными нарушениями [41, 43]. Гиперкальциемическая теория j-образной волны впервые постулирована еще в 1920–1922 гг. F. Kraus, обратившим внимание на появление точки j во время экспериментально вызванной гиперкальциемии.

Сходные j-образные волны, связанные с повышенным уровнем кальция, отмечались при СРР и другими авторами [40, 59]. Наиболее важные отличия гиперкальциемической волны j от волны j при СРР – отсутствие куполообразной конфигурации и укорочение интервала Q-T. В то же время каких-либо отклонений от нормы содержания электролитов у пациентов с СРР не обнаружено [29].

В эксперименте показано, что при гиперкалиемии снижается продолжительность локальной реполяризации на многих участках миокарда, но в области верхушки сердца и на уровне эндокарда укорочение времени реполяризации особенно значительно. Нормальный градиент времени реполяризации эндокард – эпикард был повышен у основания и снижен на верхушке сердца, т.е. возникла ситуация, характерная для СРР. Показано, что при проведении калиевой пробы в 100% случаев наблюдается усиление признаков СРР [11, 51].

В целом первичное изменение электролитного баланса в качестве причины возникновения СРР считается большинством авторов несостоятельной гипотезой, так как отклонений от нормы содержания электролитов у лиц с «чистым» СРР не обнаружено. Вероятно, электролитными нарушениями можно объяснить ЭКГ-динамику некоторых признаков синдрома, например, изменение полярности зубца T, длительности интервалов ЭКГ

при различных физиологических и патологических состояниях [29].

### Клиническое значение синдрома

Впервые СРР был описан в 1936 г. R. Shipley и W. Halloran как вариант нормальной ЭКГ. После описания его признаков изучение СРР долгое время не получало дальнейшего развития. Лишь в конце 70-х – начале 80-х годов XX этот феномен вновь привлек внимание исследователей. Предметом изучения стало клиническое значение СРР, механизмы его возникновения, а также уточнение его ЭКГ-признаков [13, 28].

Распространенность СРР в популяции, по данным разных авторов, колеблется в широких пределах – от 1 до 8,2% [2, 3, 13, 18, 29]. Обращает на себя внимание уменьшение частоты синдрома с увеличением возраста – от 25,3% в возрастной группе 15–20 лет до 2,1% у лиц старше 60 лет. С возрастом этот феномен может исчезать или маскироваться приобретенными нарушениями реполяризации [23].

У больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы данный синдром выявляется чаще, чем у лиц с экстракардиальной патологией. СРР регистрируется у 13% лиц с болью в области сердца, доставленных в отделения неотложной помощи [25]. У пациентов с аномалиями проводящей системы сердца СРР встречается в 35,5% случаев, наиболее часто наблюдаясь у больных с ранним возрастом дебюта пароксизмов аритмий – в 60,4% [23].

СРР выявляется у 19,5% пациентов терапевтического стационара, в среднем несколько чаще у мужчин (19,7%), чем у женщин (15,0%). Достоверно чаще синдром регистрируется при наличии заболеваний сердечно-сосудистой системы (рис. 2). Обращает на себя внимание то, что пациенты с СРР достоверно чаще страдают сердечно-сосудистыми заболеваниями (рис. 3), в особенности нейроциркуляторной дистонией (12,1% пациентов с СРР против 6,5% пациентов без него) [5].

СРР – причина многочисленных диагностических ошибок. Подъем

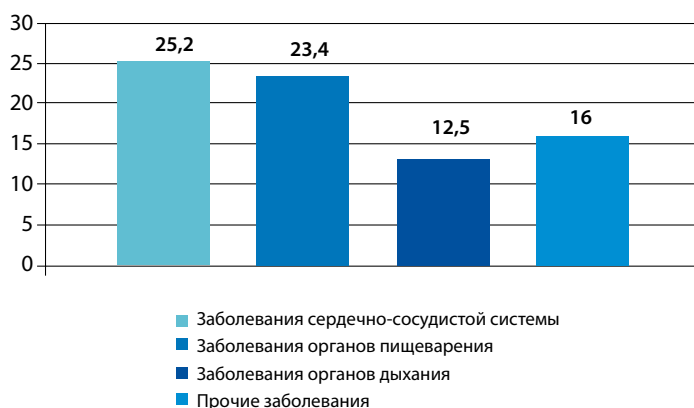


Рисунок 2. Встречаемость СРР при различной патологии внутренних органов

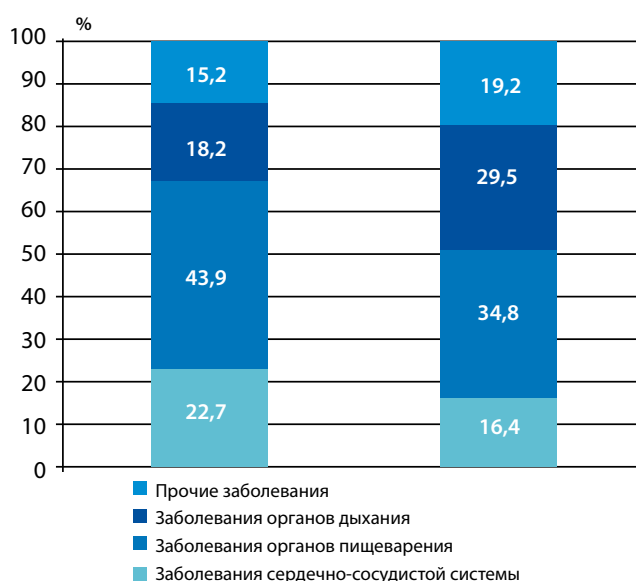


Рисунок 3. Структура заболеваний внутренних органов у пациентов с СРР и без такового

сегмента ST на ЭКГ служит поводом для дифференциальной диагностики с гипертрофией ЛЖ, блокадой левой ножки пучка Гиса, перикардитом, тромбоэмболией легочной артерии, интоксикацией препаратами наперстянки, острым инфарктом миокарда [4, 17, 21, 42, 44, 49, 62].

Течение некоторых сердечно-сосудистых заболеваний, в частности нейроциркуляторной дистонии, сопровождающихся выраженными вегетативными приступами с болями в области сердца, может вызывать затруднения в плане исключения инфаркта миокарда. Регистрация ЭКГ в таких ситуациях затрудняет дифференциальную диагностику. Это объясняется схожими ЭКГ-проявлениями СРР и острой фазы инфаркта миокарда: подъемом сег-

мента ST и высоким зубцом T. Не редкостью является возникновение СРР после случившегося инфаркта миокарда. Сочетание синдрома с вышперечисленной патологией заставляет более внимательно относиться к клинической картине заболевания, изменениям лабораторных показателей, данным инструментальных методов диагностики. Большое значение приобретает оценка ЭКГ в динамике [25].

Интересным представляется вопрос состояния вегетативной нервной системы у лиц с СРР. Выраженная симпатикотония в ряде случаев приводит к полному исчезновению признаков СРР на ЭКГ. Ваготония является фактором усиления выраженности синдрома. При суточном мониторинговании ЭКГ у лиц

с СРР в ночное время его признаки усиливаются, что также может свидетельствовать о значении влияния вагуса в манифестации данного синдрома. Усиление парасимпатикотонии у больных с функциональными расстройствами деятельности сердечно-сосудистой системы, в частности с нейроциркуляторной дистонией, объясняет более частое выявление СРР у данных лиц [8, 9].

О прогностическом значении СРР нет единого мнения. Большинство авторов считают его доброкачественным ЭКГ-феноменом [18, 57, 64], в то же время накопленные к настоящему времени данные заставляют взглянуть на СРР как на возможное звено или проявление патологических процессов, происходящих в миокарде [8, 29, 33].

Стабильные нарушения ритма и проводимости у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями при наличии СРР встречаются в 2–4 раза чаще и могут сочетаться с пароксизмами суправентрикулярных тахикардий. При электрофизиологическом исследовании у 37,9% практически здоровых лиц с СРР индуцируются пароксизмальные суправентрикулярные нарушения ритма. В структуре нарушений ритма преобладает фибрилляция предсердий – 71% от всех аритмий (рис. 4). В качестве причин аритмогенности СРР предполагаются как врожденные аномалии строения проводящей системы сердца, так и повышенный тонус парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, имеющих непосредственное влияние на возникновение наджелудочковых аритмий [23].

Необходимо также отметить, что не во всех исследованиях [18, 25] была выявлена разница в частоте и структуре нарушений ритма сердца, возникающих у лиц с СРР, по сравнению с аналогичной группой лиц без этого синдрома. На фоне физической нагрузки у лиц с СРР уменьшается аритмогенность синдрома [20]. По мнению авторов, катехоламины, вырабатываемые во время физической нагрузки, способствуют ликвидации или уменьшению разницы в длительности потенциала действия

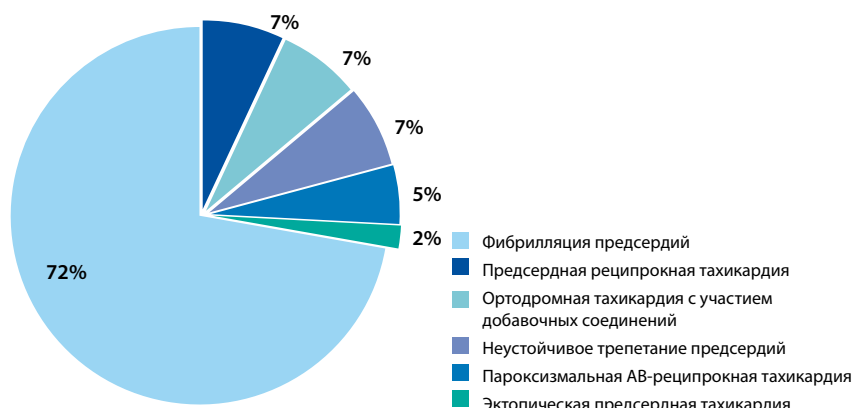


Рисунок 4. Характеристика нарушений сердечного ритма, вызванных при электрофизиологическом исследовании сердца у практически здоровых лиц с СРР

разных областей миокарда.

В последнее время складывается мнение, что нарушения ритма и проводимости, возникающие у лиц с СРР, обусловлены не столько самим синдромом, сколько его «провоцирующей» аритмогенной активностью при патологии сердечно-сосудистой системы, и это необходимо учитывать при планировании антиаритмической терапии [23].

Рядом авторов СРР рассматривается как кардиальный маркер соединительнотканной дисплазии (СТД) [25]. По нашим данным, у обследуемых с СРР достоверно чаще (51%), чем у лиц без данного феномена (41%), выявляются некоторые изолированные признаки недифференцированной СТД (долихоморфия, гипермобильность суставов, арахнодактилия). По мере усиления выраженности синдрома количество регистрируемых признаков недифференцированной СТД возрастает [9].

При рассмотрении СРР как проявления синдрома СТД сердца особое положение занимает прогностическое значение сочетания СРР и добавочных хорд ЛЖ. Считается, что наиболее клинически значимыми являются поперечно-базальные и множественные хорды, которые ведут к нарушениям внутрисердечной гемодинамики и диастолической функции сердца, способствуют возникновению сердечных аритмий [22, 26, 27]. В качестве причины развития экстрасистолии рассматривается аномальное растяжение

папиллярных мышц, развитие митральной регургитации. По нашим данным, при СРР достоверно чаще выявляются признаки СТД, чем у лиц без него: 57,1 и 33,3% соответственно. Более чем у трети лиц с СРР регистрируются косые добавочные хорды ЛЖ (35% в группе с СРР и 9% обследуемых без СРР) [38]. Добавочные хорды способны стать причиной нарушений гемодинамики. Такие нарушения чаще всего проявляются ухудшением диастолической функции ЛЖ, возникающим из-за противодействия расслаблению при высоком расположении косых хорд. Увеличение жесткости миокарда может происходить и за счет ухудшения интрамурального кровотока, возникающего при натяжении хорды. Показано, что добавочные хорды при их базальном расположении способны вести к снижению толерантности к физическим нагрузкам [36]. По нашим данным, у лиц с СРР и косыми базально-срединными хордами выявляются наибольшие изменения функции расслабления ЛЖ [6].

Нами проведена оценка состояния центральной гемодинамики у практически здоровых лиц младшего возраста (24,9±0,6 года) с СРР по сравнению с обследуемыми без данного феномена. Лица с СРР по сравнению с обследуемыми без него характеризуются ухудшением функции расслабления ЛЖ, ослаблением сократительной функции левых камер сердца, увеличением массы миокарда ЛЖ [8].



При сравнении исследуемых эхокардиографических показателей в группах различной выраженности СРР оказалось, что по мере увеличения ЭКГ-проявлений данного синдрома выявленные отклонения в параметрах центральной гемодинамики усиливаются. В то же время абсолютные значения этих показателей в группах лиц с изучаемым синдромом остаются, как правило, в пределах возрастной нормы. Крайние степени выраженности СРР характеризуются появлением у некоторых лиц признаков бессимптомной диастолической дисфункции ЛЖ сердца. Доля их составила 3,5% от всех обследуемых с СРР [6].

Влияние СРР на показатели центральной гемодинамики у лиц старшей возрастной группы до сих пор оставалось неизученным. Наши исследования показали, что у практически здоровых лиц старшего возраста (50,9±1,9 года) с СРР регистрируются достоверно худшие показатели сократимости и расслабления миокарда левых камер сердца, увеличение массы миокарда по сравнению с лицами без синдрома. По мере усиления выраженности синдрома различия между контрольной группой (лица без СРР) и обследуемыми с СРР увеличивались. В группе с максимальной выраженностью синдрома доля лиц с бессимптомной дисфункцией ЛЖ сердца составляла половину от всех обследуемых с СРР. В контрольной группе бессимптомная дисфункция ЛЖ регистрировалась в 10% случаев [8].

Стресс-эхокардиография, проведенная всем обследуемым старшей возрастной группы, показала, что у лиц с СРР в ответ на физическую нагрузку отмечается незначительный прирост фракции выброса ЛЖ (2%), в то время как в контрольной группе ее прирост составил 20%. Отсутствие прироста фракции выброса

и даже ее снижение наблюдалось у обследуемых с крайними степенями выраженности синдрома [9]. Ухудшение характеристик центральной гемодинамики по мере увеличения выраженности СРР, появление патологических изменений диастолической и систолической функций в ряде случаев крайней выраженности изучаемого синдрома, увеличение доли выявляемых гемодинамических отклонений в старшем возрасте заставляют предположить патогенетическую связь между СРР и сердечной недостаточностью [7]. По-видимому, СРР при достаточной выраженности может являться самостоятельным фактором ее формирования [9].

Представленные данные диктуют, на наш взгляд, необходимость существенного изменения отношения врачей общей практики к факту диагностики у обследуемого лица (освидетельствуемого на предмет годности к работе в экстремальных условиях) или пациента СРР желудочков сердца.

Выявление при ЭКГ-обследовании СРР требует выполнения следующего алгоритма:

- проведение расспроса и физического исследования с целью выявления признаков хронической сердечной недостаточности, нарушений сердечного ритма;
- фенотипическое обследование пациента с целью выявления внешних признаков недифференцированной СТД, оценка выраженности дисплазии;
- оценка степени выраженности синдрома ранней реполяризации;
- проведение суточного мониторирования ЭКГ с целью исключения пароксизмальных нарушений сердечного ритма;
- проведение эхокардиографии покоя с целью исключения

скрытой систолической и диастолической дисфункции миокарда, наличия ремоделирования ЛЖ;

- у лиц со средней и максимальной выраженностью СРР при нормальных показателях эхограммы в покое – проведение стресс-эхокардиографии с целью выявления признаков систолической дисфункции на фоне физической нагрузки.

При выявлении диастолической и систолической дисфункции ЛЖ и признаков его ремоделирования пациентам с СРР следует рекомендовать комплекс принятых современной клинической практикой немедикаментозных мер, направленных на профилактику и лечение хронической сердечной недостаточности: оптимизацию питания, употребления соли и воды; индивидуализацию объема физической нагрузки и организации образа жизни; регулярный медицинский мониторинг функциональных показателей сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, СРР не является безобидным ЭКГ-феноменом, как считалось в середине прошлого века. СРР выявляется у 20% пациентов терапевтического стационара, преобладая в группе больных с сердечно-сосудистой патологией. Синдром сочетается с более частым возникновением наджелудочковых нарушений сердечного ритма. СРР является кардиальным маркером СТД. Увеличение выраженности синдрома сочетается с более частым выявлением фенотипических признаков СТД. СРР сопровождается ухудшением состояния центральной гемодинамики. По мере усиления выраженности синдрома эти изменения нарастают, в отдельных случаях приводят к появлению признаков хронической сердечной недостаточности, развитию гипертрофического ремоделирования миокарда. ■

### Список литературы

1. Аббакумов С.Д., Романов М.М., Стае М. Синдром преждевременной реполяризации желудочков // Кардиология. – 1979. – Т. 19, №7. – С. 82–86.
2. Андрейченко Т.А., Шепелева А.А., Сергеев И.Н. Состояние здоровья выпускников медицинского колледжа // Приложение к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика». – 2005. – Т. 4, №4. – С. 14–15.
3. Ахмедов Н.А. Синдром ранней реполяризации и функциональное состояние сердца у жителей Азии, Африки и Латинской Америки // Кардиология. – 1986. – Т. 26, №6. – С. 63–65.
4. Бенюмович М.С., Сальников С.Н. Дифференциальная диагностика синдрома преждевременной реполяризации желудочков и поражений миокарда // Кардиология. – 1984. – Т. 24, №5. – С. 96–99.

5. Бобров А.Л. Течение заболеваний внутренних органов у пациентов с синдромом ранней реполяризации желудочков сердца // Достижения и перспективы медицинской реабилитации: Сб. науч. трудов, посвященный 70-летию Военного санатория «Чемитоквадже». – Сочи, 2004. – С. 174–175.
6. Бобров А.Л., Бойцов С.А., Темнов А.Н. Электро- и эхокардиографические особенности синдрома ранней реполяризации желудочков // Сердечная недостаточность. – 2002. – №4. – С. 565–569.
7. Бобров А.Л., Шуленин С.Н. Новая классификация синдрома ранней реполяризации желудочков: клиническое значение и применение // Кардиология СНГ. – 2006. – Т. 4, №1. – С. 123.
8. Бобров А.Л., Шуленин С.Н. Эхокардиографические изменения у практически здоровых лиц с синдромом ранней реполяризации // Вестник Российской военно-медицинской академии. Приложение. – 2005. – №1 (13). – С. 63–64.
9. Бобров А.Л., Шуленин С.Н. Эхокардиографические изменения у практически здоровых лиц среднего возраста с синдромом ранней реполяризации желудочков // Вестник Российской военно-медицинской академии. Приложение. – 2005. – №2 (13). – С. 127–128.
10. Большакова Т.Ю. Электрокардиографический синдром преждевременной реполяризации желудочков: распространенность, патогенез, дифференциальная диагностика: Автореф. дис... канд. мед. наук. – Томск, 1992. – 23 с.
11. Большакова Т.Ю., Шульман В.А. О патогенезе синдрома ранней реполяризации // Кардиология. – 1996. – Т. 36, №10. – С. 55–56.
12. Воробьев Л.П., Грибкова И.Н., Басина М.Г., Петрусенко Н.М. Сочетание синдрома ранней реполяризации желудочков и синдрома Вольфа-Паркинсона-Уайта // Кардиология. – 1988. – Т. 28, №8. – С. 104.
13. Воробьев Л.П., Грибкова И.Н., Петрусенко Н.М. Возможные механизмы возникновения синдрома ранней реполяризации желудочков // Кардиология. – 1985. – Т. 25, №4. – С. 110–112.
14. Воробьев Л.П., Грибкова И.Н., Петрусенко Н.М. и др. Взаимоотношения синдрома ранней реполяризации желудочков, пролапса митрального клапана и добавочных хорд левого желудочка // Кардиология. – 1991. – Т. 31, №9. – С. 106–108.
15. Воробьев Л.П., Грибкова И.Н., Петрусенко Н.М. Малые признаки при синдроме ранней реполяризации желудочков // Кардиология. – 1990. – Т. 30, №3. – С. 92–94.
16. Воробьев Л.П., Грибкова И.Н., Петрусенко Н.М., Ляхова Т.М. Синдром ранней реполяризации желудочков у больных пороками сердца // Кардиология. – 1990. – Т. 30, №6. – С. 85–88.
17. Грибкова И.Н., Петрусенко Н.М., Казюлин А.Н., Демин А.И. 25-летнее наблюдение за больным с синдромом ранней реполяризации желудочков, симулирующим рецидивирующий инфаркт миокарда // Кардиология. – 1987. – Т. 27, №7. – С. 118–119.
18. Гриценко Э.Т. Некоторые аспекты генеза синдрома ранней реполяризации желудочков // Кардиология. – 1990. – Т. 30, №6. – С. 81–85.
19. Гуляев В.А., Карташов В.Т. Перспективы развития диспансеризации в армии и на флоте // Воен.-мед. журн. – 2003. – Т. 324, №1. – С. 28–36.
20. Гусаров Г.В., Морощкин В.С., Антонова И.С., Канцевич И.А. Поздние потенциалы у лиц с синдромом ранней реполяризации желудочков // Вестн. аритмологии. – 1998. – №10. – С. 55–57.
21. Дашевская А.А., Скрибник Э.Я., Чевалкова Р.А., Серова Г.А. Синдром преждевременной реполяризации желудочков и как причина ошибочного диагноза ишемической болезни сердца // Сов. медицина. – 1983. – №1. – С. 81–83.
22. Домницкая Т.М. Прижизненная диагностика аномально расположенных хорд сердца у взрослых и детей // Терапевт. арх. – 1997. – Т. 69, №11. – С. 60–62.
23. Дупляков Д.В., Емельяненко В.М. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта у лиц с синдромом ранней реполяризации желудочков // Кардиология. – 1998. – Т. 38, №3. – С. 46–48.
24. Колесников Д.В. Наследственные маркеры пароксизмальных нарушений сердечного ритма у больных с аномалиями проводящей системы сердца: Автореф. дис... канд. мед. наук. – СПб., 1997. – 21 с.
25. Локшин С.Л., Васильева Л.И., Правосудович С.А. и др. Клинико-инструментальная оценка синдрома ранней реполяризации желудочков // Материалы 2-го междунар. панславянского конгресса по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца. – Санкт-Петербург, 1994. – С. 146.
26. Нранян Н.В. Клиническое значение ложных сухожилий желудочков сердца (результат пятилетнего наблюдения) // Кардиология. – 1991. – Т. 31, №1. – С. 83–86.
27. Переточилина Т.Ф., Иорданиди С.А., Антифьев В.Ф. Аритмогенное значение аномальных хорд сердца // Доктор Лэдинг. – 1995. – №3. – С. 23–25.
28. Скоробогатый А.М. Электрокардиографическая диагностика и классификация синдрома ранней реполяризации желудочков // Клинич. медицина. – 1985. – Т. 63, №1. – С. 47–51.
29. Скоробогатый А.М. Синдром ранней реполяризации желудочков // Кардиология. – 1986. – Т. 26, №11. – С. 89–94.
30. Скоробогатый А.М., Калитенко Б.А., Пекуш А.П., Сидоренко А.В. Синдром ранней реполяризации желудочков при патологии сердечно-сосудистой системы // Кардиология. – 1990. – Т. 30, №6. – С. 103–105.
31. Скоробогатый А.М., Калитенко Б.А., Пекуш А.П., Сидоренко А.В. Патология сердечно-сосудистой системы и синдром ранней реполяризации желудочков // Терапевт. арх. – 1990. – Т. 62, №4. – С. 33–35.
32. Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Блохина И.Г. и др. Ложные хорды: расположение в полости желудочка и клиническая значимость // Визуализация в клинике. – 1993. – №2. – С. 9–12.
33. Сторожаков Г.И., Струтынский А.В., Авадьев Р.А., Кисляк О.А. Синдром ранней реполяризации желудочков // Кардиология. – 1992. – Т. 32, №9/10. – С. 107–111.

34. Шуленин С.Н., Бобров А.Л. Способ диагностики скрытой сердечной недостаточности: Пат. 2279843 Российская федерация, МПК8 А 61В 5/02. – №2004113713/14; Заявл. 05.05.04; Опубл. 20.07.06. Бюл. №20. – 2 с.
35. Эпштейн Р.С., Кузнецова З., Ячейка М. // Астраханская обл. науч. конф. врачей. Тезисы докладов. – Астрахань, 1989. – С. 45–46.
36. Юренев А.П., Деверэ Р., Рынскова Е.Е., Дубов П.Б. Об аномальных хордах сердца // Терапевт. арх. – 1995. – Т. 67, №8. – С. 23–25.
37. Austoni H., Rosati R., Gregorini L. et al. Stellectomy and exercise in man // Amer. J. Cardiol. – 1979. – Vol. 43, №5. – P. 399.
38. Boitsov S., Bobrov A. Correlations between connective tissue dysplasia and early repolarization syndrome // European Heart Journal. – 2003 September. – Vol. 24, Abstr. Suppl. – P. 49.
39. Chou T.C. Electrocardiography in clinical practice. – New York: Grune and Stratton, 1979. – IX, 599 p.
40. Douglas P.S., Carmichael K.A., Pavlsky P.M. Extreme hypercalcemia and electrocardiographic changes // Am. J. Cardiol. – 1984. – Vol. 54, №6. – P. 674.
41. Goldberger E. Electrovectorcardiography; a simple method of studying vectorcardiography, using the conventional electrocardiogram // Am. J. Cardiol. – 1959. – Vol. 3, №1. – P. 124–128.
42. Guo Z.G., Peng J., Meng S.R., Wang P. Differential diagnosis of early repolarization syndrome in patients with ST-segment elevation: report of 5 cases // Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao. – 2002. – Vol. 22, №11. – P. 1033.
43. Gussak I., Antzelevitch C. Early repolarization syndrome: clinical characteristics and possible cellular and ionic mechanisms // J. Electrocardiol. – 2000. – Vol. 33, №4. – P. 299–309.
44. Hasbak P., Engelmann M.D. Early repolarization. ST-segment elevation as a normal electrocardiographic variant // Ugeskr. Laeger. – 2000. – Vol. 162, №44. – P. 5928–5929.
45. Hugo N., Dormehl I.C., Gelder A.L. A positive wave at the J point of electrocardiograms of anaesthetized baboons // J. Med. Primatol. – 1988. – Vol. 17, №6. – P. 347.
46. Kralios T.A., Martin L., Burgess M.L., Malar K. Local ventricular repolarisation changes due to sympathetic nerve branch stimulation // Amer. J. Physiol. – 1975. – Vol. 228, №5. – P. 16–21.
47. Kuo C.S., Surawicz B. Ventricular monophasic action potential changes associated with neurogenic wave abnormalities and isoprotarenal administration in dogs // Amer. J. Cardiol. – 1976. – Vol. 38, №2. – P. 170–177.
48. Litovsky S.H., Antzelevitch C. Rate dependence of action potential duration and refractoriness in canine ventricular endocardium differs from that of epicardium: role of the transient outward current // J. Am. Coll. Cardiol. – 1989. – Vol. 14, №4. – P. 1053.
49. MacKenzie R. Asymptomatic ST-segment elevation // J. Insur. Med. – 2004. – Vol. 36, №1. – P. 84–87.
50. Mirvis D.M. Evaluation of normal variations in ST-segment patterns by body surface isopotential mapping ST-segment elevation in absence of heart disease // Amer. J. Cardiol. – 1982. – Vol. 50, №1. – P. 122–128.
51. Morace G., Padeletti L., Porciani V.C., Panam F. Effect of isoproterenol on the «early repolarisation» syndrome // Amer. Heart J. – 1979. – Vol. 97, №3. – P. 343–347.
52. Okamoto M., Nagata S., Parn J. et al. // J. Cardiology. – 1981. – Vol. 11, №1. – P. 265–270.
53. Parisi F., Beckmann C.H., Lancaster M.C. The spectrum of ST-segment elevation in the electrocardiograms of healthy adult men // J. Electrocardiol. – 1971. – Vol. 4, №1. – P. 137–144.
54. Poh K.K., Low A., Tan H.C., Chia B.L. Early repolarization pattern occurring with the Wolff-Parkinson-White syndrome // Asian Cardiovasc. Thorac. Ann. – 2003. – Vol. 11, №3. – P. 263–265.
55. Randall W.C., Armous I.D., Gels W.P. et al. Regional cardiac distribution of the sympathetic nerves // Fed. Proc. – 1972. – Vol. 31, №4. – P. 1199–1208.
56. Randall W.C., Szentivanyi M., Pace I.B. et al. Patterns of sympathetic nerve projection on to canine heart // Circulat. Res. – 1968. – Vol. 22, №3. – P. 315.
57. Shipley R.A., Halloran W.R. The fourlead electrocardiogram in 200 normal men and women // Amer. Heart J. – 1936. – №11. – P. 325–345.
58. Solomon A., Barish R.A., Browne B., Tso E. The electrocardiographic features of hypothermia // J. Emerg. Med. – 1989. – Vol. 7, №2. – P. 169.
59. Sridharan M.R., Horan L.G. Electrocardiographic J wave of hipercalcemia // Am. J. Cardiol. – 1984. – Vol. 54, №6. – P. 672.
60. Takamoto T., Nitta M., Tsujibayashi T. et al. The prevalence and clinical features of pathologically abnormal mitral valve leaflets (myxomatous mitral valve) in the mitral valve prolapse syndrome: an echocardiographic and pathological comparative study // J. Cardiol. – 1991. – Vol. 21. – P. 75–86.
61. Ueda H., Yanai Y., Murao S. et al. Electrocardiographic and vectorcardiographic changes produced by electrical stimulation of the cardiac nerves // Jap. Heart. J. – 1964. – Vol. 28. – P. 359–372.
62. Vacanti L.J. Thoracic pain and early repolarization syndrome at the cardiologic emergency unit // Arq. Bras. Cardiol. – 1996. – Vol. 67, №5. – P. 335–338.
63. Van Dam I., Fast J., de Boo T. et al. Normal diastolic filling patterns of the left ventricle // Europ. Heart J. – 1988. – Vol. 9, №2. – P. 165.
64. Wasserburger R.D., Alt W.I. The normal RS-T segment elevation // Amer. J. Cardiol. – 1961. – №8. – P. 184–192.
65. Yanowitz F., James B.A., Preston B., Abilltekov I.A. Functional distribution of right and left stellate innervation to the ventricles production of neurogenic electrocardiographic changes by unilateral alteration of sympathetic tone // Circulat. Res. – 1966. – Vol. 18, №4. – P. 416.

*Впервые опубликовано в журнале «Медицина неотложных состояний», №1 (48), 2013 г.*

# Клиническая фармакология ацетилсалициловой кислоты и особенности лекарственных форм – ключ к эффективному и безопасному применению для профилактики тромбозов



В.В. Рафальский<sup>1,2</sup> – д.м.н., профессор, А.В. Крикова<sup>1</sup> – д.м.н.

<sup>1</sup> Смоленский государственный университет Минздрава России, г. Смоленск

<sup>2</sup> Институт клинической фармакологии, г. Смоленск

В настоящее время низкодозовая ацетилсалициловая кислота (АСК) является основным препаратом для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. При использовании в качестве профилактического средства АСК имеет фармакокинетические и фармакодинамические особенности, понимание которых принципиально важно при использовании препарата в качестве антитромботика. В частности, максимальная антитромботическая эффективность АСК развивается при использовании низких доз в диапазоне 75–150 мг/сут. Показана возможность снижения антитромботической активности АСК при совместном применении с некоторыми нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Наиболее серьезной нежелательной реакцией при приеме АСК является кровотечение из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), мерами профилактики которого являются: использование низких доз АСК, учет факторов риска со стороны пациента и выбор оптимальной лекарственной формы АСК, предотвращение лекарственных взаимодействий. Используется несколько лекарственных форм АСК. Так, кишечнорастворимые формы не только улучшают переносимость препарата, но и предупреждают кровотечения из ЖКТ. Использование АСК в комбинации с антацидами не приводит к снижению гастротоксичности АСК.

**Ключевые слова:** ацетилсалициловая кислота, профилактика, сердечно-сосудистые заболевания.

Одним из важнейших направлений современной кардиологии является профилактика развития сердечно-сосудистых (СС) заболеваний. Широкое внедрение практики первичной профилактики ишемической болезни сердца в развитых странах позволило значительно снизить смертность от коронарных причин за последние десятилетия [1]. Одним из самых простых, доступных и эффективных подходов в профилактике СС-осложнений является применение антитромбоцитарных препаратов (АТП). В частности, возможность применения ацетилсалициловой кислоты (АСК) как АТП впервые была сформулирована

Джоном Вейном еще в 1971 г., а первые сообщения о клиническом подтверждении данной гипотезы были опубликованы в течение 1970-х гг. [2]. В настоящее время целесообразность широкого использования АСК для вторичной профилактики, т.е. у пациентов с высоким риском СС-осложнений, не вызывает сомнения. Показано, что АСК предотвращает рецидивы СС-осложнений у 36 пациентов из 1000, получающих АСК в течение 2 лет [3, 4].

В то же время целесообразность использования АСК в качестве первичной профилактики менее очевидна [5], особенно при попытке поиска доказательств с помощью

мета-анализов рандомизированных клинических исследований (РКИ). Не исключено, что свой вклад вносит высокая гетерогенность объединяемых данных, т.к. при анализе более однородных популяций в ряде случаев удается показать относительно высокую эффективность применения АСК для первичной профилактики, например, у мужчин 40–69 лет без повышенного риска кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [6]. Строго говоря, решающим моментом для оценки целесообразности использования АСК для профилактики является оценка соотношения пользы, заключающейся в предотвращенных СС-

осложнениях, и вреда, под которым обычно подразумевается кровотечение из ЖКТ (рис.). У пациентов после перенесенных СС-событий (инфаркт миокарда (ИМ), нестабильная стенокардия и др.) риск развития осложнений в десятки раз выше, чем у пациентов, у которых присутствуют только факторы риска. Окончательного объективного решения вопроса по оценке факторов риска пока не существует, особенно у пациентов с умеренным риском развития осложнений. В настоящее время, с одной стороны, происходит попытка оценки места АСК в первичной профилактике с помощью мета-анализов уже выполненных исследований [5, 7, 8], с другой стороны, выполняются новые крупные исследования для уточнения показаний [8].

В качестве одного из дополнительных факторов в пользу широкого применения АСК для профилактики СС-осложнений, рассматривается способность АСК при длительном приеме снижать частоту возникновения некоторых онкологических заболеваний, прежде всего колоректального рака [9, 10]. В мета-анализе эпидемиологических исследований установлено, что длительный прием АСК приводит к снижению относительного риска (ОР) колоректального рака (ОР – 0,73, 95% доверительный интервал (ДИ), 0,67–0,79) и некоторых других злокачественных поражений ЖКТ – плоскоклеточного рака пищевода (ОР 0,61, ДИ – 0,50–0,76), аденокарциномы кардиального отдела желудка (ОР – 0,67, ДИ – 0,54–0,83) [11]. В РКИ показано, что при непрерывном 5-летнем применении АСК 20-летний риск колоректального рака снижается на 22–32% [12]. Длительный прием АСК приводит также к умеренному снижению риска рака груди (ОР – 0,90, ДИ – 0,85–0,95) и простаты (ОР – 0,90, ДИ – 0,85–0,96) [11].

Однако в настоящей публикации мы хотели бы коснуться не столько вопросов обоснования показаний для использования АСК, сколько некоторых особенностей его клинической фармакологии и отличий отдельных лекарственных форм. Эти особенности связаны как с фарма-

кокинетикой и фармакодинамикой препарата, так и с необходимостью длительного, практически пожизненного применения АСК. Длительный прием АСК предопределяет более высокий риск развития нежелательных реакций, лекарственных взаимодействий (ЛВ), прекращения приема АСК по инициативе пациента. В связи с этим возрастает значение подходов, направленных на повышение приверженности пациентов к терапии. Сложность соблюдения режима профилактического приема АСК связана с хорошо известной особенностью мотивации пациентов на получение сиюминутной пользы, изменение качества жизни в текущий момент времени. В то время как эффект от приема АСК развивается через годы и не всегда очевиден для пациента. Поэтому усилия, направленные на улучшение переносимости и повышения комплаентности к АСК, являются ключевыми для реализации профилактического действия препарата.

### Фармакодинамика АСК

АСК обладает несколькими серьезными фармакодинамическими особенностями, существенно отличающими АСК от других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Обсуждая фармакодинамику (ФД) АСК, важно разделять антитромботическое действие АСК, с одной стороны, и противовоспалительное, жаропонижающее и анальгетическое действия, с другой стороны.

**В настоящее время целесообразность широкого использования АСК для вторичной профилактики, т.е. у пациентов с высоким риском СС-осложнений, не вызывает сомнения. Показано, что АСК предотвращает рецидивы СС-осложнений у 36 пациентов из 1000, получающих АСК в течение 2 лет**

Развитие антитромботических эффектов АСК возможно после необратимого ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ) 1-го типа тромбоцитов АСК путем ацетилирования серина в позиции 529 активного центра ЦОГ-1. Подобные изменения

предотвращают возможность дальнейшего взаимодействия ЦОГ-1 и арахидоновой кислоты, что ведет к блокированию образования простагландина G2 и продукции тромбоксана (ТХ) A2.

Противовоспалительное действие реализуется путем ингибирования ЦОГ-2 салициловой кислотой (СК), образующейся при гидролизе АСК эстеразами сыворотки и печени. То есть в случае развития противовоспалительного действия АСК выступает в роли пролекарства, а действующим веществом является СК, а в случае антитромботического действия действующим веществом является негидролизованная молекула АСК [13, 14].

Следующий важный момент ФД АСК – необратимость ингибирования ЦОГ-1 тромбоцитов. Показано, что другие НПВП не обладают таким эффектом и после снижения сывороточных концентраций, происходит диссоциация НПВП и активного центра ЦОГ-1 тромбоцитов [15]. Учитывая, что безъядерные тромбоциты не обладают способностью ресинтезировать ЦОГ-1 *de novo*, после ацетилирования ЦОГ-1 тромбоцитов продукция ТХA2 становится невозможной в течение всего времени их циркуляции, которое не превышает 10 дней. Клетки эндотелия кровеносных сосудов, содержащие, в отличие от тромбоцитов, ядра, способны ресинтезировать ЦОГ, инактивированную АСК. Поэтому действие АСК на эндотелиальные клетки менее выражено, чем соответствующее действие на тромбоциты.

Крайне интересное явление – дозозависимая селективность АСК в отношении ЦОГ. При использовании низких доз АСК (менее 300 мг/сут.) ингибируется преимущественно ЦОГ-1 тромбоцитов и снижается синтез ТХA2, который играет ключевую роль в агрегации тромбоцитов, в то время как подавление ЦОГ-2 остается минимальным. При превышении суточной дозы АСК свыше 300–500 мг начинается дозозависимое усиление подавления активности ЦОГ-2, сопровождающееся как развитием противовоспалительных эффектов, так и снижением

антитромбоцитарного действия за счет снижения синтеза простагландина I<sub>2</sub>, который обладает способностью подавлять агрегацию тромбоцитов [4]. В связи с этим целесообразно использовать АСК в профилактических целях в суточной дозе, превышающей 300 мг. Клиническим подтверждением нелинейной ФД АСК стали данные мета-анализа Antithrombotic Trialists' Collaboration, в котором проводился отдельный анализ эффективности АСК в разных дозах. Было показано, что назначение низких доз АСК (75–150 мг/сут.) для длительной терапии сопровождается самым высоким эффектом, в то же время снижение или повышение дозы приводит к его снижению [16]. Таким образом, соблюдение оптимальных дозировок АСК (75–150 мг/сут.) при проведении антитромбоцитарной терапии не только способ минимизации дозозависимых нежелательных лекарственных реакций (НЛР), но и условие достижения оптимального профилактического антиагрегационного эффекта [17].

Клинический интерес представляют отличия в ФК различных лекарственных форм АСК, в частности между обычной и кишечнорастворимой (КР) формами. Отличия заключаются, прежде всего, в увеличении времени достижения  $C_{max} T_{1/2}$

К сожалению, чтобы получить достоверные данные по эффективности профилактического применения АСК, необходимо формировать когорты, включающие тысячи или десятки тысяч пациентов, что сопряжено с экономическими, организационными, этическими проблемами. В связи с этим для изучения ФД АСК нередко используют такие лабораторные тесты, как определение сывороточного ТХА<sub>2</sub> и его стойких метаболитов в моче (ТХВ<sub>2</sub>) или использование аппаратных методик (оптическая агрегометрия, PFA-100, PRFA-ASA, VerifyNow™ и др.). Однако необходимо отметить, что оценка активности тромбоцитов *ex vivo* (суррогатный метод оценки эффективности АСК) в настоящее время



**Примечание.** «Польза» – число пациентов, у которых удалось предотвратить серьезные СС-события на 100 пациентов, получавших АСК, в год. «Вред» – число пациентов, у которых развились серьезные кровотечения из ЖКТ в расчете на 1000 пациентов, получавших АСК, в течение 1 года.

**Рисунок.** Соотношение «польза-вред» при профилактическом приеме АСК у разных категорий пациентов, адаптировано по [4]

не может с достаточной точностью прогнозировать клиническую эффективность АСК [15, 18, 19]. Также данный подход не позволяет достоверно сравнить различные режимы использования АСК или сопоставить эффективность различных лекарственных форм АСК. Это связано с тем, что, во-первых, данные методы не проходили валидацию в клинических исследованиях с использованием достаточного объема выборки, подходящего дизайна и адекватных конечных точек. Во-вторых, на сегодняшний день очевидно, что благоприятный профилактический эффект АСК реализуется не только за счет блокады ЦОГ-1. Описаны и другие механизмы, которые могут участвовать в предупреждении СС-осложнений, например, усиление фибринолиза или снижение свертывания крови, которые не связаны с подавлением синтеза ТХА<sub>2</sub>. К важным особенностям действия АСК относится его способность стабилизировать нестабильную атероматозную бляшку, также описана способность АСК подавлять экспрессию генов провоспалительных цитокинов, нормализации уровня С-реактивного белка [20]. Многие компоненты профилактического эффекта АСК не зависят от его антиагрегационного действия, отличают его от других антиагрегантов и делают уникальным препаратом [21, 22]. В связи с вышесказанным, несмотря на всю кажущуюся прос-

тоту и очевидность использования лабораторных тестов для оценки активности тромбоцитов, необходимо крайне взвешенно относиться к их применению в качестве конечных точек в исследованиях, изучающих или сравнивающих профилактический эффект АСК.

### Фармакокинетика

При обсуждении особенностей фармакокинетики (ФК) АСК необходимо, прежде всего, принимать во внимание, что антитромботическим действием обладает АСК, а не СК [21]. В целом ФК АСК достаточно вариабельна – отличия в величине ФК показателей при приеме дозы АСК 80 мг у здоровых добровольцев для отдельных параметров могут достигать 36% [23]. При приеме АСК внутрь абсорбция препарата приближается к 100%, однако биодоступность (доля препарата, достигающего системного кровотока) АСК составляет 50–68%. Во время абсорбции в системе воротной вены и в печени АСК подвергается пресистемному метаболизму – гидролизу [14]. Часть АСК, попавшая в системный кровоток, быстро гидролизуется эстеразами плазмы крови, поэтому период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) у АСК короткий – не более 15–20 мин. [24]. Время достижения пиковой концентрации ( $C_{max}$ ) АСК после приема дозы препарата 80 мг составляет 0,5 ч,  $C_{max}$  – 0,87–0,99 мкг/мл. Площадь под фармакокинетиче-

ской кривой (AUC) АСК составляет 0,73–0,98 мкг\*ч./мл, что в 10–15 раз меньше, чем аналогичный параметр у СК [23].

Клинический интерес представляют отличия в ФК различных лекарственных форм АСК, в частности между обычной и кишечнорастворимой (КР) формами. Отличия заключаются, прежде всего, в увеличении времени достижения  $C_{max} T_{1/2}$ . Для КР АСК они составляют 3,25 и 0,65 ч., в то время как для обычного АСК эти величины составляют 0,5 и 0,3 ч.  $C_{max}$  КР АСК ниже, чем при применении обычного АСК (0,17 мкг/мл) [25]. Очевидно, что подобные особенности ФК КР АСК ограничивают его применение при неотложных состояниях (для быстрого всасывания необходимо разжевать таблетку). В то время как при длительном профилактическом применении подобная особенность ФК имеет преимущества. Это связано с тем, что, с одной стороны,  $C_{max}$  АСК не имеют большого значения в реализации антитромботического эффекта [15]. Есть данные, позволяющие предполагать, что с величиной антитромботического эффекта наиболее тесно коррелирует величина площади под AUC. Причем при снижении AUC ниже определенного уровня антиагрегационный эффект АСК снижается резко, ступенчато.

Для суточной дозы АСК 80 мг пороговым уровнем AUC является 0,8 мкг\*ч./мл [23]. С другой стороны, в организме человека постоянно идет замена пула циркулирующих тромбоцитов, соответственно, препараты АСК с контролируемым высвобождением взаимодействуют с большим числом тромбоцитов после приема одной дозы препарата [26]. Косвенным свидетельством потенциального преимущества препаратов АСК с более длительным высвобождением является регистрация Food and Drug Administration (FDA) в конце 2015 г. препарата АСК с замедленным высвобождением [14, 26].

### Наиболее важные лекарственные взаимодействия АСК

При длительном профилактическом назначении АСК, особенно у пожилых пациентов, при наличии нескольких сопутствующих заболеваний существует высокая вероятность развития ЛВ (табл. 1). К особенностям ЛВ при использовании АСК относится то, что большинство из них является фармакодинамическими, ЛВ, проявляющихся на уровне всасывания, крайне мало. К последним можно отнести замедление всасывания и снижение  $C_{max}$ /AUX при совместном назначении

АСК с антацидами, содержащими магния или алюминия гидроксид [27, 28]. Указание на подобное взаимодействие присутствует также в инструкции по применению АСК. В связи с этим выглядит не вполне обоснованным использование препаратов, содержащих в своем составе АСК и гидроксид магния. Подобная комбинация, с одной стороны, может приводить к снижению концентрации АСК, с другой стороны, не обладает протективным действием по отношению к слизистой желудка.

Совместное назначение НПВП и АСК обладает двумя неблагоприятными фармакодинамическим ЛВ – первое взаимодействие связано с повышением риска развития НПВП-гастропатии и кровотечения из верхних отделов ЖКТ, второе может приводить к снижению антитромботического действия АСК. Повышение риска НПВП-гастропатии связано с синергичным действием НПВП и АСК на системный метаболизм эйкозаноидов, мерой профилактики подобных ЛВ является избегание одновременного назначения АСК и НПВП или назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП). Второй тип ЛВ связан с более тонким фармакодинамическим взаимодействием – конкурирование на уровне ЦОГ-1

Таблица 1. Основные лекарственные взаимодействия АСК [4, 15, 28]

Препарат	Результат взаимодействия	Меры профилактики
Алкоголь, антиагреганты, антикоагулянты, глюкокортикостероиды, НПВП	Повышение риска кровотечений из ЖКТ	Мониторинг, использование ИПП
Антациды	Повышение почечной экскреции АСК, снижение сывороточной концентрации АСК	Избегать комбинации
НПВП-ингибиторы ЦОГ-1 (ибупрофен, напроксен, целекоксиб, диклофенак)	Снижение антитромботического действия АСК	Избегать комбинации
Циклоспорин	Усиление нефротоксичности циклоспорина	Избегать комбинации, мониторировать функцию почек
Дигоксин	Возможно повышение концентрации дигоксина в сыворотке	Мониторинг концентрации дигоксина
Метотрексат, такролимус	АСК может вытеснять препараты из связи с белками и нарушать выведение	Коррекция дозы, мониторинг функции почек
Инсулин и пероральные антидиабетические препараты	Возможно усиление гипогликемического действия	Мониторинг уровня глюкозы

Таблица 2. Риск фармакодинамического лекарственного взаимодействия НПВП и АСК, приводящего к снижению антитромботической активности, сводные данные

Высокая вероятность	Низкая вероятность	Нет данных или данные противоречивые
Ибупрофен Напроксен Целекоксиб Диклофенак	Парацетамол Мази, гели с НПВП Рофекоксиб Этерококсиб Мелоксикам	Кетопрофен Сулиндак

тромбоцитов. При этом назначение НПВП до приема АСК может приводить к формированию временной связи НПВП – активный центр ЦОГ-1 и тем самым блокировать связывание с ЦОГ-1 молекул АСК [29]. В 2006 г. FDA обратило внимание врачей на эту проблему, подчеркнув, что совместное назначение ибупрофена (и некоторых других НПВП) и АСК может приводить к клинически значимому снижению антитромботического эффекта АСК [30]. Предупреждение FDA базировалось на исследованиях, выявляющих ФД-взаимодействие при совместном назначении 400 мг ибупрофена и АСК, при этом было показано, что ибупрофен связывается с ЦОГ-1 обратимо, но на время блокирует возможность взаимодействовать АСК и ЦОГ-1, однако после разрушения связи ЦОГ-1 – ибупрофен возможность АСК связываться с ЦОГ-1 восстанавливается [30].

Исследования, основанные на оценке уровня ТХВ2, показали, что прием ибупрофена в дозе 400 мг подавляет антитромботическое действие, если АСК будет принят в течение 30–60 мин. после приема НПВП. Сходный эффект отмечается, если АСК принимают в течение 8 ч. после назначения ибупрофена. Напротив, прием ибупрофена после приема АСК (спустя 1 ч. и более) не сопровождался снижением уровня ТХВ2 [31]. Таким образом, назначение АСК в течение 8 ч. после приема ибупрофена или ибупрофена в течение 1 ч. и ранее после приема АСК нецелесообразно. Позднее были накоплены данные по взаимодействию АСК с другими НПВП – напроксеном, целекоксибом, диклофенаком (табл. 2) [32–35]. Показано, что совместный прием АСК с парацетамолом, топическими формами диклофенака, рофекоксибом, этерококсибом, мелоксикамом не приводит к изменению антитромботического действия АСК [33, 36, 37]. Не накоплено достаточно данных для оценки потенциального взаимодействия АСК с кетопрофеном и сулиндаком [30].

АСК нередко назначается вместе с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), в связи

с этим необходимо обратить внимание на бытующее среди клиницистов ошибочное мнение, что совместное назначение АСК и иАПФ может приводить к снижению эффективности ингибиторов. Это мнение базируется на данных, полученных при некорректном ретроспективном анализе одного из исследований по изучению эффективности иАПФ, выполненного в начале 1990-х гг. В более поздних РКИ и мета-анализах не было найдено подтверждений данному наблюдению, соответственно, в настоящее время нет никаких противопоказаний против совместного использования этих препаратов [38, 39]. Более того, в исследованиях с участием здоровых добровольцев описана способность иАПФ (лизиноприл, каптоприл) и блокаторов рецепторов ангиотензина (кандесартан, лозартан) усиливать антитромботические эффекты АСК [40].

### Безопасность низкодозового АСК

Самыми распространенными НЛР при длительном приеме низкодозовой АСК являются кровотечения и проявления НПВП-гастропатии. Повышенный риск кровотечений – по сути, неотъемлемая часть антитромботического действия АСК, избавиться от которого, сохранив антитромботическое действие препарата, практически невозможно. Поэтому при использовании АСК крайне важным моментом является оценка соотношения «польза/вред», т.е. соотношение предотвращенных СС-осложнений к числу развившихся серьезных НЛР (рис.) [4]. Очевидно, что использование АСК более целесообразно у пациентов с высоким риском СС-

осложнений. Например, в пересчете на 1000 пациентов при профилактическом приеме АСК число предотвращенных СС-осложнений у пациентов, перенесших ИМ, в 100 раз выше, чем число развития серьезных кровотечений [2].

В целом оценка частоты кровотечений при использовании АСК по результатам отдельных исследований серьезно затруднена, т.к. их частота невысокая и не превышает 1–2 случаев на 1000 пациентов в год. В связи с этим выявить статистические различия сложно даже в исследованиях, включающих тысячи пациентов [2]. В мета-анализе, выполненном Antithrombotic Trialists' Collaboration, показано, что в целом частота внечерепных кровотечений при терапии АСК повышается в среднем в 1,5 раза. Абсолютное число внутричерепных кровотечений, развившихся при приеме АСК, составило менее 1 случая на 1000 пациентов в год. При этом увеличение риска кровотечения отмечается пропорционально во всех субпопуляциях пациентов, включенных в исследование [3].

Связанное с приемом АСК поражение ЖКТ является дозозависимой НЛР, по крайней мере в диапазоне доз от 30 до 1300 мг/сут. Поражение ЖКТ, приводящее к кровотечению, при приеме АСК объясняется как минимум двумя механизмами – дозозависимым подавлением активности ЦОГ-1 в слизистой ЖКТ и дозозависимым подавлением ЦОГ-1 тромбоцитов. Поэтому кровотечения из ЖКТ могут развиваться при приеме даже очень низких профилактических доз (АСК 50–75 мг/сут.) [41]. В то же время показано, что отношение шансов развития крово-



течения выше у пациентов, получавших более высокие дозы АСК, – 2,3; 3,2 и 3,9 для доз 75, 150 и 300 мг соответственно [4]. В исследовании CURRENT-OASIS 7 было показано, что терапия с использованием АСК в дозе 75–100 мг/сут. реже приводит к развитию кровотечений из ЖКТ, чем при использовании дозировок 300–325 мг/сут. [42]. В связи с тем, что у АСК нет выраженного дозозависимого профилактического эффекта в диапазоне рекомендуемых доз, но отмечается четкая зависимость от дозы при развитии НЛР, рекомендуется использовать минимальную дозу, эффективность которой доказана в клинических исследованиях (табл. 3) [4].

Необходимо отметить, что НПВП-гастропатия, являясь наиболее частой НЛР, связанной с приемом АСК, может проявляться не только в виде кровотечений из ЖКТ, но и в виде разнообразных жалоб со стороны ЖКТ (изжога, тошнота, рвота, боли в эпигастрии и др.). Подобные проявления НПВП-гастропатии при длительном приеме АСК могут наблюдаться у 25% больных и в 5–10% случаев могут являться причиной отмены препарата по инициативе пациента [43, 44].

В настоящее время описано несколько механизмов развития НПВП-гастропатий, причем традиционно ключевое место отводится системному действию НПВП, проявляющемуся в ингибировании ЦОГ-1 слизистой желудка с последующей блокадой эндогенного биосинтеза простагландинов E2 и простаглицлинов I2 – основных защитных резервов слизистой желудка [41]. Однако в последние годы накапливается информация о важном значении местного действия АСК на слизистую оболочку желудка. Причем предполагается, что АСК непосредственно или через провоспалительные цитокины могут вызывать апоптоз эпителиальных клеток [45, 46].

В настоящее время разработано несколько подходов, позволяющих снизить риск развития НПВП-гастропатии при приеме АСК: использование минимальной эффективной дозы, выявление фак-

Таблица 3. Минимальные суточные дозы АСК, при которых показан профилактический эффект препарата у разных категорий пациентов

Популяция пациентов/нозология	Минимальная эффективная суточная доза, мг/сут.
Преходящая ишемическая атака	50
Ишемический инсульт	50
Высокий СС-риск	75
Гипертония	75
Стабильная стенокардия	75
Нестабильная стенокардия	75
Выраженный стеноз сонных артерий	75
Острый ИМ	160
Острый ишемический инсульт	160

торов риска гастропатии, использование ингибиторов протонной помпы (ИПП), использование особых лекарственных форм. Выявление факторов риска развития НПВП-гастропатии является одной из самых простых и в то же время эффективных профилактических мер ее возникновения при длительном приеме АСК. К факторам риска развития НПВП-гастропатии традиционно относят язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе, возраст старше 60 лет, инфицирование *Helicobacter pylori*, лиц, принимающих препараты, усиливающие гастротоксичность АСК (глюкокортикоиды, антикоагулянты, НПВП) [4, 14].

В качестве фармакологической коррекции неблагоприятного воздействия АСК на слизистую желудка рассматривались несколько групп препаратов: гастроцитопротекторы (мизопростол и другие синтетические аналоги простагландина E), антисекреторные препараты (ИПП, антагонисты H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов), антациды. Однако в настоящее время единственной группой, рекомендуемой для профилактики и терапии НПВП-гастропатии, являются ИПП [46]. Так, назначение в течение 26 нед. эзомепразола в дозе 20 мг/сут. совместно с АСК снижает риск развития язв желудка и двенадцатиперстной кишки с 5,4 до 1,6% [37].

Ранее существовало предположение, базирующееся на небольших

исследованиях, что у пациентов, имеющих противопоказания со стороны ЖКТ для приема АСК, можно использовать клопидогрел, однако позднее было показано, что более оправданной стратегией является использование ИПП. Так, в исследовании Chan et al. [47], показано, что в ходе 12-месячного наблюдения у пациентов, получавших клопидогрел в дозе 75 мг/сут., частота развития кровотечений составила 8,6%, в то время как в группе получавших АСК 80 мг/сут. + эзомепразол 20 мг 2 р./сут. частота кровотечений составила 0,7%. Сходные цифры были получены и в других исследованиях – 13,6% при приеме клопидогрела и 0% при терапии комбинацией АСК + эзомепразол [48].

Необходимо подчеркнуть, что мизопростол и антагонисты H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов обладают доказанным эффектом для профилактики и (или) лечения НПВП-гастропатии, но по ряду параметров (неудобство применения, низкая эффективность) существенно уступают ИПП. В настоящее время считается, что антациды не обладают ни лечебным, ни протективным эффектом при НПВП-гастропатии [43, 49]. Более того, существуют исследования, демонстрирующие более высокую частоту развития эрозий при профилактическом приеме антацидов для предупреждения НПВП-гастропатии по сравнению с плацебо [50].

**Особенности отдельных лекарственных форм АСК**

Одной из особенностей низкодозового АСК является значительное многообразие лекарственных форм данного препарата, созданных к настоящему времени (табл. 4). Прежде всего, необходимо отметить наличие лекарственных форм, содержащих наиболее оптимальные для профилактического применения дозы АСК (50–150 мг), так называемый низкодозовый АСК. КР-форма сконструирована таким образом, чтобы растворяться в щелочной среде двенадцатиперстной кишки, при этом без изменений проходя кислую среду желудка [51]. Таким образом, снижается риск повреждающего действия АСК на слизистую оболочку желудка.

Идея использовать антациды для

снижения кислотности желудочного содержимого возникла достаточно давно – в начале 1960-х гг., прежде всего для повышения переносимости АСК, используемого в качестве противовоспалительного средства. В подобных препаратах содержалось достаточно большое количество веществ, снижающих кислотность желудочного содержимого, – 150–250 мг гидроксида алюминия или магния, карбоната кальция или окиси магния [52]. Такое количество веществ, снижающих кислотность, сопоставимо с их содержанием в разовой дозе современных антацидов, тем не менее даже использование высоких доз антацидов не приводит к профилактике развития НПВП-гастропатии [53]. При проведении клинических исследований терапия пациентов с использованием пре-

паратов АСК, содержащих антациды, не выявила снижения частоты поражений ЖКТ. Более того, в ряде исследований показано, что частота развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ при применении антацид-содержащих форм АСК выше, чем при использовании обычной или КР АСК [54, 55]. Современные руководства не рекомендуют использовать антациды ни для профилактики, ни для лечения поражений ЖКТ, связанных с приемом НПВП [49, 56]. Более того, как было описано выше, комбинирование антацидов и АСК может приводить к изменению ФК АСК в связи с ускорением экскреции.

На наш взгляд, описанных выше данных вполне достаточно для того, чтобы поставить под сомнение целесообразность создания и исполь-

Таблица 4. Лекарственные формы низкодозового АСК и их краткая характеристика

Характеристика	Форма низкодозового АСК					
	«Обычный» АСК	КР АСК	Буферизированный АСК	АСК в комбинации с другими антитромботиками	АСК в комбинации с другими СС-препаратами	АСК с замедленным высвобождением
Фармацевтические особенности	Доза АСК 50–150 мг	Низкая растворимость таблетки в кислой среде, высокая – в щелочной	Наличие в составе веществ, снижающих кислотность желудка	Наличие в составе других антитромботиков (клопидогрел, дипиридамол)	Наличие в составе препаратов для терапии СС-заболеваний (рамиприл, аторвастатин)	Форма с контролируемым растворением/всасыванием
Фармакологические особенности	Оптимальная доза для профилактического применения	Снижение повреждающего действия АСК на слизистую желудка	Предполагается снижение проявлений НПВП-гастропатии	Повышение антитромботического действия за счет синергичного эффекта	Улучшение комплаентности и удобства применения	Предполагается уменьшение числа неответчиков за счет изменения ФК/ФД-параметров
Профилактический эффект, доказанный в РКИ и мета-анализах	+	+	–	+/- Раздельно для каждого компонента	–	–
Регистрация FDA или ЕМЕА в качестве анти-тромботика	+	+	–	+	+	+
Регистрация в РФ	+	+	+	+		
Торговые названия	Тромбогард Аспинат	Тромбо АСС Аспирин Кардио	Кардиомагнил Тромбомаг	Коплавикс Агренокс	Trinomia, Sincronium	Durlaza

зования препаратов низкодозового АСК, содержащего гидроксид магния. Однако наиболее серьезным аргументом против широкого применения антацид-содержащих лекарственных форм АСК является отсутствие РКИ, спланированных для выявления профилактического эффекта АСК, с участием достаточного числа пациентов, получавших подобные формы АСК [3, 8, 57, 58]. Таким образом, в настоящее время нет достаточных доказательств считать антацид-содержащие формы АСК клинически эквивалентными «обычной» АСК. Более того, присутствие на фармацевтическом рынке подобных препаратов типично только для РФ и некоторых стран бывшего СССР. Подобные препараты не зарегистрированы ни FDA, ни ЕМЕА. При ближайшем рассмотрении родоначальник антацид-содержащих низкодозовых АСК – препарат Кардиомагнил в стране происхождения (Дания) производится под торговым наименованием Magnyl-DAK, не содержит в своем составе гидроокиси магния и выпускается в КР-оболочке [59].

Таблетки КР АСК покрыты оболочкой, в состав которой входят целлюлоза, силикон и другие компоненты, позволяющие препарату растворяться в щелочной среде двенадцатиперстной кишки, минуя желудок. Таким образом, устраняется местный повреждающий эффект АСК на слизистую желудка [54, 55]. В литературе существуют десятки публикаций, посвященных изучению безопасности КР-форм АСК, которые целесообразно разделить на исследования с использованием эндоскопической и клинической оценки. Характерно, что при использовании эндоскопической оценки выявляется достоверно более низкая частота развития эрозивно-язвенных поражений ЖКТ при применении КР АСК по сравнению с обычными формами АСК [60, 61]. Например, в двойном слепом 12-недельном РКИ пациенты получали плацебо (n=321) или КР АСК (n=387). Частота развития язв ЖКТ к концу наблюдения не отличалась в группе плацебо и КР АСК – 6 и 7% соответственно [62].

В то же время в исследованиях с клинической оценкой частоты кровотечений из ЖКТ подобные изменения, как правило, не были статистически достоверными [63, 64]. Более того, в трех существующих на сегодняшний день мета-анализах также были выявлены разнонаправленные данные – отношение шансов развития кровотечений из верхних отделов ЖКТ при приеме обычной АСК, КР АСК и АСК с антацидами составило 2,6; 2,4 и 5,3 соответственно [52, 65].

Вероятно, такие различия в результатах, полученных в исследованиях разных типов, объясняются тем, что в подавляющем большинстве случаев в клинических исследованиях в качестве основной конечной точки используется частота кровотечений из ЖКТ. С одной стороны, данная НЛР развивается редко, и не всегда можно выявить достоверные различия, с другой стороны, наличие язвы или эрозии в слизистой ЖКТ не всегда приводит к клиническому кровотечению. К сожалению, в существующих исследованиях недостаточно активно используются инструменты оценки исходов, связанных с переносимостью АСК и оценкой качества жизни.

В исследованиях, изначально спланированных для изучения безопасности и переносимости различных лекарственных форм АСК, удается выявить более высокую переносимость КР-форм АСК. Так, в одном из исследований было включено 1156 пациентов, получавших КР АСК, и 1570 пациентов, которые изначально получали обычную форму АСК, а затем были переведены на прием КР АСК. Пациенты наблюдались в клинике спустя 3 мес. и 1 и 2 года после назначения КР АСК. Отличительной особенностью данного исследования было то, что фиксировались не только «большие» (кровотечения из ЖКТ), но и «малые» (изжога, диспепсия) нежелательные реакции, которые определяют переносимость препарата и существенно влияют на качество жизни пациентов [66, 67]. В ходе исследования было установлено снижение частоты развития НЛР после замены обычного АСК на КР АСК: доля пациен-

тов, жаловавшихся на изжогу, достоверно снизилась с 37,5 до 19,1% после трехмесячного приема КР АСК и до 10,5% после двух лет терапии. Таким образом, в исследовании был выявлен факт, очень важный именно при длительном применении АСК, – лучшая переносимость КР АСК по сравнению с обычной формой АСК. Вопрос переносимости, изменения качества жизни пациентов является критическим для соблюдения приверженности к длительному приему препарата и в итоге для достижения целей антитромбоцитарной терапии [4].

Косвенные подтверждения лучшей переносимости КР-формы АСК мы получили в исследовании ФОР-ПОСТ [44, 68]. При анализе показателей приверженности пациентов к приему отдельных препаратов АСК самые высокие показатели выявлены у пациентов, принимавших КР АСК: средняя оценка по визуально-аналоговой шкале составила  $8,3 \pm 1,4$  балла, комплаентность к длительному приему буферизованной АСК была более низкой –  $7,6 \pm 1,4$  балла, наименее приверженными к длительной терапии АСК были пациенты, принимавшие «обычную» форму АСК, –  $6,9 \pm 1,6$  балла. В ходе исследования было установлено, что 29,7% пациентов, принимавших АСК, отмечали наличие тех или иных симптомов НПВП-гастропатии, чаще всего пациенты жаловались на изжогу (10,6%), тяжесть, дискомфорт в подложечной области (6,2%), а также на боли в подложечной области на голодный желудок (4,2%) и после приема пищи (2,4%); 5,4% респондентов отмечали повышенную кровоточивость. Достоверно чаще развитие указанной симптоматики отмечалось у пациентов, принимавших обычную АСК, – 43,6% по сравнению с КР АСК – 22,1% и буферизованной АСК – 27% ( $\chi^2=18,15$ ;  $p<0,01$  и  $\chi^2=10,22$ ;  $p=0,001$  соответственно). При сравнении частоты развития симптомов НПВП-гастропатии у пациентов, принимавших КР-форму АСК и буферизованную форму АСК, статистически значимых различий не выявлено ( $\chi^2=1,91$ ;  $p=0,17$ ). ■

## Список литературы

1. Berg J. et al. Continuing decrease in coronary heart disease mortality in Sweden. BMC Cardiovasc Disord. – 2014; 14: 9.
2. Björklund L. et al. Aspirin in cardiology-benefits and risks. Int J. Clin Pract. – 2009; 63 (3): 468–77.
3. Antithrombotic Trialists C. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. – 2002; 324 (7329): 71–86.
4. Eikelboom J.W. et al. Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. – 2012; 141 (2 Suppl): e89S–119S.
5. Nansseu J.R. and Noubiap J.J. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease. Thromb J. – 2015; 13: 38.
6. Guirguis-Blake J.M. et al. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force, f.S.E.R.U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, Editor. 2015, Agency for Healthcare Research and Quality (US).
7. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: Recommendations From the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. – 2016.
8. Guirguis-Blake J.M. et al. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med. – 2016.
9. Cao Y. et al. Population-wide Impact of Long-term Use of Aspirin and the Risk for Cancer. JAMA Oncol. – 2016.
10. Chubak J. et al. Aspirin Use for the Prevention of Colorectal Cancer: An Updated Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force in Aspirin Use for the Prevention of Colorectal Cancer: An Updated Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. – 2015: Rockville (MD).
11. Bosetti C. et al. Aspirin and cancer risk: a quantitative review to 2011. Ann Oncol. – 2012; 23 (6): 1403–15.
12. Coyle C., Cafferty F.H. and Langley R.E. Aspirin and Colorectal Cancer Prevention and Treatment: Is It for Everyone? Curr Colorectal Cancer Rep. – 2016; 12: 27–34.
13. Paez Espinosa E.V., Murad J.P. and Khasawneh F.T. Aspirin: pharmacology and clinical applications. Thrombosis. – 2012; 2012: 173124.
14. Kim J. and Becker R.C. Aspirin dosing frequency in the primary and secondary prevention of cardiovascular events. J. Thromb Thrombolysis. – 2016; 41 (3): 493–504.
15. Gaglia M.A., Clavijo Jr. and L. Cardiovascular pharmacology core reviews: aspirin. J. Cardiovasc Pharmacol Ther. – 2013; 18 (6): 505–13.
16. Gurbel P.A. et al. Evaluation of dose-related effects of aspirin on platelet function: results from the Aspirin-Induced Platelet Effect (ASPECT) study. Circulation. – 2007; 115 (25): 3156–64.
17. Ganjehei L. and Becker R.C. Aspirin dosing in cardiovascular disease prevention and management: an update. J. Thromb Thrombolysis. – 2015; 40 (4): 499–511.
18. Dretzke J. et al. The prognostic utility of tests of platelet function for the detection of «aspirin resistance» in patients with established cardiovascular or cerebrovascular disease: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. – 2015; 19 (37): 1–366.
19. Berent R. and Sinzinger H. «Aspirin – resistance»? A few critical considerations on definition, terminology, diagnosis, clinical value, natural course of atherosclerotic disease, and therapeutic consequences. Vasa. – 2011; 40 (6): 429–38.
20. Angiolillo D.J. The evolution of antiplatelet therapy in the treatment of acute coronary syndromes: from aspirin to the present day. Drugs. – 2012; 72 (16): 2087–116.
21. Angiolillo D.J., Kastrati A. and Simon D.I. Clinical guide to the use of antithrombotic drugs in coronary artery disease. 2008, London: Informa Healthcare. xxviii, 276 p.
22. Vane J.R. and Botting R.M. The mechanism of action of aspirin. Thromb Res. – 2003; 110 (5–6): 255–8.
23. Benedek I. et al. Variability in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of low dose aspirin in healthy male volunteers. J. Clin Pharmacol. – 1995; 35 (12): 1181–1186.
24. Levy G. Clinical pharmacokinetics of salicylates: a re-assessment. Br J. Clin Pharmacol. – 1980; 10 (Suppl 2): 285S–290S.
25. Bae S.K. et al. Determination of acetylsalicylic acid and its major metabolite, salicylic acid, in human plasma using liquid chromatography-tandem mass spectrometry: application to pharmacokinetic study of Astrix in Korean healthy volunteers. Biomed Chromatogr. – 2008; 22 (6): 590–5.
26. Bliden K.P. et al. Drug delivery and therapeutic impact of extended-release acetylsalicylic acid. Future Cardiol. – 2016; 12 (1): 45–58.
27. Brouwers J.R. and de Smet P.A. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clin Pharmacokinet. – 1994; 27 (6): 462–85.
28. Miners J.O. Drug interactions involving aspirin (acetylsalicylic acid) and salicylic acid. Clin Pharmacokinet. – 1989; 17 (5): 327–44.
29. Stepensky D. and Rimon G. Competition between low-dose aspirin and other NSAIDs for COX-1 binding and its clinical consequences for the drugs' antiplatelet effects. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 11 (1): 41–52.
30. FDA. Information for Healthcare Professionals: Concomitant Use of Ibuprofen and Aspirin Post-market Drug Safety Information for Patients and Providers 2006. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm125222.htm>.

*Полный список литературы вы можете запросить в редакции.*

*Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №05, 2016 г., стр. 3–10.*



# Тромбо АСС — когда в планах вырастить правнуков!



## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ препарата ТРОМБО АСС®: ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ сердечно-сосудистых заболеваний (СТЕНОКАРДИИ, ИНФАРКТАМИОКАРДА, ИНСУЛЬТА, ТРОМБОЗА):

- у лиц старше 50 лет;
- у лиц с избыточной массой тела;
- у курильщиков;
- у людей, перенесших операции на сердце;
- у гипертоников;

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** таблетки ТРОМБО АСС® следует принимать внутрь, запивая небольшим количеством воды, независимо от приема пищи в одно и тоже время суток. ОСТРАЯ И ХРОНИЧЕСКАЯ ИБС: 150 мг как начальная доза, а затем 75 мг ежедневно. ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА/НЕСТАБИЛЬНАЯ СТЕНОКАРДИЯ: 150 - 450 мг как можно скорее после появления первых симптомов. ПРОФИЛАКТИКА ПОВТОРНЫХ ТРОМБОЗОВ: 150 мг как начальная доза, а затем 75 мг ежедневно. ПАЦИЕНТЫ СТАРШЕ 50 ЛЕТ: первичная профилактика: 75 мг ежедневно. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** очень часто: удлиненное время кровотечения, ингибирование агрегации тромбоцитов, изжога, кислотный рефлекс, боль в животе; часто: нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, изжога, диарея, боли в животе, а также небольшие кровотечения из желудочно-кишечного тракта (микрорывотечения)), геморрагический диатез, головная боль, бронхоспастический эффект у пациентов с астмой, эритема и эрозии в верхних отделах желудочно-кишечного тракта, бессонница. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность к НПВП; кровоизлияние в головной мозг; эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в стадии обострения, желудочно-кишечное кровотечение; склонность к кровотечению, геморрагический диатез; нефролитиаз, тяжелая почечная недостаточность; тяжелые нарушения функции печени; бронхиальная астма, индуцированная приемом НПВП; тяжелая сердечная недостаточность; беременность I и III триместр, период лактации; детский возраст до 18 лет. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** БЕЗ РЕЦЕПТА ВРАЧА.

**ВАЖНО:** КИШЕЧНОРАСТВОРИМАЯ ПЛЕНОЧНАЯ ОБОЛОЧКА, КОТОРАЯ ПОКРЫВАЕТ ТАБЛЕТКИ ТРОМБО АСС®, УМЕНЬШАЕТ ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТА НА СЛИЗИСТУЮ ОБОЛОЧКУ ЖЕЛУДКА. ПОЭТОМУ ДЛЯ СОХРАНЕНИЯ ЦЕЛОСТНОСТИ ПЛЕНОЧНОГО ПОКРЫТИЯ ТАБЛЕТКИ ТРОМБО АСС® НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ДЕЛИТЬ И РАЗЖЕВЫВАТЬ!

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

**Производитель:** G.L. Pharma GmbH, Industriestraße 1, A-8502 Lannach, АВСТРИЯ  
**Организация, принимающая на территории Республики Казахстан претензии (предложения) от потребителей по качеству продукции:**  
ТОО «Валеант» в РК, 050059, г. Алматы, проспект Аль-Фараби, бизнес-центр «Нурлы-Тау», блок 4Б, офис 1104, тел.: + 7 727 329 00 45, E-mail: office.kz@valeant.com  
PK-ЛС-5№019017 от 03.05.2017 г., без ограничения срока действия.



# Показатели воспаления, метаболических нарушений и морфо-функциональные изменения у больных с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом

Т.А. Федорова<sup>1</sup>, Е.А. Иванова<sup>1</sup> – ассистент, Н.А. Семенов<sup>1</sup>, А.П. Ройтман<sup>2</sup>, С.Я. Тазина<sup>1</sup>, Н.В. Лошиц<sup>3</sup>, М.К. Рыбакова<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра терапии ИПО, г. Москва

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической лабораторной диагностики, г. Москва

<sup>3</sup> ГБУЗ ГКБ имени С.П. Боткина ДЗМ, г. Москва

<sup>4</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра ультразвуковой диагностики, г. Москва

**Введение.** Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является важнейшей медицинской и социальной проблемой. Рост заболеваемости обусловлен как увеличением продолжительности жизни населения, так и влиянием различных факторов риска, способствующих развитию и нарастанию недостаточности кровообращения. Сочетание нескольких атерогенных факторов (абдоминального ожирения (АО), инсулинорезистентности (ИР), артериальной гипертензии, гипергликемии, дислипидемии), объединенных в понятие «метаболический синдром» (МС), обуславливает более быстрое развитие ХСН. **Материалы и методы.** Обследовали 74 больных с ХСН II–III ФК, из которых 37 пациентов (50%) были с признаками МС. Оценивали возрастную структуру, клиническое течение, данные лабораторные и инструментальных методов исследования. Специальная программа включала определение концентрации лептина, адипонектина, аполипопротеинов А1 (апоА1) и В (апоВ), уровень С-реактивного белка (СРБ) высокочувствительным методом. Проводили эхокардиографическое исследование с определением морфо-функциональных показателей миокарда, определяли толщину эпикардального жира. **Результаты и обсуждение.** Материалы исследования обнаруживают у больных с МС ряд особенностей клинического течения ХСН с ее более ранним развитием и тяжелым течением. Эхокардиографические исследования выявляют значительное увеличение размеров камер сердца, толщины миокарда ЛЖ и ПЖ, легочной гипертензии. Степень морфо-функциональных изменений по ряду параметров превышает таковые у больных ХСН без МС. Установлено значительное повышение уровня лептина, являющегося маркером ожирения, фиброза и воспаления. Показатели лептина и СРБ у больных с МС достоверно превышали уровни в группе больных ХСН. Тогда как значение адипонектина – протективного адипокина – в группе с МС и ХСН было ниже, чем в группе контроля. Отмечен также дисбаланс аполипопротеинов с тенденцией к снижению апоА1 и увеличению апоВ в группе больных ХСН и МС. Установлены корреляционные связи уровня лептина, адипонектина, СРБ, аполипопротеинов с массой миокарда ЛЖ, толщиной эпикардального жира, фракцией выброса. **Заключение.** Данные исследования свидетельствуют о важной роли воспалительных и дисметаболических процессов в развитии и прогрессировании ХСН у больных МС.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, хроническая сердечная недостаточность, С-реактивный белок, лептин, адипонектин, аполипопротеин А1, аполипопротеин В.

Т.А. Fedorova<sup>1</sup>, Е.А. Ivanova<sup>1</sup> – assistant, N.A. Semenenko<sup>1</sup>, A.P. Roitman<sup>2</sup>, S.Ya. Tazina<sup>1</sup>, N.V. Loshchits<sup>3</sup>, M.K. Rybakova<sup>4</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of continuous professional training, Department of Clinical laboratory diagnostics, Moscow

<sup>3</sup> Botkin City clinical hospital, Moscow

<sup>4</sup> Russian Medical Academy of continuous professional training, Department of Diagnostic Ultrasound, Moscow

**Inflammatory and metabolic biomarkers and morpho-functional changes in patients with metabolic syndrome and chronic heart failure**

**Introduction.** Chronic heart failure (CHF) is a major medical and social problem. The increase of morbidity results from both an increase of life expectancy of the population, and influence of various risk factors contributing to development and increase of heart failure. The combination of several atherogenic mechanisms (abdominal obesity (AO), insulin resistance (IR), arterial hypertension (AH), hyperglycemia, dyslipidemia), combined as «metabolic syndrome» (MS), causes a more rapid development of CHF. **Materials and methods.** The research finding of 74 patients with class II–III of CHF, including 37 patients (50%) with MS, are presented. The age structure of the pathology, severity of clinical course, data of laboratory and instrumental examination in various groups of patients were evaluated. A special program included the determination of leptin, adiponectin, apolipoproteins A1 (apoA1) and B (apoB), C-reactive protein (CRP) concentrations, an echocardiographic test with an assessment of various myocardial parameters. **Results.** Research materials find out a number of characteristics of CHF clinical course (its earlier development and severe course) in patients with MS. Echocardiographic tests reveal an increase of heart chambers sizes, thickness of left and right ventricle, pulmonary hypertension. Myocardium morpho-functional changes are more significant in patients with CHF and MS than in those without MS. An increase in leptin levels, a marker of obesity, fibrosis and inflammation, has been found. Leptin and CRP in patients with MS significantly exceeded those in patients with CHF. The adiponectin (a protective adipokine) levels was lower in group with MS and CHF than those in control group. An apolipoproteins imbalance with a tendency to apoA1 decrease and an apoB increase in patients with CHF and MS was noted. Correlations of leptin levels, adiponectin, CRP, apolipoproteins and left ventricular mass, thickness of epicardial fat (TEF), ejection fraction were established. **Conclusion.** Materials of the research indicate the important role of inflammatory and dysmetabolic processes in development and progression of CHF in patients with MS.

**Keywords:** metabolic syndrome, chronic heart failure, C-reactive peptide, leptin, adiponectin, apolipoprotein A1, apolipoprotein B.

## Введение

В последние десятилетия наблюдается неуклонный рост распространенности хронической сердечной недостаточности (ХСН) в экономически развитых странах [1–3]. В США число больных, выписанных из клиники с диагнозом ХСН, за последние двадцать лет возросло до 155% [4, 5], около 5 млн. пациентов страдают ХСН. В России по результатам «ЭПОХА-О-ХСН» 7,9 млн. человек имеют признаки ХСН [6]. Распространенность ХСН I–IV функционального класса (ФК) в европейской части РФ достигает 12,3% среди женщин и 9,86% – среди мужчин [6–8]. Рост встречаемости ХСН в значительной мере связан с увеличением продолжительности жизни населения. Немаловажную роль при этом играют повышение качества диагностики и лечения, в том числе инфаркта миокарда, эффективное хирургическое лечение ишемической болезни сердца (ИБС), пороков сердца, нарушений ритма [9]. В возрастной группе 70–79 лет распространенность ХСН многократно возрастает, достигая 34,3%, а годовая смертность при клинически выраженной ХСН составляет 612 тыс. больных [6, 7].

При этом эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что в России рост ХСН связан не столько с увеличением пожилых больных (средний возраст амбулаторных пациентов с ХСН – 59,6 лет),

сколько с широким распространением факторов риска (артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД), злоупотреблением алкоголем и др.) [5, 10, 11].

Сочетание нескольких атерогенных факторов (абдоминального ожирения (АО), инсулинорезистентности (ИР), артериальной гипертензии, гипергликемии, дислипидемии), объединенных в понятие «метаболический синдром» (МС), обуславливает более быстрое развитие ХСН [12, 13]. АО в 2005 г. на Международном конгрессе по преддиабету и МС (критерии IDF, 2005) было признано основополагающим критерием диагностики МС [12].

Наличие у пациента АО (окружность талии >80 см у женщин и >94 см у мужчин) и двух из следующих критериев служит основанием для диагностики МС: АГ (артериальное давление (АД) >140/90 мм рт.ст.), повышение уровня триглицеридов (ТГ) >1,7 ммоль/л, снижение концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин, повышение содержания липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) >3,0 ммоль/л, гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак >6,1 ммоль/л), нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 часа после теста толерантности к глюкозе в пределах >7,8 и <11,1 ммоль/л) [14].

Эпидемиологические данные говорят о высокой распространенности МС, которая в общей популяции колеблется от 14 до 25%. В России, согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), МС диагностируется у 18,6% мужчин до 40 лет и у 44,4% мужчин от 40 до 55 лет. У женщин МС встречается реже – у 7,3% до 40 лет и у 20,8% женщин от 40 до 55 лет, соответственно [12, 15]. Чаще МС встречается у лиц среднего и старшего возраста (30–40%). У людей старше 60 лет МС выявляется в 45% случаев [12].

Результаты исследований свидетельствуют о том, что у больных с ХСН и МС отмечается более высокая смертность по сравнению с больными без МС [16].

Висцеральная жировая ткань является активным эндокринным органом, синтезирующим и секретирующим в кровотоки биологически активные вещества с множеством эффектов [17, 18]. Наряду с различными провоспалительными цитокинами, поддерживающими процессы подострого воспаления при МС, значительная роль принадлежит таким факторам, как лептин и адипонектин, ответственным за метаболические нарушения.

Лептин, продуцируемый висцеральными адипоцитами, активирует важнейший фактор тканевого фиброгенеза (TGF-β), что может способствовать увеличению скорости фиброза в сердечной мыш-

це. Кроме того, лептин снижает чувствительность периферических тканей к инсулину, что сопровождается повышением степени выраженности ИР, которая является основным звеном в нарушении углеводного обмена. Установлена связь гиперлептинемии со степенью коронарного атеросклероза [19].

У пациентов с ХСН определяет высокий уровень протективного адипокина – *адипонектина*, который усиливает чувствительность периферических тканей к инсулину, обладает антиатерогенным, антидиабетическим и ангиопротективным действием. Известно, что АО, СД 2 типа, дислипидемия и АГ сопровождаются снижением уровня адипонектина [19]. Есть данные, что низкий уровень данного адипокина ассоциирован с развитием гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) и его диастолической дисфункции у больных ХСН [18].

Важным звеном липидного обмена являются *аполипопротеины*, белки, являющиеся структурной основой липопротеинов – комплексов-переносчиков липидов. Транспорт холестерина из клеток периферических тканей в печень осуществляется ЛПВП, основными белковыми компонентами которых является аполипопротеин А1 (апоА1) (65%). Все липопротены, несущие липиды к периферическим тканям, имеют в своей структуре аполипопротеин В (апоВ), рецепторы к которому имеются практически во всех клетках тканей, кроме клеток нервной системы и эритроцитов. У больных ХСН отмечено снижение уровня апоА1, более выраженное у больных III–IV ФК [20]. Низкий уровень апоА1 коррелирует с высоким уровнем фибриногена [21], натрийуретического пептида [8]. Установлено, что низкий уровень апоА1 у пациентов с ХСН повышает вероятность смерти в течение пяти лет [22].

**Цели исследования**

**Цель** – изучить биомаркеры метаболических нарушений и воспаления, оценить их роль в ремоде-

**Таблица 1. Критерии МС по ВНОК от 2009 г.**

Признак	Женщины	Мужчины
Центральное ожирение (окружность талии)	>80 см	>94 см
Артериальная гипертензия	АД ≥130/85 мм рт.ст.	
Повышение уровня триглицеридов	≥1,7 ммоль/л	
Снижение уровня липопротеинов высокой плотности	<1,2 ммоль/л	<1,0 ммоль/л
Повышение уровня липопротеинов низкой плотности	>3,0 ммоль/л	
Гипергликемия натощак	глюкоза в плазме крови натощак ≥6,1 ммоль/л	
Нарушение толерантности к глюкозе	глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки глюкозой в пределах ≥7,8 и ≤11,1 ммоль/л	

лировании миокарда и прогрессировании ХСН у больных МС.

**Материалы и методы**

Было обследовано 74 больных с ХСН II–III ФК, включая 37 пациентов (50%) с признаками МС, находившихся на лечении в ГБУЗ ГКБ имени С.П. Боткина ДЗМ в период с 2014 по 2019 г. и наблюдавшихся в последующем амбулаторно в течение полугода.

Диагноз ХСН устанавливался согласно Национальным рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и ОССН по диагностике и лечению ХСН.

Функциональный класс ХСН оценивали по критериям NYHA.

Диагноз МС устанавливался по критериям ВНОК от 2009 г. (табл. 1).

Наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев являлись основанием для диагностики МС.

Плановое клинико-лабораторное и инструментальное обследование пациентов включало сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, измерение массы тела, роста, окружности талии и бедер, расчет индекса массы тела (ИМТ), общий анализ крови, биохимическое исследование крови, общий анализ мочи, электрокардиография (ЭКГ).

**Специальная программа исследования включала:**

- определение уровня СРБ высокочувствительным (hsСРБ) им-

мунотурбидиметрическим методом на анализаторе KONELAB20;

- определение лептина и адипонектина в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа;
- определение аполипопротеинов (апоА1 и апоВ-100) на анализаторе белков Turbox+ методом нефелометрии;
- определение ЛПВП, ЛПНП энзиматическими методами на биохимическом анализаторе KONELAB20.

Эхокардиографическое исследование (эхоКГ) проводилось на ультразвуковых приборах Tehnos и MaLab 90, (Esaote SpA, Италия), секторными анулярными механическими и секторными фазированными датчиками с частотой 2,5–5,0 МГц с применением стандартных эхокардиографических доступов: левого парастернального, апикального и субкостального.

Оценивали толщину межжелудочковой перегородки, задней стенки левого желудочка, конечный диастолический размер левого и правого желудочков, диаметр аорты, размер левого предсердия и состояние клапанного аппарата аорты, легочной артерии, количество папиллярных мышц и сократимость миокарда левого и правого желудочков. Определяли степень митральной регургитации, пролапса митрального клапана, аортальной регургитации. Оценивали систолическую функцию левого желудочка.



Всем пациентам проводилось измерение толщины эпикардиального жира с помощью стандартного двухмерного эхоКГ. Визуализация осуществлялась из парастернального доступа по длинной оси левого желудочка (ориентиром служит аортальное кольцо). Толщину слоя эпикардиального жира измеряли в конце систолы за свободной стенкой правого желудочка.

Исследование проведено при поступлении в стационар и при выписке из стационара на фоне проводимой терапии (средняя продолжительность пребывания в стационаре составила 7,2 дня), после чего динамику состояния больных оценивали клинически в течение 6 месяцев.

Все больные получали стандартную терапию ХСН, включавшую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-адреноблокаторы, спиронолактон, петлевые диуретики, при необходимости – дигоксин.

Статистическая обработка результатов производилась на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ SPSS version 21 и Microsoft Excel 2010. Определялось среднее значение (M), стандартная ошибка среднего (m). Для сравнения средних значений зависимых выборок использовался критерий Уилкоксона, для сравнения независимых выборок – метод медиан, критерий Манна-Уитни. Количественные показатели представлены в виде  $M \pm m$  (среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка среднего). Все параметры были также оценены с помощью корреляционного анализа с определением коэффициента корреляции (r). В качестве критического уровня достоверности различий был принят уровень 0,05.

### Результаты и обсуждение

Больные в возрасте до 60 лет составили 17,6% (13 человек), от 60 до 80 лет – 43,2% (32 человека), более 80 лет – 39,2% (29 человек). Пик заболеваемости ХСН приходился на пациентов пожилого и старческого возраста (у мужчин – от 60 до

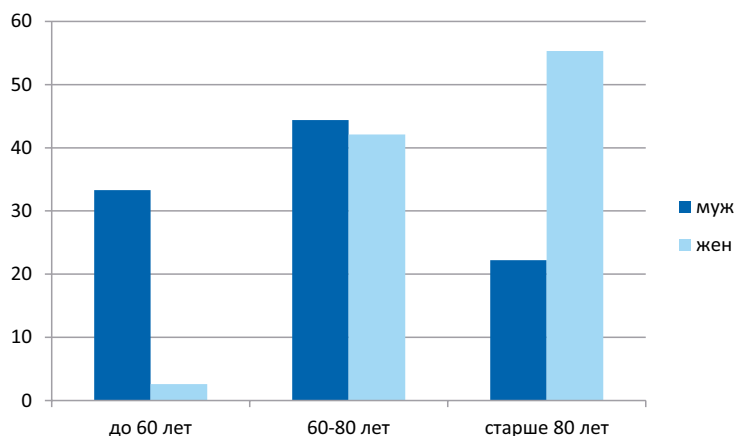


Рисунок 1. Распределение больных ХСН по полу и возрасту

80 лет, у женщин – старше 80 лет) (рис. 1). Средний возраст мужчин и женщин составил  $67,7 \pm 13,8$  и  $79,5 \pm 7,9$  лет соответственно.

При поступлении II ФК ХСН установлен у 19 человек (25,7%), III ФК – у 55 человек (74,3%). Причиной ХСН у всех пациентов являлась ишемическая болезнь сердца. 18 больных (24,3%) перенесли инфаркт миокарда (ИМ), среди которых два человека (2,7%) перенесли повторный ИМ. Средний возраст больных с первым перенесенным ИМ составил  $64,6 \pm 11,4$  лет. 15 пациентов (20,3%) имели дегенеративные пороки сердца. У трех больных (4%) выполнена операция аортокоронарного и/или маммарно-коронарного шунтирования в связи с многососудистым поражением коронарного русла. У 41 пациента (55,4%) выявлялась фибрилляция предсердий, из них у 8 больных (10,8%) – пароксизмальная форма, у 34 больных (45,9%) – постоянная форма. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) переносили 8 пациентов (10,8%), в том числе дважды – 2 пациента (2,7%).

В исходе госпитализации отмечалось улучшение (переход на фоне лечения в более низкий ФК по NYHA) у 22 больных (29,7%), без изменения (оставался прежний ФК по NYHA) – у 46 пациентов (62,2%), летальный исход наблюдался у 6 человек (8,1%).

Через 6 месяцев наблюдения у 33 больных (45,6%) наблюдалось

улучшение, у 35 (48,6%) – ухудшение. Общая полугодовая смертность составила – 14,9%.

Исследования осуществляли в двух группах больных. I группу составили 37 больных ХСН и МС, II (контрольную) группу – 37 пациентов ХСН без признаков МС.

**Критерии включения в I группу:** возраст старше 18 лет, доказанная ХСН (клиника, объективный осмотр, ЭхоКГ), наличие абдоминального ожирения (объем талии у мужчин  $>94$  см, у женщин  $>80$  см) и любых двух из следующих признаков: триглицериды (ТГ)  $\geq 1,7$  ммоль/л, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) у мужчин  $<1,0$  ммоль/л, у женщин  $<1,2$  ммоль/л, липопротеины низкой плотности (ЛПНП)  $>3,0$  ммоль/л, артериальное давление (АД)  $\geq 130/85$  мм рт.ст., глюкоза натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ)  $\geq 7,8$  ммоль/л и  $\leq 11,1$  ммоль/л.

**Критерии включения во II группу:** возраст старше 18 лет, доказанная ХСН (клиника, объективный осмотр, ЭхоКГ), отсутствие признаков метаболического синдрома.

**Критерии не включения в исследование и исключения из исследования:** острый инфаркт миокарда в течение 1 месяца, острая хирургическая патология, инфекционный эндокардит, острый миокардит в течение 1 месяца, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в стадии обострения, бронхиальная астма в стадии обострения.

Среди больных с ХСН и МС было 21 мужчин (56,8%) и 16 женщин (43,2%). Во II группе – 15 мужчин (40,5%) и 22 женщины (59,5%).

I группу составили 8 пациентов (21,6%) младше 60 лет, 15 больных (40,5%) в возрасте от 60 до 80 лет и 14 больных (37,8%) старше 80 лет. Во II группе большая часть пациентов также в возрасте от 60 до 80 лет – 17 человек (45,9%), больные старше 80 лет – 15 человек (40,5%), младше 60 лет были 5 человек (13,5%).

Операция аортокоронарного шунтирования (АКШ), по данным анамнеза, выполнялась двум пациентам (5,4%) I группы и одному (2,7%) из II группы. У пациентов II группы чаще определялись дегенеративные пороки сердца (86,5%, в I группе 73%), фибрилляция предсердий встречалась в обеих группах одинаково часто (48,6%, в I группе – 46,5%).

В I группе ХСН клинически протекала тяжелее: ФК ХСН был выше (III ФК 89,2% в I группе и 75,7% во II группе), в полтора раза чаще наблюдалась одышка в покое (21,6% в I группе и 16,2% во II группе), застойные явления в легких (54,1% в I группе и 40,5% во II группе), выраженные отеки нижних конечностей (78,4% в I группе и 73% во II группе), односторонний гидроторакс (30,6% в I группе и 24,3% во II группе), диффузный цианоз (18,9% в I группе и 10,8% во II группе).

У больных с МС дебют гипертонической болезни, сахарного диабета (СД) 2 типа, ИБС, манифестация симптомов ХСН наступали раньше, чем в группе контроля (табл. 2). Больные I группы чаще страдали артериальной гипертензией, СД 2 типа (табл. 2). У больных I и II групп частота перенесенного ОНМК определялась одинаково часто – 10,8%: в I группе чаще наблюдались повторные ОНМК.

Уровень СРБ был повышен у 98% больных ХСН и МС (I группа) и 57% больных ХСН (II группа). Средние показатели в I группе составили  $32,97 \pm 26,36$  мг/л (рис. 2). При этом у 15 из 37 больных уро-

Таблица 2. Наличие и дебют гипертонической болезни, СД 2 типа, ИБС и ХСН в I и II группах

	I группа (n=37)	II группа (n=37)
Наличие артериальной гипертензии	100%	89,2%
Наличие сахарного диабета 2 типа	54,1%	10,8%
Наличие инфаркта миокарда в анамнезе	24,3%	24,3%
Наличие нарушений ритма сердца	51,4%	62,2%
Наличие абдоминального ожирения	100%	35,1%
Наличие острого нарушения мозгового кровообращения в анамнезе	10,8%	10,8%
Дебют артериальной гипертензии	46,9 года	57,5 года
Дебют сахарного диабета 2 типа	53,4 лет	62,3 лет
Дебют хронической сердечной недостаточности	62,4 года	69,4 лет
Дебют ишемической болезни сердца	52,8 года	57,5 лет
Хроническая сердечная недостаточность III функционального класса	89,2%	75,7%
Хроническая сердечная недостаточность II функционального класса	10,8%	24,3%

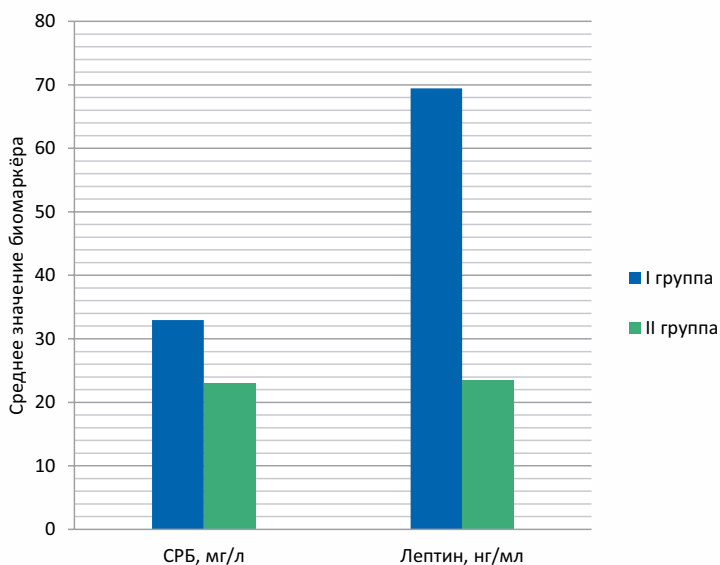


Рисунок 2. Уровень СРБ и лептина у больных I и II групп

вень белка превышал референсные значения (0–5 мг/л) в 10 и более раз и достигал у отдельных пациентов 73,1–87,9 мг/л (рис. 3). У больных II ФК средний уровень СРБ составил  $24,44 \pm 6,3$  мг/л, III ФК –  $29,28 \pm 4,11$  мг/л ( $p > 0,05$ ).

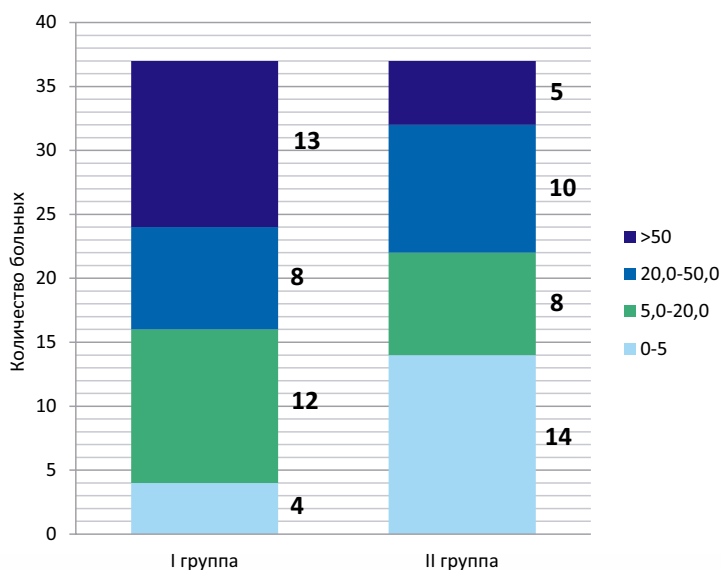
Уровень лептина, являющегося маркером ожирения, фиброза и воспаления, был увеличен у всех больных ХСН и МС. У 30% пациентов показатели превышали референсные значения (2,00–5,6 нг/мл для мужчин, 3,7–11,1 нг/мл для

женщин) в десятки раз, из них в 11 наблюдениях они были выше 70 нг/мл, в 7 – выше 100 нг/мл (рис. 4). В группе ХСН без МС у 15 из 37 больных уровень лептина не превышал референсных значений, большинство показателей находились в диапазоне 10–30 нг/мл. Средний уровень маркера составил в I группе  $69,46 \pm 13,84$  нг/мл, во II группе –  $23,44 \pm 13,84$  нг/мл ( $p < 0,01$ ) (рис. 2). В целом у больных III ФК показатели лептина почти в два раза превышали таковые у па-

циентов II ФК ( $52,84 \pm 10,24$  нг/мл и  $27,96 \pm 6,19$  нг/мл, соответственно).

Анализ результатов определения адипонектина выявил существенные различия в группах больных ХСН (норма у мужчин 1,7–13,3 мкг/мл, у женщин 1,0–25,4 мкг/мл). У пациентов I группы он составил  $12,96 \pm 1,33$  мкг/мл, II группы –  $20,64 \pm 1,44$  мкг/мл, разница оказалась статистически достоверной ( $p < 0,001$ ). Непараметрические методы статистики подтвердили наличие достоверности различий показателей у женщин и мужчин с более низкими уровнями адипонектина у последних ( $p < 0,001$ ). Установлена обратная корреляционная связь между уровнями адипонектина и СРБ ( $r = -0,389$ ,  $p < 0,05$ ), адипонектина и лептина ( $r = -0,444$ ,  $p < 0,001$ ), адипонектина и NTproBNP ( $r = -0,379$ ,  $p < 0,05$ ). Более низкие показатели адипонектина ассоциировались с выраженным абдоминальным ожирением и увеличенной ТЭЖ ( $> 5$  мм).

У больных с МС уровень холестерина составил  $4,03 \pm 0,21$  ммоль/л, ЛПНП –  $2,55 \pm 0,16$  ммоль/л, ЛПВП –  $0,74 \pm 0,05$  ммоль/л. Показатели в контрольной группе существенно не отличались ( $4,15 \pm 0,23$  ммоль/л,  $2,38 \pm 0,14$  ммоль/л,  $0,8 \pm 0,4$  ммоль/л соответственно). Достоверные



**Рисунок 3.** Распределение больных I и II групп в зависимости от значения СРБ

различия (с учетом поправки на возраст) получены лишь при определении ТГ (в I группе –  $1,42 \pm 0,12$  ммоль/л, во II группе –  $1,06 \pm 0,06$  ммоль/л).

При исследовании уровня apoA1 у больных ХСН и МС пониженные или находившиеся на нижней границе референсных значений ( $1,07$ – $1,77$  г/л для мужчин,  $1,07$ – $2,05$  г/л для женщин) показатели определялись у 50%, во II группе – в 30% наблюдений. Средний уровень apoA1 в I группе составил  $1,23 \pm 0,05$  г/л, во II груп-

пе –  $1,51 \pm 0,28$  г/л ( $p > 0,05$ ). Разница значений маркера у больных II и III ФК оказалась недостоверной.

Показатели apoB у большинства больных в обеих группах находились в пределах референсных значений ( $0,6$ – $1,38$  г/л для мужчин,  $0,52$ – $1,29$  для женщин). У 8 больных I группы и 5 больных II группы уровень apoB был повышен. Средние показатели у больных ХСН с МС составили  $1,21 \pm 0,07$  г/л, во II группе –  $0,94 \pm 0,05$  г/л ( $p > 0,05$ ). Достоверных различий apoB у больных со II и III ФК ХСН не уста-

**Таблица 3. Показатели эхоКГ в I и II группах**

	Все (n=74)	I группа (n=37)	II группа (n=37)
Правый желудочек	$29,9 \pm 8,3$	$32,6 \pm 9,3^*$	$27,8 \pm 6,7^*$
Аорта	$34,9 \pm 3,2$	$35,7 \pm 3,6$	$34,5 \pm 2,8$
Левое предсердие 1	$46,5 \pm 8,2$	$50,1 \pm 10,3^*$	$47,3 \pm 5,9^*$
Левое предсердие 2	$50,2 \pm 8,8$	$51,8 \pm 11,3^*$	$48,9 \pm 5,7^*$
Конечный диастолический объем	$146,4 \pm 70,1$	$151,9 \pm 75,7$	$142,5 \pm 67,3$
Конечный систолический объем	$90,4 \pm 69,8$	$94,2 \pm 63,8$	$84,4 \pm 81,9$
Конечный диастолический размер	$54,7 \pm 9,1$	$55,4 \pm 8,8$	$53,8 \pm 9,7$
Левый желудочек	$52 \pm 13,9$	$53,8 \pm 16,9$	$50,9 \pm 12,3$
Масса миокарда левого желудочка	$279,2 \pm 113,3$	$356,3 \pm 115,1^*$	$240,2 \pm 52,9^*$
Межжелудочковая перегородка	$13,4 \pm 2,8$	$14,6 \pm 3,3^*$	$12,2 \pm 2,3^*$
Задняя стенка левого желудочка	$11,9 \pm 2,5$	$12,9 \pm 2,9^*$	$10,8 \pm 2,2^*$
Фракция выброса левого желудочка	$46,8 \pm 12,5$	$47,9 \pm 13$	$45,8 \pm 12,2$
Легочная гипертензия	$52,2 \pm 17,7$	$53,4 \pm 18,4$	$50,7 \pm 17,2$
Толщина эпикардального жира	$5,19 \pm 1,3$	$6,48 \pm 0,41$ мм**	$4,29 \pm 0,94$ мм**

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$ .

новлено.

Соотношение apoB/apoA1 оказалось более информативным и составило у больных с ХСН и МС  $1,12 \pm 0,46$  и  $0,8 \pm 0,32$  в группе контроля. Установлены прямые ранговые корреляционные связи apoB/apoA1 с ФК ХСН, показателями ЛПНП, ТГ.

По данным эхокардиографического исследования у больных обеих групп отмечалась дилатация левых отделов сердца. У пациентов I группы выявлена более выраженная дилатация правого желудочка, что можно связать с развитием легочной гипертензии у больных с ожирением при МС, помимо поражения дистальных отделов коронарных артерий (табл. 3).

Отмечалась прямая корреляционная связь толщины эпикардального жира (ТЭЖ) с массой миокарда ЛЖ и размерами ПЖ ( $p < 0,05$ ).

У больных ХСН и МС при корреляционном анализе выявлены прямые корреляционные связи показателей лептина с уровнем СРБ ( $r = 0,371$ ,  $p < 0,01$ ), массой миокарда левого желудочка ( $r = 0,68$ ,  $p < 0,05$ ), ТЭЖ ( $r = 0,546$ ,  $p < 0,05$ ), обратные – с фракцией выброса левого желудочка ( $r = 0,264$ ,  $p < 0,05$ ); достоверная обратная корреляционная связь apoA1 и СРБ ( $r = 0,239$ ,  $p < 0,05$ ).

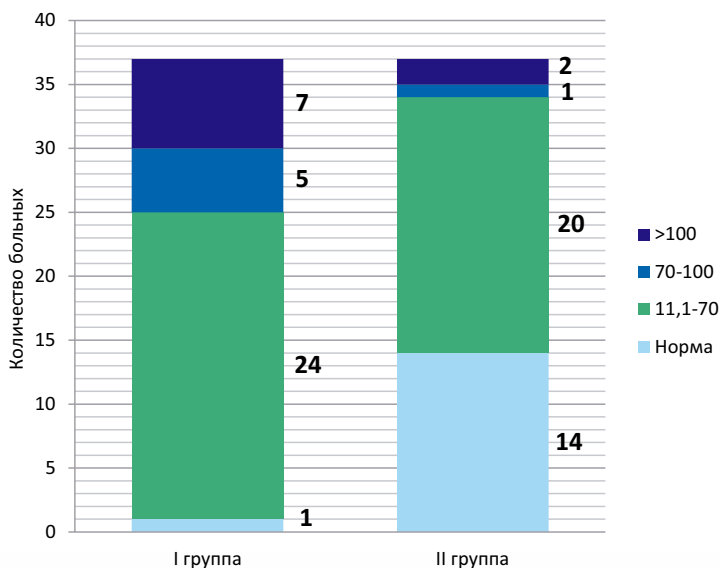
В исходе госпитализации в I группе чаще больные выписывались без существенного улучшения (62,2% пациентов, во II группе – 59,5%). Госпитальная летальность в I группе составила 10,8% (4 пациента), во II группе – 8,1% (3 пациента). Через 6 месяцев наблюдения у

43,2% больных из I группы и 40,5% пациентов из II группы отмечалось клиническое ухудшение течения ХСН, нарастание ФК ХСН. Летальность через 6 месяцев наблюдения в I группе составила 16,2% (6 человек), во II группе – 13,5% (5 человек).

**Заключение**

Материалы исследования обнаруживают у больных с МС ряд особенностей клинического течения ХСН с ее более ранним развитием и тяжелым течением. ЭхоКГ исследования выявляют значительное увеличение всех размеров камер сердца, толщины миокарда ЛЖ и ПЖ, легочной гипертензии. Степень морфо-функциональных изменений по ряду параметров превышает таковые у больных ХСН без МС. ТЭЖ ассоциируется с увеличенной массой миокарда ЛЖ. Взаимосвязь воспалительных и дисметаболических процессов, вызывающих различные системные и локальные изменения, с высоким уровнем СРБ, закономерным значительным увеличением синтеза лептина жировой тканью, оказывающих провоспалительный эффект и поддерживающих процессы гипертрофии и фиброза в миокарде, снижением уровня адипонектина с его противовоспалительными и ангиопротективными эффектами, нарушением липидного обмена, и, в частности, соотношения аполипротеинов, приобретает патогенетическое значение и играют важную роль в развитии и прогрессировании ХСН у больных МС.

**Конфликт интересов.** Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов. ■



**Рисунок 4.** Распределение больных I и II групп в зависимости от значения лептина

**Список литературы**

1. Hoes A.W., Mosterd A., Grobbee D.E. An epidemic of HF? Recent evidence from Europe // Eur Heart J. – 1998. – 19. – P. 2–9.
2. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic HF 2012: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic HF in collaboration with the HF European Society of Cardiology // Eur Heart J. – 2012; 33 (14). – P. 1787–1847.
3. Mosterd A., Hoes A.W. Clinical epidemiology of HF // Heart. – 2007; 93 (9). – P. 1137–1146.
4. Hellermann J.P., Goraya T.Y., Jacobsen S.T. et al. Incidence of Heart Failure after Myocardial Infarction: Is It Changing over Time? // Am. J. Epidemiol. – 2003. – V. 157. – P. 1101–1107.
5. Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Калюжин О.В. Эпидемиология сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность. – М.: Медицинское информационное агентство, 2018. – С. 66–83.
6. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Этиологические причины формирования ХСН в Европейской части РФ (госпитальный этап) // Серд. недостаточность. – 2011; 12 (6). – С. 333–338.
7. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Первые результаты национального эпидемиологического исследования – эпидемиологическое обследование больных ХСН в реальной клинической практике (по обращаемости) – ЭПОХА-О-ХСН // Серд. недостаточность. – 2003; 4 (3). – С. 116–120.

8. Kannel W.B. Incidence and epidemiology of HF // Heart failure Rev. – 2000; 5 (2). – P. 167–173.
9. Horwich T.B., Patel J., MacLellan W.R. et al. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure // Circulation. – 2003. – №108. – P. 833–838.
10. Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. Сравнительная характеристика больных ХСН в зависимости от величины фракции выброса по результатам российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН: снова о проблеме ХСН с сохранной систолической функцией левого желудочка // Сердечная недостаточность. – 2006. – №4. – С. 164–171.
11. Мареев В.Ю. Основные достижения в области понимания, диагностики и лечения ХСН в 2003 году (ч. 1) // Сердечная недостаточность. – 2004. – №1. – С. 25–31.
12. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. – М.: Медицинское информационное агентство, 2012. – С. 36–59, 65–68.
13. Perrone-Filardi P., Paolillo S., Costanzo P., Savarese G., Trimarco B., Bonow R.O. The role of metabolic syndrome in heart failure // European Heart Journal. – 2015. – №36. – P. 2630–2634.
14. Диагностика и лечение метаболического синдрома // Российское кардиологическое общество URL: [http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/nacionalnye\\_rekomendacii\\_po\\_diagnostike\\_i\\_lecheniyu\\_metabolicheskogo\\_sindroma.pdf](http://www.scardio.ru/content/images/recommendation/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_metabolicheskogo_sindroma.pdf) (дата обращения: 31.03.2018).
15. Won H., Kang S.-M., Shin M.J. et al. Plasma Adiponectin Concentration and Its Association with Metabolic Syndrome in Patients with Heart Failure // Yonsei Medical Journal. – 2012. – №53. – P. 91–98.
16. Tamariz L., Hassan B., Palacio A. et al. Metabolic Syndrome increases Mortality in Heart Failure // Clinical Cardiology. – 2009. – №32. – P. 327–331.
17. Кочегура Т.Н., Макаревич П.И., Овчинников А.Г., Жигунова Л.В. Циркулирующие факторы, ассоциированные с метаболическими нарушениями у пациентов с постинфарктной сердечной недостаточностью // Сердечная недостаточность. – 2013. – №14. – С. 191–199.
18. Fukuta H., Ohte N., Wakami K. et al. Relation of Plasma Levels of Adiponectin to Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients Undergoing Cardiac Catheterization for Coronary Artery Disease // The American Journal of Cardiology. – 2011. – №108. – P. 1081–1085.
19. Ройтман А.П., Федорова Т.А., Иванова Е.А., Бугров А.В., Долгов В.В. Роль нарушения метаболизма, воспаления, повреждения миокарда в развитии хронической сердечной недостаточности у больных с метаболическим синдромом // Лабораторная служба. – 2018; 7 (4). – С. 5–10.
20. Федорова Т.А., Семененко Н.А., Иванова Е.А., Ройтман А.П., Ким Т.В. Высокочувствительный тропонин I и аполипопротетины в оценке тяжести и прогнозировании течения хронической сердечной недостаточности. В кн.: Российский национальный конгресс кардиологов 2018. – Москва: ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, 2018. – С. 869.
21. Iwaoka M., Obata J., Abe M. et al. Association of Low Serum Levels of Apolipoprotein A-I With Adverse Outcomes in Patients With Nonischemic Heart Failure // Journal of Cardiac Failure. – 2007. – №13. – P. 247–253.
22. Gombos T., Foerhecz Z., Pozsonyi Z. et al. Long-term Survival and Apolipoprotein A1 Level in Chronic Heart Failure: Interaction With Tumor Necrosis Factor Alpha-308G/A Polymorphism // Journal of Cardiac Failure. – 2017. – №23. – P. 113–120.

# Ривароксабан в комбинации с аспирином или без него у пациентов со стабильным течением атеросклероза периферических или сонных артерий: международное рандомизированное двойное слепое плацебо–контролируемое исследование

Sonia S. Anand, Jackie Bosch, John W. Eikelboom, Stuart J. Connolly, Rafael Diaz, Peter Widimsky, Victor Aboyans, Marco Alings, Ajay K. Kakkar, Katalin Keltai, Aldo P. Maggioni, Basil S. Lewis, Stefan Sturk, Jun Zhu, Patricio Lopez-Jaramillo, Martin O'Donnell, Patrick J. Commerford, Dragos Vinereanu, Nana Pogossova, Lars Ryden, Keith A. Fox, Deepak L. Bhatt, Frank Misselwitz, John D. Varigos, Thomas Vanassche, Alvaro A. Avezum, Edmond Chen, Kelley Branch, Darryl P. Leong, Shrikant I. Bangdiwala, Robert G. Hart, Salim Yusuf; от имени исследователей, принимавших участие в программе COMPASS\*

## Приложение

Институт популяционных исследований, Университет McMaster и Hamilton Health Sciences, Гамильтон, Онтарио, Канада (проф. S.S. Anand, MD, J. Bosch, PhD, J.W. Eikelboom, MBBS, проф. S.J. Connolly, MD, D.P. Leong, MBBS, проф. S.I. Bangdiwala, PhD, проф. R.G. Hart, MD, проф. S. Yusuf, MMBS); Медицинский факультет (проф. S.S. Anand, MD, J.W. Eikelboom, MBBS, проф. S.J. Connolly, MD, D.P. Leong, MBBS, проф. R.G. Hart, MD, проф. S. Yusuf, MMBS) и факультет реабилитационных исследований (J. Bosch), Университет McMaster, Гамильтон, Онтарио, Канада; Estudios Clinicos Latino America и Instituto Cardiovascular de Rosario, Росарио, Аргентина (R. Dias, MD); Кардиоцентр при университетской клинике Kralovske Vinohrady и 3-й медицинский факультет Карлова университета, Прага, Чешская Республика (проф. P. Widimsky, MD); Университетская клиника им. Дюпюитрена, Лимож, Франция (проф. V. Aboyans, MD); клиника Amphibia и кардиологическая рабочая группа Центральной части Нидерландов, Утрехт, Нидерланды (M. Alings, MD);

## РЕЗЮМЕ

### Краткое описание

Пациенты с заболеваниями периферических артерий имеют повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений и смертельных исходов. Антитромбоцитарные препараты широко используются для уменьшения риска таких событий.

### Методы

COMPASS – это многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное плацебо–контролируемое исследование, участники которого включались в исследование из 602 больниц, клиник или амбулаторных учреждений в 33 странах на шести континентах. Пациенты, соответствующие критериям включения, имели в анамнезе заболевания периферических артерий нижних конечностей (шунтирование или ангиопластика периферических артерий, ампутация конечностей или стоп, перемежающаяся хромота с объективными признаками заболеваний периферических артерий), атеросклероз сонных артерий (реваскуляризация сонных артерий или бессимптомный стеноз сонной артерии не менее чем на 50%) или атеросклероз коронарных артерий с лодыжечно-плечевым индексом менее 0,90. После 30-дневной вводной фазы пациентам случайным образом назначали (в соотношении 1:1:1) ривароксабан перорально (2,5 мг 2 раза в день) с аспирином (100 мг 1 раз в день), ривароксабан 2 раза в день (5 мг, с аналогичным аспирином плацебо 1 раз в день) или аспирином 1 раз в день (100 мг и аналогичным

ривароксабану плацебо 2 раза в день). Рандомизация была сгенерирована компьютерным программным обеспечением. Исследование проводилось в каждой экспериментальной группе с двойной маскировкой, при этом пациенты, исследователи и основной исследовательский персонал не имели сведений о распределении пациентов по группам лечения. Первичная конечная точка была комбинацией и включала сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда или инсульт; первичной конечной точкой при заболеваниях периферических артерий были значимые осложнения со стороны нижних конечностей, включая большие ампутации. Данное исследование зарегистрировано в ClinicalTrials.gov под номером NCT01776424 и закрыто для новых участников.

### Результаты

В период с 12 марта 2013 г. по 10 мая 2016 г. в исследование были набраны 7470 пациентов с заболеваниями периферических артерий из 558 центров. Комбинированная терапия ривароксабаном с аспирином по сравнению с монотерапией аспирином приводила к снижению событий первичной конечной точки, включавших сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда или инсульт (126 [5%] из 2492 и 174 [7%] из 2504 соответственно; относительный риск [ОР] 0,72, 95% ДИ 0,57–0,90,  $p=0,0047$ ), а также значимых осложнений со стороны нижних конечностей, включая большие ампутации (32 [1%

\*Члены группы перечислены в приложении.

## Контекст данного исследования

### Доказательства, полученные до начала исследования

Пациенты с заболеваниями периферических артерий подвержены высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний и осложнениям со стороны нижних конечностей. Основой лечения пациентов с заболеваниями периферических артерий является ежедневное использование одного антитромбоцитарного препарата для предотвращения значимых сердечно-сосудистых осложнений. Другие антитромботические схемы были протестированы на пациентах с заболеваниями периферических артерий, включая антагонисты витамина К и более новые антитромбоцитарные препараты, включая антагонисты P2Y<sub>12</sub>, используемые отдельно или в комбинации с аспирином, но ни одна из стратегий не продемонстрировала превосходства над антитромбоцитарной монотерапией.

### Дополнительная ценность данного исследования

Анализ заболеваний периферических артерий в исследовании COMPASS показывает, что применение низких доз ривароксабана 2 раза в день в комбинации с аспирином 100 мг 1 раз в день уменьшает частоту сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда, инсульта и острой ишемии конечности и ампутаций по сравнению с монотерапией аспирином. Несмотря на увеличение частоты больших кровотечений, что приводило к увеличению числа случаев госпитализации, не было увеличения числа кровотечений со смертельным исходом, внутричерепных кровоизлияний или кровотечений с локализацией в критическом органе. Таким образом, совокупная клиническая польза свидетельствует о превосходстве низких доз ривароксабана в комбинации с аспирином.

### Значимость имеющихся данных

Комбинация низких доз ривароксабана при приеме 2 раза в день с аспирином может заменить монотерапию аспирином в качестве стандарта терапии пациентов со стабильным течением заболеваний периферических артерий, у которых нет повышенного риска кровотечений.

и 60 [2%] соответственно; ОР 0,54, 95% ДИ 0,35–0,82,  $p=0,0037$ ). Монотерапия ривароксабаном 5 мг 2 раза в день по сравнению с монотерапией аспирином не приводила к значимому снижению событий первичной конечной точки (149 [6%] из 2474 и 174 [7%] из 2504 соответственно; ОР 0,86, 95% ДИ 0,69–1,08,  $p=0,19$ ), но приводила к уменьшению значимых осложнений со стороны нижних конечностей, включая большие ампутации (40 [2%] и 60 [2%] соответственно; ОР 0,67, 95% ДИ 0,45–1,00,  $p=0,05$ ). Медиана длительности терапии составила 21 месяц. Терапия ривароксабаном в комбинации с аспирином приводила к увеличению больших кровотечений по сравнению с группой, принимающей только аспирин (77 [3%] из 2492 и 48 [2%] из 2504 соответственно; ОР 1,61, 95% ДИ 1,12–2,31,  $p=0,0089$ ), которые были в основном желудочно-кишечными кровотечениями. Точно так же большие кровотечения наблюдались у 79 (3%) из 2474 пациентов, которые принимали монотерапию ривароксабаном 5 мг, и у 48 (2%) из 2504 пациентов в группе, принимав-

шей только аспирин (ОР 1,68, 95% ДИ 1,17–2,40;  $p=0,0043$ ).

## Интерпретация

Комбинированная терапия ривароксабаном с аспирином по сравнению с монотерапией аспирином приводила к достоверному снижению частоты сердечно-сосудистых осложнений и значимых осложнений со стороны нижних конечностей.

Несмотря на то что частота больших кровотечений увеличивалась, частота кровотечений со смертельным исходом или с локализацией в критическом органе не увеличивалась. Данная комбинированная терапия представляет собой важный прогресс в лечении пациентов с заболеваниями периферических артерий. Монотерапия ривароксабаном не приводила к значимому уменьшению сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с монотерапией аспирином, но приводила к снижению значимых осложнений со стороны нижних конечностей при повышении частоты больших кровотечений.

**Финансирование.** Bayer AG

Исследовательский институт тромбоза и Университетский колледж Лондона, Лондон, Великобритания (проф. А.К. Kakkar, MBBS); 3-я кафедра внутренних болезней университета Земмельвайса, Будапешт, Венгрия (К. Keltai, MD); Исследовательский центр ANMCO, Флоренция, Италия (проф. А.Р. Maggioni, MD); Медицинский центр Lady Davis Carmel и медицинский факультет Ruth and Bruce Rappaport, Technion-IT, Хайфа, Израиль (проф. B.S. Lewis, MD); Центр изучения сердечной недостаточности, Университетская клиника при Вюрцбургском университете, Вюрцбург, Германия (проф. S. Störk, MD); клиника FuWai, Пекин, Китай (J. Zhu, MD); Исследовательский институт, FOSCAL-Bucaramanga, Букараманга, Колумбия (P. Lopez-Jaramillo, MD); Национальный университет Ирландии, Голуэй, Ирландия (проф. M. O'Donnell, MB); Университет Кейптауна, Кейптаун, Южная Африка (проф. P.J. Commerford, MBChB); Университет медицины и фармацевтики Carol Davila, Университетская больница скорой помощи, Бухарест, Румыния (проф. D. Vinereanu, MD); Национальный исследовательский центр профилактической медицины, Москва, Россия (проф. N. Pogosova, MD); Кафедра медицины K2, Каролинский институт, Стокгольм, Швеция (проф. L. Ryden, MD); Центр сердечно-сосудистых заболеваний, Университет Эдинбурга, Эдинбург, Великобритания (проф. K.A.A. Fox, MBChB); Центр сердечно-сосудистых заболеваний при клинике Brigham and Women's, Гарвардская медицинская школа, Бостон, Массачусетс, США (проф. D.L. Bhatt, MD); Bayer AG, Лейпциг, Германия (F. Misselwitz MD); Кафедра эпидемиологии и профилактической медицины, Университет Monash, Мельбурн, Виктория, Австралия (J.D. Varigos, BSc); Отделение сердечно-сосудистых заболеваний, Университет Левена, Левен, Бельгия (проф. T. Vanassche, MD); Кардиологический институт Dante Pazzanese и университет Santo Amaro, Сан-Паулу, Бразилия (проф. A.A. Avezum, MD); Bayer AG, Уиппани, Нью-Джерси, США (E. Chen, MD); и медицинский факультет (кардиология), Вашингтонский университет, Сиэтл, Вашингтон, США (K. Branch, MD).

*См. приложение онлайн.*

### Введение

Пациенты с атеросклерозом сонных артерий или с заболеваниями периферических артерий нижних конечностей имеют высокий риск развития значимых сердечно-сосудистых осложнений [1–3], а пациенты с заболеваниями периферических артерий нижних конечностей также подвержены высокому риску возникновения значимых осложнений со стороны конечностей, таких как ишемия конечности и ампутации [4]. В дополнение к отказу от курения и увеличению физической активности, для уменьшения сердечно-сосудистых осложнений статины, применяются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антитромбоцитарные препараты (аспирин или ингибитор рецепторов P2Y<sub>12</sub>) [4–6]. Не доказано превосходство антикоагулянтной терапии над антитромбоцитарной при заболеваниях периферических артерий, и в случае такой терапии отмечалась неприемлемо высокая частота кровотечений [7]. В частности, терапия варфарином в режимах высокой (с международным нормализованным отношением [МНО] 3–4,5) и умеренной интенсивности (МНО 2–3) в комбинации с аспирином не снижает риск значимых сердечно-сосудистых осложнений, но увеличивает риск опасных для жизни кровотечений, включая внутричерепные кровоизлияния [7–8]. Кроме того, не выявлено превосходство тикагрелора над клопидогрелом в снижении значимых сердечно-сосудистых осложнений или значимых осложнений со стороны конечностей у пациентов с заболеваниями периферических артерий [9]. Не доказано превосходство двойной антитромбоцитарной над однокомпонентной антитромбоцитарной терапией в снижении значимых сердечно-сосудистых осложнений или значимых осложнений со стороны конечностей у пациентов с заболеваниями периферических артерий [10–11]. Ворапаксар, модулятор тромбоцитарных рецепторов, не уменьшал значимые сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с заболеваниями периферических

артерий, но значительно снижал риск острой ишемии конечности и повышал риск умеренных и больших кровотечений [12].

Ривароксабан, пероральный ингибитор фактора Ха, эффективен при лечении венозной тромбоэмболии [13], также используется для профилактики тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий [14]. Низкие дозы ривароксабана предотвращают венозную тромбоэмболию после ортопедических операций [15] и в исследовании ATLAS-2 (Острый Коронарный Синдром-Тромбозис при Инфаркте Миокарда) [16] показано, что низкие дозы ривароксабана (2,5 мг 2 раза в день) в дополнение к двойной антитромбоцитарной терапии снижают значимые сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с острыми коронарными синдромами, несмотря на то что прием только ривароксабана (5 мг 2 раза в день) увеличивал частоту значимых внутричерепных кровоизлияний и смертельных кровотечений. В исследовании COMPASS [17] тестировалась гипотеза о возможном превосходстве комбинированной терапии низкими дозами ривароксабана 2 раза в день с аспирином по сравнению с монотерапией аспирином для снижения значимых сердечно-сосудистых осложнений и значимых осложнений со стороны конечностей у пациентов с заболеваниями периферических артерий.

### МЕТОДЫ Дизайн и участники исследования

Дизайн исследования COMPASS был опубликован ранее [17]. Исследование COMPASS – многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, проводимое с целью сравнения комбинации низких доз ривароксабана с аспирином или монотерапией ривароксабаном (с соответствующим аспирином плацебо) в сравнении с монотерапией аспирином (с соответствующим ривароксабану плацебо) для профилактики сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда и инсульта у пациен-

тов с атеросклерозом коронарных артерий или заболеванием периферических артерий, получавших другие виды лечения с доказанной эффективностью. Из исследования были исключены пациенты, нуждающиеся в двойной антитромбоцитарной терапии, в других видах антитромбоцитарной терапии не аспирином, пероральной антикоагулянтной терапии, нуждающихся в приеме сильных ингибиторов СYP 3A4, сильных индукторов СYP 3A4 или других препаратов с известными взаимодействиями с ривароксабаном [17]. В исследование были включены пациенты из 602 больниц, клиник или амбулаторных учреждений в 33 странах на шести континентах (см. приложение). Обязательным критерием включения в исследование для пациентов с заболеваниями периферических артерий являлось наличие одного из перечисленных: аорто-бедренное шунтирование, шунтирование артерий конечностей, чрескожная транслюминальная ангиопластика с целью реваскуляризации подвздошных артерий или артерий ниже уровня паховой складки; либо ампутация конечности или стопы при заболеваниях артерий; либо перемежающаяся хромота при наличии одного или более признаков: лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) менее 0,90 или стеноз периферической артерии ( $\geq 50\%$ ), подтвержденный ангиографией или дуплексным ультразвуковым сканированием; реваскуляризация сонных артерий или бессимптомный стеноз сонных артерий, не менее чем на 50% диагностированный с помощью дуплексного ультразвукового сканирования или ангиографии. Поскольку ЛПИ измеряли у всех участников в начале исследования, пациенты с атеросклерозом коронарных артерий, имевшие ЛПИ менее 0,90, были включены в общую когорту пациентов с заболеваниями периферических артерий. ЛПИ рассчитывали исходя из соотношения наивысшего систолического артериального давления на нижней конечности к наивысшему систолическому артериальному давлению на плечевой артерии, проведение доплеровского скани-



рования не требовалось. Все определения заболеваний периферических артерий, используемые в исследовании COMPASS, приведены в приложении.

Из исследования были исключены пациенты с высоким риском кровотечений, с перенесенным инсультом давностью менее 1 месяца, с геморрагическим или лакунарным инсультом в анамнезе, тяжелой сердечной недостаточностью при известной фракции выброса менее 30% или предполагаемой скоростью клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин. Подробные критерии исключения были опубликованы [17].

Протокол исследования был одобрен регуляторными органами и локальными этическими комиссиями во всех участвующих странах, письменное информированное согласие было получено от всех участников исследования.

### **Рандомизация и ослепление**

Пациенты были случайным образом распределены в соотношении 1:1:1 в группы приема низких доз ривароксабана с аспирином, монотерапии ривароксабаном или монотерапии аспирином, со стратификацией по центру исследования и по применению ингибиторов протонной помпы (ИПП). Сгенерированный компьютером график рандомизации был создан Институтом популяционных научно-медицинских исследований. В каждой группе исследования применялась двойная маскировка: пациенты, исследователи и основной исследовательский персонал не имели сведений о распределении пациентов по группам терапии методов лечения. Пациенты, не принимавшие ИПП, также случайным образом были распределены в группы, получавшие пантопразол либо эквивалентное плацебо. Данный компонент исследования продолжается, и его результаты не представлены в данной статье.

### **Процедуры**

Пациенты, отвечавшие критериям включения в исследование, вступали в 30-дневную вводную фазу, в

течение которой они получали соответствующее ривароксабану плацебо 2 раза в день и аспирин 100 мг 1 раз в день; оба препарата принимались внутрь. После вводной фазы, пациенты, которые придерживались назначенного режима и не имели каких-либо побочных эффектов, были случайным образом распределены в группы приема ривароксабана 2,5 мг 2 раза в день с аспирином 100 мг 1 раз в день, ривароксабана 5 мг 2 раза в день (с соответствующим аспирином плацебо 1 раз в день) или в группу приема аспирина 100 мг 1 раз в день (с идентичным ривароксабану плацебо 2 раза в день). На рандомизационном визите пациенты оценивались на соответствие критериям включения, на соблюдение режима приема назначенных препаратов в вводной фазе, а также проводились физикальные методы обследования, включавшие измерение артериального давления и лодыжечно-плечевого индекса, а также заполнялись анкеты для получения данных о здоровье участников и качестве их жизни. Последующие визиты проводились через 1 и 6 месяцев после рандомизации и затем через каждые 6 месяцев. Во время последующих визитов оценивалось состояние пациентов для документирования событий конечных точек побочных эффектов, а также для повышения приверженности терапии. Дополнительные визиты наблюдения проводились по телефону через 3 и 9 месяцев.

### **Конечные точки**

Первичная конечная точка эффективности в отношении сердечно-сосудистых событий была комбинированной и включала сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда или инсульт. Исходы при заболеваниях периферических артерий были заранее определены и включали острую ишемию конечности, хроническую ишемию конечности и ампутацию (см. приложение). Острая ишемия конечности была определена как ишемия, угрожающая конечности, с признаками острой артериальной обструкции по радиологическим критериям или с впервые возникшим дефицитом

пульса, приводящим к вмешательству (т.е. оперативному вмешательству, тромболизису, периферической ангиопластике или ампутации) в течение 30 дней после появления симптомов. Все случаи заявленной острой ишемии конечности были проверены с использованием диагностического алгоритма, разработанного для использования в исследовании COMPASS, и если событие не подтверждалось данным диагностическим алгоритмом, то данные о нем рассматривались специалистом. Хроническая ишемия конечности определялась как тяжелая ишемия конечности, приводящая к сосудистому вмешательству. Большие ампутации определялись как ампутации в связи с сосудистыми событиями выше передней части стопы либо как малые ампутации, если ампутации затрагивали переднюю часть стопы и пальцы. Ключевыми комбинированными конечными точками для заболеваний периферических артерий являлись значимые осложнения со стороны конечностей (определяемые как развитие острой или хронической ишемии конечности в течение дальнейшего хода исследования, включая любые дополнительные большие ампутации вследствие сосудистых осложнений, которые не подпадали под определение острой или хронической ишемии конечности), а также комбинированная конечная точка, включавшая значимые сердечно-сосудистые осложнения и значимые осложнения со стороны конечностей, комбинированная конечная точка, включавшая значимые сердечно-сосудистые осложнения (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт) и значимые осложнения со стороны конечностей, включая большие ампутации.

Первичной конечной точкой безопасности были большие кровотечения, и для оценки риска больших кровотечений использовались модифицированные критерии Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH), они определялись как совокупность кровотечений со смертельным исходом, симптомных кровотечений с локализацией в

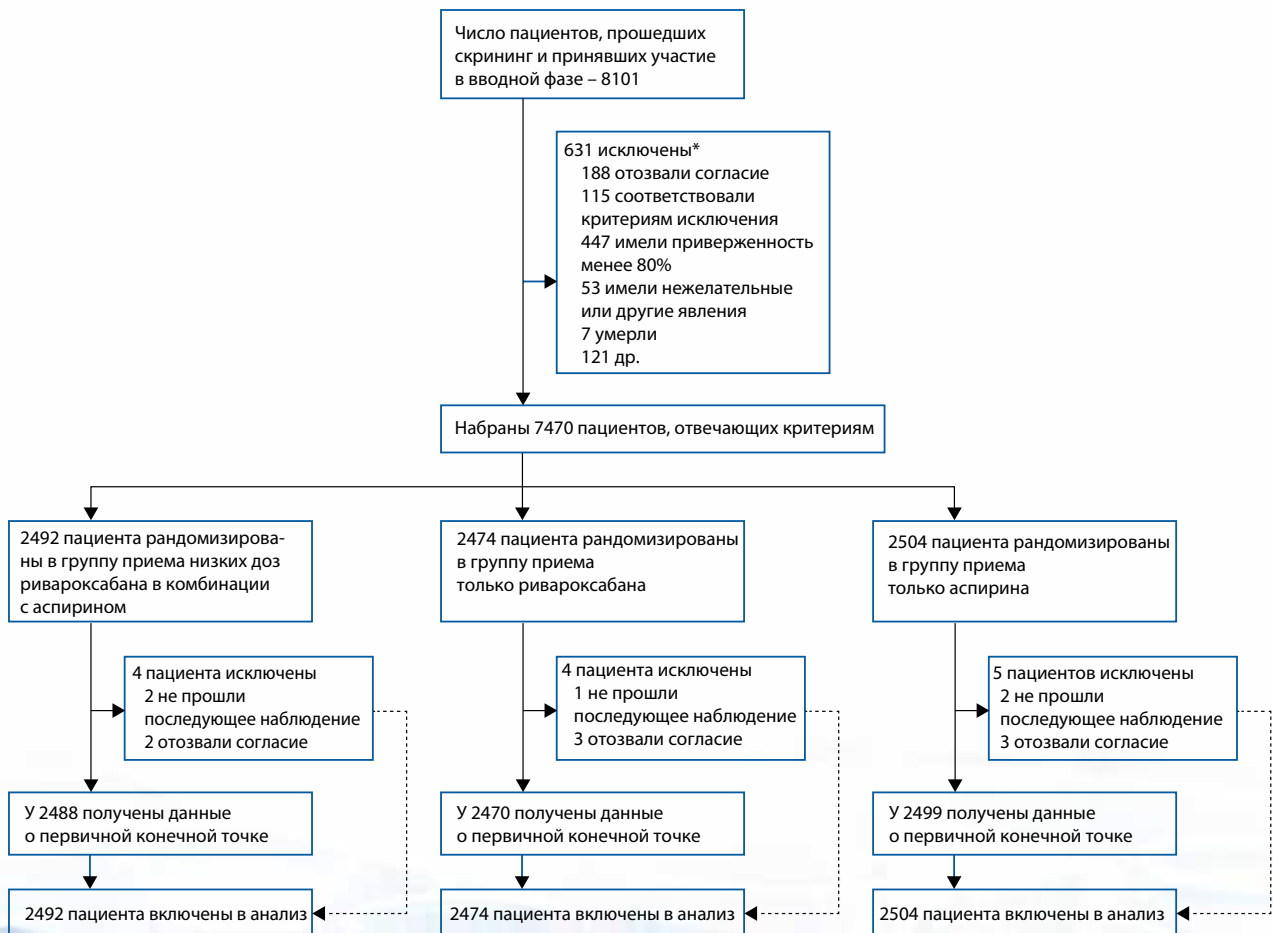
критическом органе, кровотечениях в области проведения хирургического вмешательства, требующих повторной операции, или требующих госпитализации (включая обращения в отделение неотложной помощи без необходимости пребывания в стационаре на ночь). Для анализа общего эффекта был заранее определен такой параметр, как совокупная клиническая польза, включающий сердечно-сосудистую смертность, случаи инфаркта миокарда, инсульта, кровотечения со смертельным исходом или кровотечения с локализацией в критическом органе. Что касается заболеваний периферических артерий, в исследовании анализировалась совокупная клиническая польза, включающая значимые сердечно-сосудистые осложнения или значимые осложнения со стороны конечностей, включая большие ампутации и кровотечения со смертельным исходом или в критическом органе.

**Статистический анализ**

Общим дизайном исследования было предусмотрено достижение статистической мощности по меньшей мере в 90% для выявления снижения относительного риска значимых сердечно-сосудистых осложнений по меньшей мере на 20% в каждой из групп терапии ривароксабаном по сравнению с аспирином. Общее исследование, в котором приняли участие 27 395 пациентов, в котором ход исследования определялся накоплением событий, и его проведение планировалось продолжать до тех пор, пока не произойдут подтвержденные события первичной конечной точки по меньшей мере у 2200 участников.

Анализ пациентов с заболеваниями периферических артерий представлял собой заранее определенную подгруппу без какого-либо конкретного плана коррекции показателей по различным факторам при многочисленных сравнениях. Коррекция показателей статистики по различ-

ным факторам при многочисленных сравнениях предусматривалась лишь в статистическом анализе основного исследования. Определения заболеваний периферических артерий были предусмотрены заранее, проверены с использованием алгоритма и, при необходимости, оценивались экспертом по сосудистым заболеваниям. В анализ были включены все события конечных точек, которые произошли после рандомизации до 6 февраля 2017 г., когда комитет мониторинга данных и безопасности вынес рекомендации о прекращении исследования. В это время единственной информацией, раскрытой членам подкомитета по заболеваниям периферических артерий, была информация, включенная в пресс-релиз компании, что общие результаты анализа первичной конечной точки были явно благоприятными. Информация о результатах исследования в подгруппах или количественные сведения о результатах не были переданы комитету по



\* У некоторых участников было несколько причин для исключения после вводной фазы.

Рисунок 1. Профиль исследования участников с заболеваниями периферических артерий

Таблица 1. Исходные характеристики

	Ривароксабан в низкой дозе в комбинации с аспирином (n=2492)	Монотерапия ривароксабаном (n=2474)	Монотерапия аспирином (n=2504)
Средний возраст, лет	67,9 (8,45)	67,8 (8,49)	67,8 (8,47)
Пол			
Женский	718 (29%)	674 (27%)	717 (29%)
Мужской	1774 (71%)	1800 (73%)	1787 (71%)
Средний индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,3 (5,0)	28,4 (4,8)	28,4 (5,0)
Артериальное давление			
Среднее систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	138,9 (18,5)	138,6 (18,3)	138,6 (18,2)
Среднее диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	77,7 (10,1)	77,5 (10,2)	77,8 (10,3)
Статус курения			
В настоящее время	682 (27,4)	685 (27,7)	685 (27,4)
В анамнезе	1147 (46)	1154 (46,6)	1143 (45,6)
Без курения в анамнезе	663 (26,6)	635 (25,7)	676 (27)
Факторы риска заболевания периферических артерий			
Медиана уровней общего холестерина, ммоль/л	4,2 (3,6–5,0)	4,2 (3,6–5,0)	4,2 (3,6–5,0)
Артериальная гипертензия	1966 (78,9)	1939 (78,4)	2017 (80,6)
Сахарный диабет	1100 (44,1)	1083 (43,8)	1104 (44,1)
Заболевания коронарных артерий в анамнезе	1656 (66,5)	1609 (65)	1641 (65,5)
Инсульт в анамнезе	171 (6,9)	177 (7,2)	154 (6,2)
Заболевания периферических артерий в анамнезе			
Наличие в анамнезе аорто-бедренного шунтирования или шунтирования артерий нижних конечностей дистальное, ЧТА подвздошных артерий или артерий ниже уровня паховой связки	668 (26,8)	703 (28,4)	674 (26,9)
Наличие в анамнезе перемежающейся хромоты и ЛПИ <0,90, либо значимый стеноз периферических артерий ≥50%	1142 (45,8)	1120 (45,3)	1140 (45,5)
Ампутация конечности или стопы в анамнезе	116 (4,7)	107 (4,3)	112 (4,5)
Симптомные заболевания периферических артерий нижних конечностей*	1409 (56,5)	1361 (55,0)	1359 (54,3)
Заболевание сонных артерий†	617 (24,8)	622 (25,1)	680 (27,2)
Симптомные заболевания периферических артерий‡	2026 (81,3)	1983 (80,1)	2039 (81,4)
Заболевания периферических артерий и ЛПИ <0,90§	466 (18,7)	491 (19,8)	465 (18,6)
ЛПИ			
В норме ≥0,90	1226 (49,2)	1187 (48)	1191 (47,6)
0,70–0,90	979 (39,3)	949 (38,4)	984 (39,3)
≤0,70	211 (8,5)	268 (10,8)	249 (9,9)
рСКФ <60 мл/мин.	688 (27,6)	681 (27,5)	706 (28,2)
Препараты			
Антитромбоцитарные	2185 (87,7)	2123 (85,8)	2187 (87,3)
Гиполипидемические	2088 (83,8)	2074 (83,8)	2074 (82,8)
Ингибиторы АПФ или БАР	1715 (68,8)	1757 (71)	1765 (70,5)
β-блокаторы	1477 (59,3)	1479 (59,8)	1485 (59,3)
Ингибиторы протонной помпы вне рамок данного исследования	826 (33,1)	812 (32,8)	815 (32,5)

Данные представляют собой средние (со стандартными отклонениями), n (%) или медианы (с межквартильными диапазонами); ЧТА – чрескожная транслюминальная ангиопластика; ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БАР – блокатор ангиотензиновых рецепторов.

\* Определялся как перемежающаяся хромота с ЛПИ <0,90 либо стеноз ≥50%; либо как предшествующее аорто-бедренное шунтирование или шунтирование артерий конечностей, чрескожная транслюминальная ангиопластика подвздошных артерий или артерий ниже уровня паховой связки, либо ампутация конечности или стопы в связи с заболеваниями артерий.

† Определялся как наличие в анамнезе эндартерэктомии сонных артерий, либо стентирование, или бессимптомный стеноз сонных артерий на ≥50%.

‡ Термин «симптомные заболевания периферических артерий» объединяет заболевания периферических артерий нижних конечностей или сонных артерий с симптоматикой.

§ Бессимптомные заболевания периферических артерий нижних конечностей.

заболеваниям периферических артерий, который завершил разработку плана анализа без каких-либо знаний о результатах в подгруппе по заболеваниям периферических артерий или информации, полученной от отдельных пациентов. Каждую из двух схем лечения ривароксабаном сравнивали с контрольной группой, принимающей аспирин. Эти два сравнения проводились с использованием двух отдельных логранковых тестов со стратификацией. Анализ конечных точек был основан на оценках совокупного риска с течением времени по методу Kaplan-Meier. Была проведена оценка Hazard Ratios (далее относительных рисков (ОР)), снижения относительного риска и соответствующих 95% ДИ с использованием двух отдельных моделей пропорциональных рисков по Cox со стратификацией. Была подтверждена линейность и пропорциональность относительных рисков. Были проанализированы эффекты лечения в различных подгруппах пациентов с заболеваниями периферических артерий, в том числе по локализации заболевания и по важным исходным характеристикам.

Контроль за проведением исследования осуществлялся независимым комитетом мониторинга данных и безопасности, который руководствовался официальными рекомендациями исследования на основании эффективности и неофициальными рекомендациями по безопасности. Подробные сведения предоставлены в других источниках [17, 18]. Данное исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov под номером NCT01776424 и закрыто для новых участников.

### Роль источника финансирования

Дизайн исследования был разработан Руководящим комитетом и спонсором, компанией Bayer AG. Взаимодействие с центрами, сбор данных и анализ данных координировались Институтом популяционных научно-медицинских исследований, который входит в состав Hamilton Health Sciences и университета McMaster в провинции Онтарио, Канада. Авторы имели полный доступ к данным и несут ответственность за результаты исследования.

### Результаты

В период с 12 марта 2013 г. по 10 мая 2016 г. 27 395 пациентов были включены в исследование COMPASS. Запланированный исходный размер выборки для исследования COMPASS составлял 19 500 пациентов, из которых планировалось зарегистрировать как минимум 5000 пациентов с заболеваниями периферических артерий (25% от общего числа). Однако размер выборки был увеличен из-за более медленного, чем ожидалось, набора и более низкой, чем ожидалось, совокупной частоты событий первичной конечной точки; таким образом, в исследование было включено 6048 участников с симптомами заболеваниями периферических артерий и еще 1422 пациента с атеросклерозом коронарных артерий (ИБС), у которых ЛПИ был менее чем 0,90, таким образом, в начале исследования в общей сложности было 7470 пациентов с заболеваниями периферических артерий.

Независимый комитет мониторинга данных и безопасности 6 февраля 2017 г. рекомендовал досрочно прекратить исследование в группах монотерапии ривароксабаном и монотерапии аспирином в связи с получением убедительных данных уменьшения событий первичной конечной точки в группе приема низких доз ривароксабана в комбинации с аспирином. Все события, произошедшие к этой дате, включены в анализ. 8101 пациент с заболеваниями периферических артерий был обследован и вошел в вводную фазу исследования (рис. 1). Из 7470 пациентов, классифицированных как имеющие заболевания периферических артерий, 6048 соответствовали критериям включения в отношении симптомных заболеваний периферических артерий, в том числе 4129 (55%) с симптомными заболеваниями периферических артерий нижних конечностей и 1919 (26%) пациентов с ранее проведенной реваскуляризацией сонных артерий либо со стенозом сонных артерий не менее чем на 50%. Также в исследование были включены 1422 пациента (20%), которые соответствовали критериям включения в исследование с заболеваниями коронарных артерий с ЛПИ менее 0,90

и были классифицированы как имеющие бессимптомное заболевание периферических артерий. 7457 пациентов (>99%) прошли контрольные визиты и завершили исследование (рис. 1). Средняя продолжительность наблюдения составила 21 месяц. На момент итогового визита исследуемый препарат не принимали 392 (17%) из 2345 участников в группе приема ривароксабана в комбинации с аспирином, 418 (18%) из 2322 участников в группе монотерапии ривароксабаном и 378 (16%) из 2343 участников в группе монотерапии аспирином. Результаты по эффективности и безопасности представлены в приложении на каждые 100 пациенто-лет наблюдения.

Результаты важных конечных точек эффективности и безопасности для каждой из подгрупп пациентов с заболеваниями периферических артерий приведены в приложении. Характеристики пациентов с заболеваниями периферических в трех группах рандомизации были хорошо сбалансированы (табл. 1). Средний возраст составил 67,8 лет (стандартное отклонение 8,5), 5361 (72%) были мужчинами, 5496 (74%) были активными или бывшими курильщиками, и у 4906 (66%) также отмечался атеросклероз коронарных артерий (ИБС).

События первичной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда или инсульт, наблюдались у 126 (5%) из 2492 пациентов с заболеваниями периферических артерий, получавших комбинацию низких доз ривароксабана с аспирином, и у 174 (7%) из 2504 пациентов, получавших монотерапию аспирином (табл. 2, рис. 2). Комбинированная терапия низкими дозами ривароксабана с аспирином статистически значимо превосходила монотерапию аспирином (относительный риск [ОР] 0,72, 95% ДИ 0,57–0,90,  $p=0,0047$ ). Однако, монотерапия ривароксабаном не приводила к статистически значимому снижению событий первичной конечной точки по сравнению с монотерапией аспирином (149 [6%] из 2474 и 174 [7%] из 2504 соответственно; ОР 0,86, 95% ДИ 0,69–1,08,  $p=0,19$ ). Аналогичная картина наблюдалась

Таблица 2. Эффективность ривароксабана по сравнению с аспирином у пациентов с заболеваниями периферических артерий

	Ривароксабан в низких дозах в комбинации с аспирином (n=2492)	Монотерапия ривароксабаном (n=2474)	Монотерапия аспирином (n=2504)	Комбинированная терапия низкими дозами ривароксабана с аспирином в сравнении с монотерапией аспирином		Монотерапия ривароксабаном в сравнении с монотерапией аспирином	
				ОР (95% ДИ)	значе-ние р	ОР (95% ДИ)	значе-ние р
<b>Первичные и вторичные конечные точки</b>							
Сердечно-сосудистая смерть, инсульт, инфаркт миокарда*	126 (5%)	149 (6%)	174 (7%)	0,72 (0,57–0,90)	0,0047	0,86 (0,69–1,08)	0,19
Смерть от заболеваний коронарных артерий, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, острая ишемия конечности†	115 (5%)	147 (6%)	169 (7%)	0,68 (0,53–0,86)	0,0011	0,88 (0,70–1,10)	0,25
Сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, острая ишемия конечности†	142 (6%)	168 (7%)	198 (8%)	0,71 (0,57–0,88)	0,0019	0,86 (0,70–1,05)	0,14
Инфаркт миокарда	51 (2%)	56 (2%)	67 (3%)	0,76 (0,53–1,09)	–	0,84 (0,59–1,20)	–
Инсульт	25 (1%)	43 (2%)	47 (2%)	0,54 (0,33–0,87)	–	0,93 (0,61–1,40)	–
Сердечно-сосудистая смерть	64 (3%)	66 (3%)	78 (3%)	0,82 (0,59–1,14)	–	0,86 (0,62–1,19)	–
Смерть	129 (5%)	134 (5%)	142 (6%)	0,91 (0,72–1,16)	–	0,95 (0,75–1,20)	–
<b>Заранее предусмотренные конечные точки со стороны конечностей</b>							
Острая ишемия конечности‡	19 (1%)	19 (1%)	34 (1%)	0,56 (0,32–0,99)	0,042	0,57 (0,32–1,00)	0,046
Хроническая ишемия конечности‡	16 (1%)	18 (1%)	24 (1%)	0,67 (0,35–1,26)	0,21	0,76 (0,41–1,40)	0,37
Значимые осложнения конечности‡	30 (1%)	35 (1%)	56 (2%)	0,54 (0,35–0,84)	0,0054	0,63 (0,41–0,96)	0,032
Любые ампутации по сосудистым причинам	11 (<1%)	17 (1%)	28 (1%)	0,40 (0,20–0,79)	0,0069	0,61 (0,33–1,11)	0,10
Большие ампутации‡	5 (<1%)	8 (<1%)	17 (1%)	0,30 (0,11–0,80)	0,011	0,46 (0,20–1,08)	0,068
Значимые осложнения со стороны конечностей плюс большие ампутации§	32 (1%)	40 (2%)	60 (2%)	0,54 (0,35–0,82)	0,0037	0,67 (0,45–1,00)	0,046
<b>Важные комбинированные конечные точки, относившиеся к заболеваниям периферических артерий</b>							
Сердечно-сосудистая смерть, инсульт, инфаркт миокарда или значимые осложнения со стороны конечностей	155 (6%)	184 (7%)	222 (9%)	0,69 (0,56–0,85)	0,0004	0,83 (0,68–1,01)	0,065
Сердечно-сосудистая смерть, инсульт, инфаркт миокарда или значимые осложнения со стороны конечностей, включая большие ампутации	157 (6%)	188 (8%)	225 (9%)	0,69 (0,56–0,85)	0,0003	0,84 (0,69–1,02)	0,077

Данные n (%), если не указано иное. ОР – относительный риск.

\* Заранее предусмотренная первичная конечная точка в общем исследовании.

† Заранее предусмотренные вторичные конечные точки в общем исследовании.

‡ Заранее предусмотренные конечные точки, относившиеся к заболеваниям периферических артерий.

§ Было проведено еще 11 крупных ампутаций по сосудистым причинам, которые не были связаны с острой или хронической ишемией конечности, два пациента в группе с низкими дозами ривароксабана и аспирина, пять пациентов в группе приема только ривароксабана и четыре пациента в группе приема только аспирина.

со стороны комбинированной конечной точки, включавшей смерть от ишемической болезни сердца, инфаркт миокарда, ишемический инсульт и острую ишемию конечности – комбинированная терапия низкими дозами ривароксабана с аспирином статистически значимо превосходила монотерапию аспирином (115 [5%] из 2492) и 169 [7%] из 2504 соответственно; ОР 0,68, 95% ДИ 0,53–0,86,  $p=0,0011$ ) и при сравнении результатов монотерапии ривароксабаном с монотерапией аспирином достоверных различий не выявлено. (147 [6%] из 2474 и 169 [7%] из 2504 соответственно; ОР 0,88, 95% ДИ 0,70–1,10,  $p=0,25$ ). События комбинированной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда, ишемический инсульт или острую ишемию

конечности, наблюдались значительно реже в группе комбинированной терапии низкими дозами ривароксабана с аспирином, чем в группе монотерапии аспирином (142 [6%] из 2492 и 198 [8%] из 2504 соответственно; ОР 0,71, 95% ДИ 0,57–0,88,  $p=0,0019$ ), но достоверно не различались в группе монотерапии ривароксабаном в сравнении с монотерапией аспирином (168 [7%] из 2474 и 198 [8%] из 2504 соответственно; ОР 0,86, 95% ДИ 0,70–1,05,  $p=0,14$ ; табл. 2). При сравнении комбинированной терапии низкими дозами ривароксабана с аспирином с монотерапией аспирином по показателю общей смертности достоверных различий не выявлено (ОР 0,91, 95% ДИ 0,72–1,16,  $p=0,45$ ).

Частота значимых осложнений со стороны нижних конечностей

была достоверно ниже при сравнении комбинированной терапии низкими дозами ривароксабана с аспирином с монотерапией аспирином по показателю общей смертности (30 [1%] из 2492 и 56 [2%] из 2504 соответственно; ОР 0,54, 95% ДИ 0,35–0,84,  $p=0,0054$ ). Аналогично, частота значимых осложнений со стороны нижних конечностей также была достоверно ниже в группе, принимающей только ривароксабан, чем в группе, принимающей только аспирин (35 [1%] из 2474 и 56 [2%] из 2504 соответственно; ОР 0,63, 95% ДИ 0,41–0,96,  $p=0,032$ ).

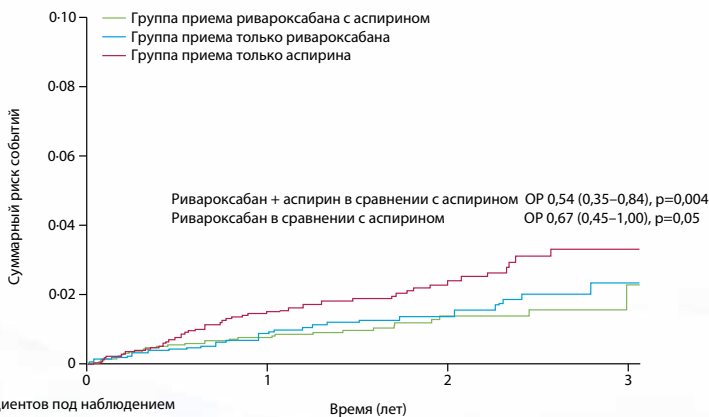
Частота острой ишемии конечности также была статистически значимо ниже в группе комбинированной терапии низкими дозами ривароксабана с аспирином и в группе монотерапии ривароксабаном по сравнению с группой монотерапии аспирином (табл. 2). Частота больших ампутаций была значимо ниже в группе комбинированной терапии низкими дозами ривароксабана с аспирином, чем в группе монотерапии аспирином (ОР 0,30, 95% ДИ 0,11–0,80), но значимого снижения не выявлено при сравнении результатов монотерапии ривароксабаном с монотерапией аспирином (ОР 0,46, 95% ДИ 0, 20–1,08).

Несмотря на то что большинство больших ампутаций в результате сосудистых осложнений произошло на фоне острой или хронической ишемии конечности, два случая в группе комбинированной терапии низкими дозами ривароксабана с аспирином, пять случаев в группе монотерапии ривароксабаном и четыре в группе монотерапии аспирином произошли по другим причинам. В общем, комбинированная терапия ривароксабаном с аспирином достоверно снижала на 46% частоту значимых осложнений со стороны нижних конечностей плюс любые большие ампутации по сосудистым причинам (ОР 0,54, 95% ДИ 0,35–0,82,  $p=0,0037$ ) и монотерапия ривароксабаном приводила к снижению на 33% данных исходов по сравнению с монотерапией аспирином (ОР 0,67, 95% ДИ 0,45–1,00,  $p=0,046$ ) (табл. 2, рис. 3).



Количество пациентов под наблюдением	Время (лет)		
Ривароксабан + аспирин	2492	2086	907
Ривароксабан	2474	2044	870
Аспирин	2504	2065	930

**Рисунок 2.** Совокупная частота событий первичной конечной точки эффективности



Количество пациентов под наблюдением	Время (лет)		
Ривароксабан + аспирин	2492	2099	919
Ривароксабан	2474	2071	902
Аспирин	2504	2072	951

**Рисунок 3.** Совокупная частота отдельных компонентов значимых осложнений со стороны нижних конечностей, включая большие ампутации

Таблица 3. Параметры безопасности и совокупная клиническая выгода у пациентов с заболеваниями периферических артерий

	Ривароксабан в низкой дозе с аспирином (n=2492)	Монотерапия ривароксабаном (n=2474)	Монотерапия аспирином (n=2504)	Комбинированная терапия низкими дозами ривароксабана с аспирином в сравнении с монотерапией аспирином		Монотерапия ривароксабаном в сравнении с монотерапией аспирином	
				ОР (95% ДИ)	значение p	ОР (95% ДИ)	значение p
Большие кровотечения*	77 (3%)	79 (3%)	48 (2%)	1,61 (1,12–2,31)	0,0089	1,68 (1,17–2,40)	0,0043
Смертельные кровотечения	4 (<1%)	5 (<1%)	3 (<1%)	–	–	–	–
Симптомные внутричерепные кровоизлияния без смертельных исходов	4 (<1%)	3 (<1%)	8 (<1%)	–	–	–	–
Симптомные кровотечения в критическом органе без смертельных исходов и внутричерепных кровоизлияний	13 (1%)	18 (1%)	8 (<1%)	1,55 (0,64–3,74)	0,33	2,15 (0,94–4,96)	0,065
Другие большие кровотечения (локализованные в месте оперативного вмешательства, требующие повторной операции, или кровотечения, приводящие к госпитализации)	56 (2%)	53 (2%)	29 (1%)	1,94 (1,24–3,04)	0,0031	1,86 (1,18–2,92)	0,0064
Смертельные кровотечения или симптомные кровотечения в критическом органе	21 (1%)	26 (1%)	19 (1%)	1,10 (0,59–2,05)	–	1,39 (0,89–3,09)	–
Смертельные кровотечения или симптомные кровотечения в критическом органе или кровотечения, локализованные в месте оперативного вмешательства, требующие повторной операции	25 (1%)	29 (1%)	22 (1%)	1,13 (0,64–2,01)	–	1,34 (0,77–2,52)	–
Большие кровотечения по критериям ISTH	64 (3%)	53 (2%)	40 (2%)	1,61 (1,08–2,39)	–	1,34 (0,89–2,02)	–
<b>Локализация кровотечений</b>							
Желудочно-кишечные	41 (2%)	26 (1%)	18 (1%)	2,28 (1,31–3,96)	0,0027	1,46 (0,80–2,66)	0,22
Внутричерепные	5 (<1%)	6 (<1%)	9 (<1%)	0,56 (0,19–1,66)	–	0,68 (0,24–1,91)	–
Со стороны мочеполовых органов	3 (<1%)	14 (1%)	2 (<1%)	–	–	–	–
Внутриглазные	7 (<1%)	8 (<1%)	3 (<1%)	–	–	–	–
Кожные	5 (<1%)	6 (<1%)	8 (<1%)	–	–	–	–
В дыхательных путях	4 (<1%)	4 (<1%)	0	–	–	–	–
Другое	15 (1%)	15 (1%)	10 (<1%)	–	–	–	–
Небольшие кровотечения	198 (8%)	170 (7%)	141 (6%)	1,43 (1,15–1,77)	0,0011	1,23 (0,98–1,54)	0,069
<b>Чистая клиническая выгода</b>							
Сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт и кровотечения в критическом органе или со смертельным исходом <sup>†</sup>	140 (6%)	168 (7%)	185 (7%)	0,75 (0,60–0,94)	0,011	0,92 (0,75–1,13)	0,43
Сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт или значимые осложнения со стороны конечностей, крупные ампутации, смертельные кровотечения или кровотечения в критическом органе	169 (7%)	207 (8%)	234 (9%)	0,72 (0,59–0,87)	0,0008	0,89 (0,74–1,07)	0,23

Данные n (%), если не указано иное. ОР – относительный риск. ISTH – Международное общество тромбоза и гемостаза.

\* Включает четыре компонента заранее предусмотренных определений больших кровотечений, обобщенных в иерархическом порядке.

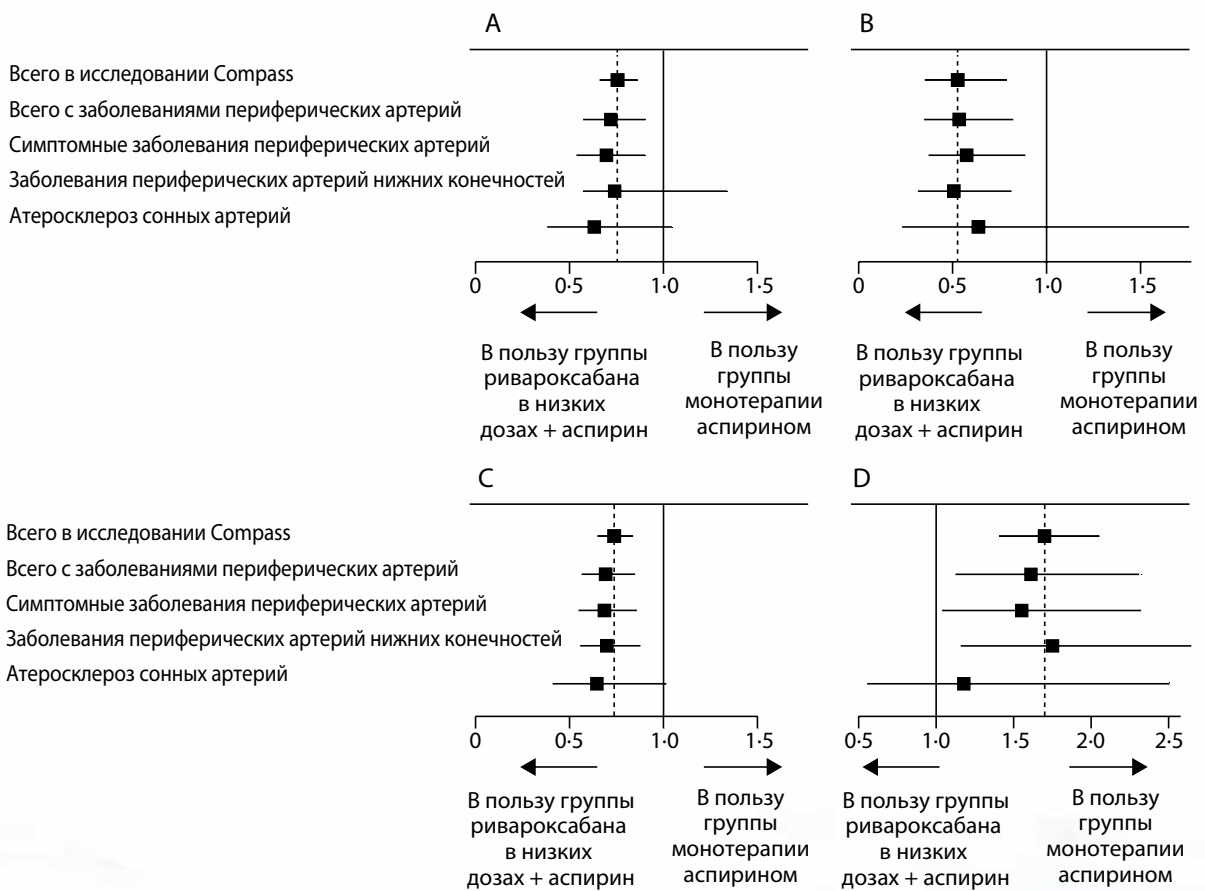
<sup>†</sup> Заранее предусмотренная конечная точка, основанная на совокупной клинической выгоде.

Частота комбинированной конечной точки, включавшей значимые сердечно-сосудистые осложнения или значимые осложнения со стороны конечностей, также достоверно реже отмечалась в группе комбинированной терапии низкими дозами ривароксабана с аспирином, чем в группе монотерапии аспирином (155 [6%] из 2492 и 222 [9%] из 2504 соответственно; ОР 0,69, 95% ДИ 0,56–0,85,  $p=0,0004$ ), но значимого снижения не выявлено при сравнении результатов монотерапии ривароксабаном с монотерапией аспирином (184 [7%] из 2474 и 222 [9%] из 2504 соответственно; ОР 0,83, 95% ДИ 0,68–1,01,  $p=0,065$ ) (табл. 2). Кроме того, было меньше больших ампутаций, в связи с чем добавление этого параметра усиливало степень снижения частоты значимых сердечно-сосудистых осложнений или значимых осложнений

со стороны конечностей, включая большие ампутации, что приводила к достоверному снижению риска на 31% в группе комбинированной терапии низкими дозами ривароксабана с аспирином, чем в группе монотерапии аспирином ( $p=0,0003$ ; приложение), но не было достоверного снижения данных исходов на монотерапии ривароксабаном по сравнению с монотерапией аспирином. ( $p=0,077$ ) (табл. 2).

Большие кровотечения произошли у 77 (3%) из 2492 пациентов, принимавших ривароксабан в низких дозах и аспирин, у 79 (3%) из 2474 пациентов на монотерапии ривароксабаном, и у 48 (2%) из 2504 пациентов на монотерапии аспирином (табл. 3). Отмечалось относительное увеличение кровотечений в группе комбинированной терапии низкими дозами ривароксабана с аспирином по сравнению с груп-

пой монотерапии аспирином (ОР 1,61, 95% ДИ 1,12–2,31,  $p=0,0089$ ), а также в группе монотерапии ривароксабаном по сравнению с монотерапией аспирином (ОР 1,68, 95% ДИ 1,17–2,40;  $p=0,0043$ ). Различий в частоте кровотечений со смертельным исходом, внутримозговых кровоизлияний без смертельного исхода или симптомных кровотечений в критический орган между группами рандомизации не наблюдалось. Частота других больших кровотечений, включая кровотечения в области хирургического вмешательства, требующих повторной операции, или кровотечения, приводящие к госпитализации, была достоверно выше у пациентов, получавших комбинированную терапию низкими дозами ривароксабана с аспирином, чем в группе монотерапии аспирином (ОР 1,94, 95% ДИ 1,24–3,04,  $p=0,0031$ ); аналогично, такое увеличение так-



Относительные риски и 95% ДИ показаны для всех подгрупп пациентов с заболеваниями периферических артерий при значимых сердечно-сосудистых осложнениях (А) и значимых осложнениях со стороны конечностей, включая большие ампутации (В), значимые сердечно-сосудистые осложнения или осложнения со стороны конечностей, включая большие ампутации (С) и большие кровотечения (D). Пунктирная линия указывает точечную оценку для всех участников исследования COMPASS ( $n=27\ 395$ ).

Рисунок 4. Анализы первичных и вторичных конечных точек



же наблюдалось в группе монотерапии ривароксабаном по сравнению с группой с монотерапии аспирином (ОР 1,86, 95% ДИ 1,18–2,92,  $p=0,0064$ ). Наиболее частой локализацией кровотечений во всех группах был желудочно-кишечный тракт (табл. 3).

События, учитываемые при анализе совокупной клинической пользы, в соответствии с заранее предусмотренным определением, включавшие сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда, инсульт, и кровотечения со смертельным исходом или с локализацией в критическом органе, имели место у 140 (6%) из 2492 пациентов на комбинированной терапии низкими дозами ривароксабана с аспирином и у 185 (7%) из 2504 на монотерапии аспирином (ОР 0,75, 95% ДИ 0,60–0,94,  $p=0,011$ ) и у 168 (7%) из 2474 пациентов на монотерапии ривароксабаном, что было аналогично результатам, полученным в группе монотерапии аспирином (ОР 0,92 95% ДИ 0,75–1,13,  $p=0,43$ ). События, учитываемые при анализе совокупной клинической пользы и включавшие значимые сердечно-сосудистые осложнения или значимые осложнения со стороны конечностей, включая большие ампутации, кровотечения со смертельным исходом или с локализацией в критическом органе, произошли у 169 (7%) на комбинированной терапии низкими дозами ривароксабана с аспирином по сравнению с 234 пациентами (9%), на монотерапии аспирином (ОР 0,72, 95% ДИ 0,59–0,87,  $p=0,0008$ ). Таким образом, на каждые 1000 пролеченных пациентов в течение 21 месяца можно было бы предотвратить 27 значимых сердечно-сосудистых осложнений или значимых осложнений со стороны конечностей, включая большие ампутации, и при этом может возникнуть одно смертельное кровотечение и одно кровотечение с локализацией в критическом органе. Дополнительные данные по совокупной клинической выгоде представлены в приложении.

Эффективность комбинированной терапии низкими дозами ривароксабана с аспирином постоянно превосходила результаты, получен-

ные в группе монотерапии аспирином по результатам анализа в различных подгруппах пациентов с заболеваниями периферических артерий, включая пациентов с заболеваниями периферических артерий нижних конечностей и атеросклерозом сонных артерий (рис. 4). Кроме того, превосходство комбинированной терапии низкими дозами ривароксабана с аспирином было продемонстрировано в различных подгруппах пациентов, в том числе у пациентов с сахарным диабетом и без него, у пациентов-курильщиков по сравнению с бывшими курильщиками или пациентами, которые никогда не курили, у пациентов с заболеваниями периферических артерий нижних конечностей в сравнении с атеросклерозом других периферических артерий, у пациентов с ЛПИ менее 0,90 по сравнению с пациентами с ЛПИ  $\geq 0,90$ , у пациентов с симптомным заболеванием периферических артерий по сравнению с пациентами с атеросклерозом коронарных артерий, у которых ЛПИ был менее 0,90, и у пациентов с и без атеросклероза коронарных артерий (рис. 5).

### Обсуждение

У пациентов с заболеваниями периферических артерий, которые были включены в исследование COMPASS и получали комбинацию ривароксабана 2,5 мг 2 раза в день с аспирином 100 мг 1 раз в день, наблюдалось на 28% значимых сердечно-сосудистых осложнений, на 46% меньше значимых осложнений со стороны нижних конечностей, и на 31% меньше событий комбинированной точки, включавшей значимые сердечно-сосудистые осложнения или осложнения со стороны конечностей по сравнению с группой монотерапии аспирином. Несмотря на то что на данной комбинированной терапии увеличивался риск больших кровотечений, не увеличивалась частота кровотечений со смертельным исходом или с локализацией в критическом органе, а анализ баланса пользы к риску указывает на совокупную клиническую пользу. Монотерапия ривароксабаном в дозе 5 мг 2 раза в день по срав-

нению с монотерапией аспирином не приводила к значимому снижению сердечно-сосудистых осложнений, но приводила к снижению осложнений со стороны нижних конечностей и увеличению частоты больших кровотечений.

Пациенты с заболеваниями периферических артерий часто имеют широко распространенный атеросклероз и повышенный риск атеротромботических осложнений в разных сосудистых бассейнах (т.е. коронарных, церебральных и периферических артерий) и более высокую смертность [19–20]. Уменьшение значимых сердечно-сосудистых осложнений и значимых осложнений со стороны нижних конечностей при приемлемых профилях безопасности относительно развития кровотечений является сложной задачей, и было проведено несколько крупных клинических исследований у пациентов с заболеваниями периферических артерий [21]. Терапия антагонистами витамина К умеренной интенсивности в комбинации с антитромбоцитарной терапией ассоциируется с существенным увеличением угрожающих жизни кровотечений и отсутствием снижения значимых сердечно-сосудистых осложнений или значимых осложнений со стороны нижних конечностей [7]. Кроме того, однокомпонентная и двойная антитромбоцитарная схемы не приводили к достоверному снижению значимых осложнений со стороны нижних конечностей [10, 20, 22, 23]. До проведения исследования COMPASS наиболее многообещающими методами лечения для пациентов с хроническим стабильным течением заболеваний периферических артерий были клопидогрел, который превосходил аспирин для предотвращения значимых сердечно-сосудистых осложнений [24], однако его эффективность в профилактике осложнений со стороны нижних конечностей была менее ясной; и антагонист тромбоцитарного рецептора ворапаксар [12], используемый вместе с другими антитромбоцитарными препаратами. Несмотря на то что в исследовании TRA2P-TIMI 50 [12] частота комбинированной конечной

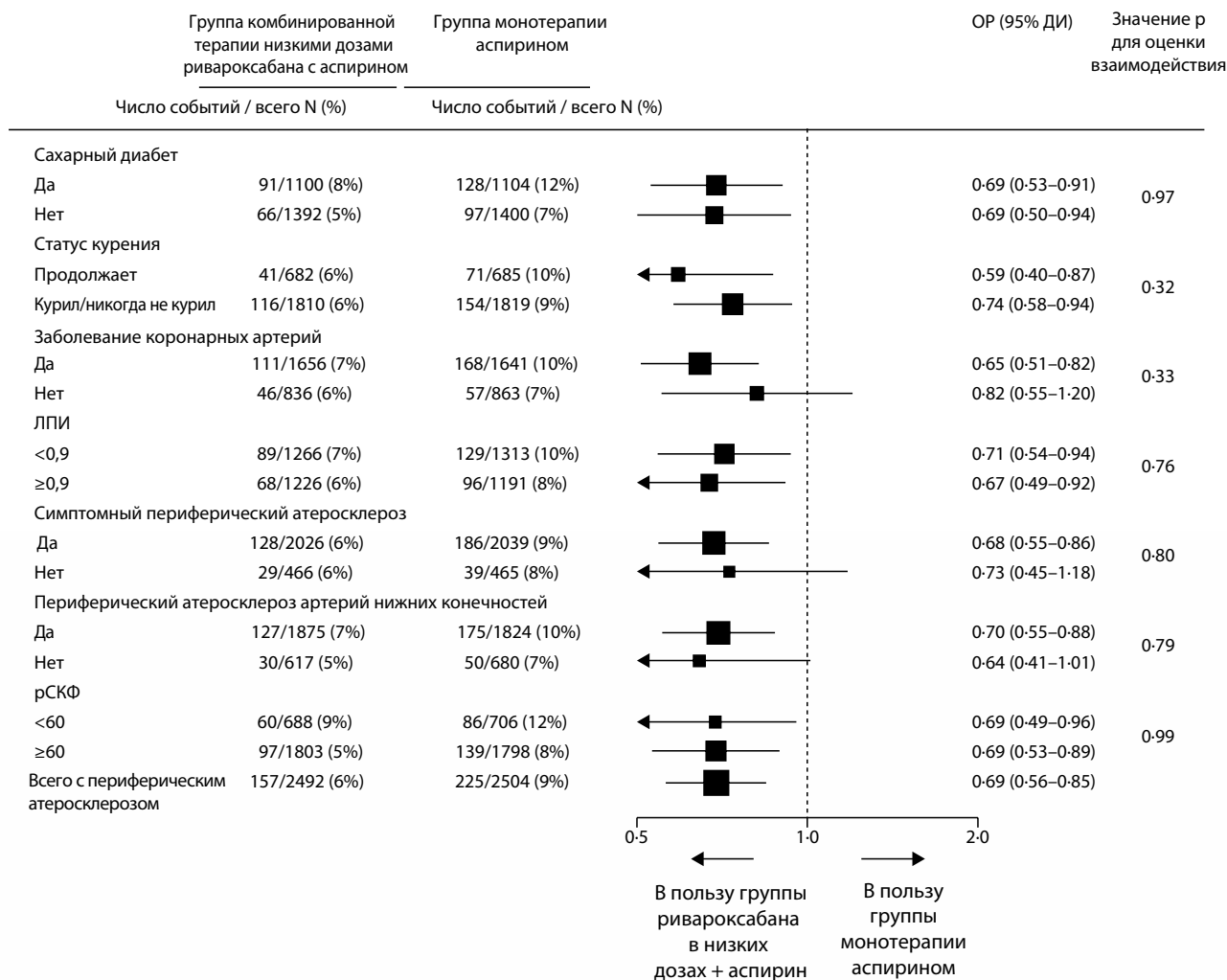


Рисунок 5. Анализ исследования COMPASS по подгруппам

точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда и инсульт, была ниже при приеме ворапаксара в общем исследовании, не было продемонстрировано значимой пользы для пациентов с заболеваниями периферических артерий, также увеличивалась частота умеренных или сильных кровотечений. Тем не менее наблюдалось снижение уровня острой ишемии конечности и периферической ревазуляризации при применении ворапаксара.

В исследовании COMPASS был изучен широкий круг пациентов с заболеваниями периферических артерий, включая пациентов с симптомными заболеваниями периферических артерий нижних конечностей, атеросклерозом сонных артерий и с атеросклерозом коронарных артерий с ЛПИ менее 0,90, которые получали всю рекомендованную терапию, о чем свидетельствуют высокая частота использо-

вания статинов и ингибиторов АПФ или блокаторов ангиотензиновых рецепторов. За последние 10 лет использование методов лечения с доказанной эффективностью возросло у пациентов с заболеваниями периферических артерий [7, 9], возросло в клинических исследованиях и, вероятно, способствовало более низкой частоте сердечно-сосудистых событий, чем ожидалось. Данный результат подчеркивает важность оптимизации лечения пациентов с заболеваниями периферических артерий [4, 25, 26]. Устойчивые эффекты в уменьшении значимых сердечно-сосудистых осложнений и осложнений со стороны нижних конечностей были продемонстрированы с постоянством в группе комбинированной терапии низкими дозами ривароксабана с аспирином по сравнению с группой монотерапии аспирином, но данные эффекты не наблюдались в той же степени при мо-

нотерапии ривароксабаном по 5 мг 2 раза в день. Полученные результаты также согласуются с результатами общего исследования, которые были опубликованы ранее [18]. В совокупности эти результаты показывают, что у пациентов с атеросклеротическим поражением артерий комбинированная терапия низкими дозами ривароксабана с аспирином обладает дополнительным аддитивным эффектом. Подгруппа пациентов с заболеваниями периферических артерий, но без атеросклероза коронарных артерий (ИБС), была слишком мала для получения статистически значимых результатов, но полученные результаты в этой подгруппе соответствовали результатам остальных пациентов, включенных в анализ, и при этом тест на гетерогенность не был значимым.

В популяции пациентов со стабильным течением заболеваний периферических артерий значимые

осложнения со стороны нижних конечностей (которые включают острую и хроническую ишемию конечности, приводящую к оперативным вмешательствам на периферических артериях, таким как реваскуляризация периферических артерий и ампутация) были почти в 2 раза меньше при комбинации низких доз ривароксабана с аспирином по сравнению с монотерапией аспирином. Данный результат имеет важное значение, потому что постоянная тяжелая ишемия конечности угрожает жизнеспособности конечности и может привести к ампутации, что, в свою очередь, увеличивает риск значимых сердечно-сосудистых осложнений [19]. Кроме того, риск смертельного исхода в течение первого года после больших ампутаций составляет 50% [27, 28], следовательно, любая терапия, которая приводит к снижению риска развития у пациента острой ишемии конечности и больших ампутаций, также сможет снизить в будущем риск значимых сердечно-сосудистых осложнений и смертность [20].

Пациенты с заболеваниями периферических артерий также подвергаются более высокому риску кровотечений, что частично объясняется пожилым возрастом и большим количеством сопутствующих заболеваний, в частности, таких как почечная недостаточность [7, 8, 23]. В исследовании COMPASS, несмотря на увеличение числа больших кровотечений, которое наблюдалось в обеих группах приема ривароксабана по сравнению с монотерапией аспирином, не увеличивалась частота кровотечений со смертельным исходом или с локализацией в критическом органе, кровотечений в области хирургического вмешательства, требующих повторной операции, и не увеличивалось количество больших кровотечений в подгруппе пациентов с заболеваниями периферических артерий по сравнению с подгруппой пациентов с атеросклерозом коронарных артерий [29]. Кроме того, большинство кровотечений были желудочно-кишечные, которые редко приводят к необратимым последствиям. Совокупная

клиническая выгода у пациентов с заболеваниями периферических артерий, которая учитывает снижение значимых сердечно-сосудистых осложнений и частоту кровотечений со смертельным исходом или с локализацией в критическом органе, баланс риска/пользы в пользу приема ривароксабана 2,5 мг с аспирином по сравнению с монотерапией, а аналогичная клиническая выгода наблюдается при объединении исходов в виде значимых сердечно-сосудистых осложнений и значимых осложнений со стороны нижних конечностей, включая ампутации.

Данное исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, поскольку общее исследование COMPASS было остановлено до набора запланированного количества событий конечной точки, доверительные интервалы оказались несколько менее точными, чем запланированные для оценки первичных и вторичных конечных точек и анализов по подгруппам. Во-вторых, треть пациентов с заболеваниями периферических артерий получали ИПП до начала исследования, а оставшиеся пациенты были рандомизированы в две группы приема ИПП и принимающие плацебо. Если ИПП сокращают частоту желудочно-кишечных кровотечений, возможно, что широкое применение ИПП могло бы снизить риск кровотечений во всех группах лечения. Этот вопрос может быть выяснен только после завершения компонента исследования COMPASS по изучению эффектов ИПП. В-третьих, у большинства пациентов ЛПИ измеряли с использованием сфигмоманометра и пальпации артерии (73%), а доплерография применялась только у 24% участников. Использование доплерографии не распространено в кардиологических отделениях клиник, особенно вне группы стран с наиболее высоким уровнем дохода. Тем не менее, более простой подход к измерению ЛПИ позволяет прогнозировать в будущем развитие значимых сердечно-сосудистых осложнений, как это было продемонстрировано в предыдущих исследованиях [30].

Кроме того, пациенты с атеросклерозом коронарных артерий, у которых не было выявлено клинических признаков заболеваний периферических артерий, но которые имели ЛПИ менее 0,90, также были включены в когорту пациентов с заболеваниями периферических артерий. Однако большинство пациентов, которые были включены в данный анализ, имели клинические признаки заболеваний периферических артерий, и, что важно, преимущества комбинированной терапии низкими дозами ривароксабана и аспирина оставались неизменными во всех подгруппах пациентов с заболеваниями периферических артерий.

В заключение комбинированная терапия низкими дозами ривароксабана с аспирином более эффективна по сравнению с группой монотерапии аспирином, в предотвращении как значимых сердечно-сосудистых событий, так и значимых событий со стороны нижних конечностей, включая ампутации и большие кровотечения, хотя число кровотечений со смертельным исходом или с локализацией в критическом органе оставалось низким. Таким образом, комбинация ривароксабана и аспирина представляет собой важный прогресс в лечении пациентов с заболеваниями периферических артерий.

### Соавторы

Авторы S.S.A., J.B., J.W.E., S.J.C., R.G.H. и S.Y. разработали исследование, провели анализ научной литературы и отвечали за дизайн исследования, сбор данных, анализ данных, интерпретацию данных, написание и проверку данного отчета. Автор D.P.L. внес вклад в стандартизированную оценку и обработку данных. Автор S.I.V. курировал проведение статистического анализа. Все авторы выше несут ответственность за данный отчет. R.D., P.W., V.A., M.A., K.K., A.P.M., B.S.L., S.S., J.Z., P.L.-J., M.O'D., P.J.C., D.V., N.P., L.R., J.D.V., T.V., A.A.A. и K.B. вносили свой вклад в сбор данных, интерпретацию данных и рецензирование данного отчета. Авторы A.K.K., K.A.A.F., D.L.B., F.M. и E.C. внесли свой вклад в дизайн исследования, интерпретацию данных, а также в рецензирование данной рукописи и комментарии к ней.

Впервые опубликовано в Интернете 10 ноября 2017 г. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32409-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32409-1).

См. онлайн/комментарий [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32847-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32847-7).

Бюро переводов «Avanta». Язык оригинала английский.

DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-96-100>

# Применение препаратов АРТРА и Артра МСМ Форте при остеоартрите крупных суставов и болях в нижней части спины



Е.П. Шарапова – к.м.н., научный сотрудник, Л.И. Алексеева – д.м.н., руководитель отдела  
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», г. Москва

**Боль в коленных и тазобедренных суставах – первый и наиболее частый симптом, который приводит пациента к врачу. Основная цель лечения остеоартрита (ОА) направлена прежде всего на симптомы болезни, т.е. на уменьшение боли, улучшение функционального состояния суставов и в конечном итоге на улучшение качества жизни больных. Российскими и международными организациями разработаны многочисленные рекомендации по лечению ОА, которые включают нефармакологические и фармакологические методы, особый интерес среди которых вызывают симптоматические препараты замедленного действия. В настоящее время эти средства рекомендуется назначать в качестве препаратов первой линии для лечения ОА. Для уменьшения болевого синдрома чаще всего назначаются анальгетики и НПВП, которые нередко вызывают нежелательные явления, особенно у пожилых лиц и у больных с коморбидностью, получающих сопутствующее лечение. Это создает проблему лекарственных взаимодействий и может лимитировать назначение ряда препаратов, что и определяет увеличение интереса к другим лекарственным средствам, называемым замедленными симптоматическими препаратами, которые хорошо себя зарекомендовали в артрологии.**

**В статье представлены результаты исследований, проведенных в России, по применению препаратов АРТРА и Артра МСМ Форте у пациентов с ОА коленных и/или тазобедренных суставов.**

**Ключевые слова:** остеоартрит, хондроитин сульфат, глюкозамин, метилсульфанилметан, гиалуроновая кислота.

E.P. Sharapova – Cand. of Sci (Med.), Researcher, L.I. Alekseeva – Dr. of Sci. (Med.), Department Head  
Federal State Budgetary Institution Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow

## Use of Artra and Artra MSM Forte in osteoarthritis of the large joints and low back pain

Knee and hip joint pain is the first and most common symptom that forces a patient to visit the doctor. Osteoarthritis (OA) treatment is aimed «primarily» at managing symptoms of the disease, i.e. reducing pain, improving the functional state of the joints, and finally at improving the patients' quality of life. The Russian and international organizations have developed numerous guidelines for the treatment of OA, which include non-pharmacological and pharmacological methods, among which symptomatic slow-acting drugs are of special interest. These drugs are currently recommended to prescribe as the first-line drugs to treat OA. Analgesics and NSAIDs that rarely cause adverse effects, especially in older people and in patients with comorbidities, who receive concomitant medications, are the most commonly prescribed medications for pain relief. This creates a problem when the drugs affect one another's exposure and can limit the prescription of a range of drugs, which determines an increase in interest in other drugs called sustained-release symptomatic drugs, which are widely recognized in arthrology.

The article presents the results of studies of Artra and Artra MSM Forte in patients with hip and knee OA, which were conducted in Russia.

**Keywords:** osteoarthritis, chondroitin sulfate, glucosamine, methylsulfonylmethane, hyaluronic acid.

ОА – одна из основных причин преждевременной потери трудоспособности. В России ОА, по данным последнего эпидемиологического исследования, страдает около 10–12% населения, и 30% из них имеет ту или иную степень нетрудоспособности

[1–3]. Своевременно начатое и эффективное лечение ОА имеет большое социальное и экономическое значение, поскольку позволяет не только облегчить страдания больного, но и отодвинуть сроки наступления нетрудоспособности.

Лечение ОА в первую очередь направлено на уменьшение болевого синдрома и сохранение функции суставов, что в большинстве случаев достигается назначением симптоматической терапии анальгетиками и нестероидными противовоспалительными препаратами.



тельными препаратами (НПВП), которые эффективно уменьшают боль и воспаление суставов. По результатам рандомизированных контролируемых исследований такая терапия уменьшает боль в среднем на 20–50% [4], что значительно выше при сравнении с анальгетиками. Однако применение НПВП, нередко длительное, ассоциируется с высоким риском развития нежелательных реакций (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, почек и других органов, что особенно важно при коморбидных состояниях у пожилых пациентов, получающих дополнительное лечение, поскольку это создает проблему лекарственных взаимодействий и может лимитировать назначение других препаратов. Кроме того, наличие сопутствующих заболеваний, с одной стороны, и достаточно большой спектр принимаемых лекарственных средств – с другой, требуют индивидуальной оценки пользы и возможного риска от назначаемой терапии у конкретного больного. Терапия должна быть максимально безопасной и эффективной, что особенно важно у больных с отягощенным коморбидным фоном.

С этих позиций представляется актуальной терапия препаратами, обладающими высоким профилем безопасности, которые называются симптом-модифицирующими препаратами замедленного действия (SYSADOA – symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis). С одной стороны, они обладают симптоматическим действием, т.е. уменьшают боль и улучшают функцию суставов, с другой – некоторые из них способны замедлить темпы прогрессирования ОА [5].

Из этой группы препаратов достаточно хорошо изучены хондроитин сульфат (ХС) и глюкозамин (ГА). Эти препараты превосходно зарекомендовали себя в артрологической практике и рекомендованы в качестве препаратов первой линии для лечения ОА [6] на основании наиболее обширной доказательной базы по оценке их эффективности. Отличает эти препараты, равно как и другие лекарственные средства этой группы, медленное развитие эффекта, до 8–12 нед., и выраженное по-

следствие в течение 2–4 мес. после окончания курсового лечения в отличие от НПВП и анальгетиков. Эти препараты обладают также потенциальным структурно-модифицирующим действием и самой высокой безопасностью. Кроме того, данные мета-анализов и клинических исследований свидетельствуют о снижении дозы используемых НПВП и анальгетиков на фоне применения ХС и ГА, что чрезвычайно важно для больных с ОА и коморбидностью [7].

Противовоспалительное действие ХС реализуется через мембранные рецепторы хондроцитов. Связываясь с CD44-рецептором, ХС может модулировать транскрипционный фактор NF- $\kappa$ B и, таким образом, блокирует провоспалительные сигнальные пути со снижением уровня регуляции таргетных генов ADAMTS, MMPs, IL-1 $\beta$  и iNOS [8]. ГА уменьшает транслокацию NF- $\kappa$ B и тем самым отменяет транскрипцию протеолитических и провоспалительных таргетных генов.

Эффективность ХС и ГА доказана во многих систематических обзорах и мета-анализах, размер эффекта для ГА составил 0,44 (95% CI 0,24–0,64) и для ХС – 0,78 (95% CI 0,60–0,95) [9]. Симптом-модифицирующее и структурно-модифицирующее действие ХС и ГА у больных ОА подтверждено в нескольких длительных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Клинические данные свидетельствуют о большей эффективности комбинации ХС и ГА по сравнению с монотерапией, что, возможно, объясняется их аддитивным действием и некоторыми различиями в механизмах действия.

Синергичный эффект ХС и ГА подтвержден в различных *in vivo* и *in vitro* исследованиях. В исследовании, проведенном в Америке [10], было отмечено, что комбинация ГА и ХС по анальгетическому действию превосходила плацебо у больных ОА с умеренной и выраженной болью. В другом исследовании было показано, что такая комбинация имела одинаковую эффективность с цеλεкоксибом после 6 мес. лечения больных ОА коленных суставов [11].

Эффективность комбинации ХС и ГА в плане прогрессирования ОА была продемонстрирована в иссле-

довании Martel-Pelletier et al. [12], которое показало меньшую потерю объема хряща по данным qMPT на фоне приема комбинации ХС и ГА через 24 мес. по сравнению с больными, не получавшими эти препараты. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности ГА, ХС и их комбинации, которое длилось в течение 2 лет, продемонстрировало, что комбинация ГА и ХС достоверно замедляла сужение суставной щели коленного сустава, т.е. был доказан структурно-модифицирующий эффект этой комбинации [13].

Хорошую эффективность и безопасность применения такой комбинации подтверждают результаты многоцентрового открытого рандомизированного клинического исследования комбинированного препарата АРТРА<sup>®</sup>, проведенного у 375 больных с ОА коленных суставов в 7 ревматологических центрах России [14].

Учитывая наличие противовоспалительной и анальгетической активности, назначение комбинации ХС и ГА может быть полезно при лечении как ОА, так и болей в нижнем отделе спины (БНС) с учетом роли воспаления в патогенезе БНС. Структурно-модифицирующие свойства комбинации ХС и ГА могут также реализовываться при поражении фасеточных суставов, которые занимают определенное место в структуре БНС.

Несомненное преимущество этих препаратов заключается в возможности снижения дозы или полной отмены НПВП на фоне их приема, что приводит к уменьшению частоты побочных эффектов НПВП. Доказательством этому служат результаты многоцентрового открытого наблюдательного проспективного исследования эффективности комбинации ХС и ГА (АРТРА<sup>®</sup>) при неспецифической БНС в амбулаторной практике врачей 22 городов России (46 центров). Исследование показало положительное воздействие препарата при неспецифической БНС, в частности уменьшение болей, повышение качества жизни больных и трудоспособности и, что особенно значимо, снижение суточной дозы или полную отмену НПВП, что при-

вело к снижению частоты побочных эффектов, возникающих при приеме НПВП [15].

Новым этапом развития препарата АРТРА стало появление Артры МСМ Форте, одна таблетка которого содержит 400 мг – ХС, 500 мг – ГА гидрохлорида, 300 мг – метилсульфонилметана (МСМ) и 10 мг – гиалуроната натрия (в пересчете на гиалуроновую кислоту). МСМ представляет собой органическое серосодержащее соединение (34% натуральной серы) и является начальным метаболитом диметилсульфоксида [16]. В организме МСМ участвует в процессах поддержания и восстановления компонентов структуры соединительной ткани [17]. Предполагают, что МСМ обладает противовоспалительными, антиатеросклеротическими свойствами, может ингибировать синтез простаглицина и влиять на метаболизм эйкозаноидов [18–20]. МСМ начал применяться с конца 90-х гг. XX в. как в виде монотерапии, так и в составе комплексных препаратов, содержащих ХС, ГА и гиалуроновую кислоту (ГК).

В 1998 г. R. Lawtence было проведено одно из первых двойных слепых плацебо-контролируемых исследований по изучению эффективности МСМ на небольшой выборке больных с ОА коленных суставов [21]. Через 6 нед. от начала лечения на фоне препарата МСМ отмечалось уменьшение боли на 82% по сравнению с 18% на плацебо. В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было установлено, что МСМ в дозе 6 г/сут. достоверно уменьшает боль по сравнению с плацебо и улучшает функцию суставов без существенных побочных эффектов [22]. В 2011 г. E.M. Debbi и соавт. подтвердили эффективность МСМ в лечении ОА коленных суставов [23].

В 12-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном Usha P., Naidu M. et al., было показано, что у 118 пациентов с ОА коленных суставов МСМ как в качестве монотерапии, так и в комбинации с ГА значительно снижает боль и улучшает функцию суставов. Причем использование комбинации ГА и МСМ было более эффективным,

чем монотерапия этими препаратами. Отмечалась хорошая переносимость терапии у всех пациентов [24]. В другом исследовании, проведенном в Индии, продемонстрирована эффективность комбинации МСМ с ГА и ХС у больных с ОА коленных суставов, принимавших средство по 1 таблетке 2 раза в день в течение 12 нед. Уже через месяц приема препарата у больных было отмечено значительное уменьшение боли и улучшение функции суставов. Нежелательные реакции (НР) в исследовании зафиксированы не были [34].

При применении Артры МСМ предполагается аддитивное действие ХС, ГА, ГК и МСМ, т.к. эти препараты обладают различным фармакологическим действием на боль, воспаление и метаболизм хрящевой ткани.

Известно, что ГК успешно используется в лечении ОА как «протез» синовиальной жидкости для внутрисуставных введений. Эффективность ГК стала изучаться и при пероральном приеме – как в виде монотерапии, так и в комплексе с другими активными веществами (ХС, ГА, МСМ и т.д.) [28]. Биодоступность ГК при приеме внутрь составляет около 5%, ее абсорбция происходит в тонкой кишке и опосредуется системой лимфатического транспорта и/или параклеточными механизмами [27, 28]. Вопросы всасывания, распределения и выведения из организма ГК с высоким молекулярным весом при однократном пероральном приеме изучались L. Balogh et al. в эксперименте на животных с использованием радиоактивного технеция (99mTc) [30]. Было показано, что уже через 15 мин. после приема комплекс 99mTc-ГК обнаруживался в суставах, позвонках, слюнных железах и сохранялся в них в течение 48 ч. Период полураспада ГК составляет 2,5–5,5 мин. (в сыворотке крови), LD50 не установлена. Эффективность и безопасность пероральных препаратов ГК в лечении ОА изучалась во многих экспериментальных и клинических исследованиях [29–31]. Одним из первых таких клинических исследований (КИ) при ОА коленных суставов явилось рандомизированное плацебо-контролируемое исследование D.S. Kalman et al., результаты которого показали, что

прием пероральной ГК в суточной дозе 50–100 мг достоверно улучшает функциональное состояние суставов уже через 4 нед. (по шкале WOMAC), а через 8 нед. – статистически значительно снижает потребность в НПВП по сравнению с плацебо [30].

В 2015 г. было проведено (Nelson F.R. et al.) двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по изучению эффективности пероральных препаратов, содержащих ГК. Было показано, что у 40 пациентов с ОА коленных суставов и ожирением отмечалась не только положительная клиническая динамика (уменьшение боли, скованности и улучшение функции суставов), но и динамика лабораторных показателей [32]. У пациентов, получавших ГК, через 12 нед. лечения наблюдалось достоверное снижение в крови и синовиальной жидкости (по сравнению с исходным) уровня интерлейкинов-1 $\alpha$ , -1 $\beta$ , -6, -8, -10, -12, -17 $\alpha$ , интерферона, фактора некроза опухоли и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора. В группе плацебо, напротив, уровень этих показателей повысился ( $p < 0,05$ ). Результаты данного исследования позволили авторам сделать вывод об эффективности и безопасности препаратов, содержащих ГК, для терапии у пациентов с ОА коленных суставов и ожирением.

Принимая во внимание вышеизложенное, в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в рамках многоцентровой программы «Остеоартрит: оценка прогрессирования в реальной клинической практике» мы провели изучение эффективности, переносимости и безопасности препарата Артра МСМ у 50 пациентов по сравнению с препаратом АРТРА у 50 пациентов с ОА коленного сустава 2–3-й ст. по Kellgren-Lawrence при непрерывном приеме в течение 4 мес. [25]. Пациенты были рандомизированно разделены на 2 группы. Группа М получала Артру МСМ по схеме: 2 таблетки в сутки первый месяц, затем по 1 таблетке в день, а группа А – АРТРУ по той же схеме.

Пациенты осматривались ежемесячно. Обе группы до начала терапии были сопоставимы по возрасту, давности болезни, индексу массы



тела и боли по ВАШ. Исследование закончили все больные. Популяция РР отдельно не выделялась в связи с отсутствием отклонений от протокола. В исследовании зарегистрировано лишь одно нежелательное явление – запор у пациентки из группы М, получавшей Артру МСМ, что не явилось причиной прерывания или отмены терапии. Результаты исследования показали достоверное снижение боли по ВАШ в обеих исследуемых группах. Уменьшение интенсивности болевого синдрома отмечалось уже к концу первого месяца терапии и сохранялось весь период наблюдения. Сравнение процентного изменения значения боли по WOMAC по визитам между группами различий не выявило. Препараты АРТРА и Артра МСМ одинаково уменьшали скованность уже через месяц терапии, и эффект сохранялся до конца наблюдения. По влиянию на функциональное состояние суставов и суммарный индекс WOMAC препараты тоже показали сходные результаты: улучшение показателей отмечалось в обеих группах уже со второго визита. Улучшение сохранялось по всем составляющим индекса WOMAC на всем протяжении терапии. Переносимость препаратов была очень хорошей, нежелательных явлений практически не было. И хотя наши результаты свидетельствуют о равной эффективности препаратов Артра МСМ и АРТРА в отношении уменьшения боли, улучшения функционального состояния суставов, создается впечатление, что Артра МСМ обладает более быстрым развитием эффекта: во-первых, достоверное улучшение показателя теста «встань и иди» в группе М отмечено уже на втором визите по сравнению с группой А, в которой улучшение этого показателя наблюдалось только на 3-м визите,

во-вторых, оценка эффективности лечения врачом и больным тоже свидетельствует о более быстром наступлении положительного эффекта в группе М. Кроме этого, при дополнительном опросе больных, принимавших Артру МСМ, 36 (72%) из них отметили более быстрое уменьшение боли по сравнению с Артрой, опыт применения которой у них был ранее.

В 2018 г. мы провели многоцентровое проспективное наблюдательное (неинтервенционное – НИ) 3-месячное исследование эффективности и безопасности применения препаратов АРТРА и Артра МСМ Форте у пациентов с ОА коленных и/или тазобедренных суставов и/или болью в нижней части спины в условиях реальной клинической практики [33]. В исследовании были использованы три схемы терапии: Артра МСМ Форте 1 мес. + АРТРА 2 мес., Артра МСМ Форте в течение 3 мес., АРТРА – 3 мес.

В исследование включались пациенты, которым для лечения ОА коленных и/или тазобедренных суставов и/или боли в нижней части спины была назначена терапия препаратами Артра МСМ Форте и/или АРТРА врачами амбулаторно, т.е. в исследовании принимали участие пациенты, получающие терапию ОА в рамках рутинной медицинской практики. Никаких диагностических исследований не проводилось. В ходе НИ было проведено 3 визита: первый визит, на котором пациент включался в исследование, и два последующих визита – наблюдение (приблизительно через месяц и через 3 мес. после визита включения). Всего в исследование было включено 12 171 пациент с ОА коленных и/или тазобедренных суставов и/или БНС, получивший хотя бы одну дозу этих препаратов.

Результаты данного исследования показали достоверное уменьшение болевого синдрома в анализируемых суставах при ходьбе у больных с ОА и при БНС во всех трех терапевтических группах через 3 мес. от начала терапии. Таким образом, проведенное исследование показало, что применение различных терапевтических режимов у пациентов с ОА коленных, тазобедренных суставов и БНС в течение 3 мес. достоверно уменьшает болевой синдром, причем значимое уменьшение боли при ходьбе по ВАШ отмечалось у пациентов всех групп уже через месяц лечения. Также необходимо отметить, что у пациентов, получавших Артру МСМ Форте/АРТРУ и Артру МСМ Форте, имела тенденция к более эффективному купированию боли при ходьбе, чем в группе пациентов, получающих только АРТРУ. Так, средний показатель разницы боли по ВАШ (мм) при ходьбе между первым и конечным визитами в терапевтических подгруппах составил: Артра МСМ Форте/АРТРА – 34,12, Артра МСМ Форте – 35,38, АРТРА – 27,61. При использовании метода парных сравнений были выявлены достоверные различия между средними значениями показателя боли по ВАШ при ходьбе на визите 1/визите 3 в подгруппах: Артра МСМ Форте/АРТРА против АРТРЫ и Артры МСМ Форте против АРТРЫ, что свидетельствует о более выраженном противовоспалительном и обезболивающем действии Артры МСМ Форте.

Данные исследования свидетельствуют о том, что препараты АРТРА и Артра МСМ могут быть рекомендованы для лечения не только ОА, но и болей в нижней части спины в реальной клинической практике.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. ■

### Список литературы

1. Галушко Е.А. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2011. [Galushko E.A. Medico-social importance of rheumatic diseases: extended abstract of Dr. of Sci. (Med.) Dissertation. – М., 2011.] (In Russ).
2. Лиля А.М., Лиля В.А. Социальная значимость и экономические последствия ревматических заболеваний. Гигиена и санитария. – 2017; 96 (4): 387–392. [Lila A.M., Lila V.A. Social importance and economic impact of rheumatic diseases. Gigena i Sanitariya. – 2017; 96 (4): 387–392.] (In Russ).
3. Лиля А.М., В.И. Мазуров и др. Остеоартрит/Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей. Под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк. – М.: Е-ното, 2017. – С. 351–378. [Lila A.M., Mazurov V.I., et al. Osteoarthritis/Rheumatology. Fail-safe pharmacotherapy: a guide for practitioners. Under the editorship of Mazurova V.I., Lesniak O.M. – М.: Е-ното, 2017. – P. 351–378.] (In Russ).
4. Clegg D.O. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. N. Engl J. Med. – 2006; 354: 795–808.
5. Boureau F., Schneid H. et al. The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomized comparative clinical study com-

- paring the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of knee or hip. *Ann. Rheum. Dis.* – 2004; 63: 1028–1035.
6. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. An algorithm recommendation for the management of knee OA in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and OA (ESCEO). *Seminars Arthritis and Rheumatism.* – 2014; 44: 253–263.
  7. Henrotin Y., Marty M., Mobasher A. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? *Maturitas.* – 2014; 78: 184–187.
  8. Jomphe C., Gabriac M., Hale T.M. et al. Chondroitin Sulfate Inhibits the Nuclear Translocation of Nuclear Factor- $\kappa$ B in Interleukin-1 $\beta$ -Stimulated Chondrocytes. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology.* – 2007; 102: 59–65.
  9. McAlindon T.E., LaValley M.P., Gulin J.P., Felson D.T. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA.* – 2000 Mar 15; 283 (11): 1469–75.
  10. Clegg D.O. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N. Engl. J. Med.* – 2006; 354: 795–808.
  11. Hochberg M.C. et al. The Multicentric Osteoarthritis interVention Study with Sysadoc (MOVES). MOVES Steering Committee. *Osteoarthritis and Cartilage.* – 2014; 22: S7–S56.
  12. Martel-Pelletier J. et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis.* – 2013; 203906. doi: 10.1136/annrheum-dis-2013-203906.
  13. Fransen M., Agaloti M., Nair L. et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis.* – 2014; 0: 1–8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203954.
  14. Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Мендель О.И. Рациональный выбор базисной терапии при остеоартрозе. Результаты открытого рандомизированного многоцентрового исследования препарата АРТРА® в России. *РМЖ.* – 2005; 13, 24 (248): 1637–1640. [Alekseeva L.I., Chichasova N.V., Mendel O.I. Rational choice of background therapy for osteoarthritis. Results of an open, randomized, multicenter study of ARTRA® in Russia. *RMJ.* – 2005; 13, 24 (248): 1637–1640.] (In Russ).
  15. Алексеева Л., Алексеев В., Баринов А., Синх Г. Новые подходы к лечению неспецифических болей в нижней части спины. *Научно-практическая ревматология.* – 2016; 54 (1): 16–20. [Alekseeva L., Alekseev V., Barinov A., Sinh G. New approaches to the treatment of nonspecific low back pain. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia.* – 2016; 54 (1): 16–20.] (In Russ).
  16. MSM (methylsulfonylmethane). *Natural Standard Professional Monograph*, Copyright© 2013 ([www.naturalstandard.com](http://www.naturalstandard.com)).
  17. Kocsis J.J., Harkaway S., Snyder R. Biological effects of the metabolites of dimethyl sulfoxide. *Ann N Y Acad Sci.* – 1975; 243: 104–10.
  18. Ebisuzaki K. Aspirin and methylsulfonylmethane (MSM): a search for common mechanisms, with implications for cancer prevention. *Anti-cancer Res.* – 2003; 23: 453–8.
  19. Alam S.S., Layman D.L. Dimethyl sulfoxide inhibition of prostacyclin production in cultured aortic endothelial cells. *Ann N Y Acad Sci.* – 1983; 411: 318–20.
  20. Beilke M.A., Collins-Lech C., Sohnle P.G. Effects of dimethyl sulfoxide on the oxidative function of human neutrophils. *J. Lab Clin Med.* – 1987; 110: 91–96.
  21. Lawrence R. Methylsulfonylmethane (MSM): a double blind study of its use in degenerative arthritis (Abstract). *Int. J. Anti-Aging Med.* – 1998; 1: 50.
  22. Kim L.S., Axelrod L.J., Howard P., Buratovich N., Waters R.F. Efficacy of methylsulfonylmethane (MSM) in osteoarthritis pain of the knee: a pilot clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage.* – 2006; 14: 286–294.
  23. Debbi Eytan M., Agar Gabriel, Fichman Gil et al. Efficacy of methylsulfonylmethane supplementation on osteoarthritis of the knee: a randomized controlled study. *Complementary and Alternative Medicine.* – 2011; 11: 50. doi: 10.1186/1472-6882-11-50.
  24. Usha P., Naidu M. Randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled study of oral glucosamine, methylsulfonylmethane and their combination in osteoarthritis. *Clin Drug Invest.* – 2004; 24: 353–363.
  25. Алексеева Л.И., Шаропова Е.П., Кашеварова Н.П., Таскина Е.А., Аникин С.Г., Короткова Т.А., Пьяных С.Е. Применение АРТРА МСМ Форте у пациентов с остеоартрозом коленного сустава: результаты рандомизированного открытого сравнительного изучения эффективности и переносимости препарата. *Терапевтический архив.* – 2015; 87 (12): 49–54. [Alekseeva L.I., Sharapova E.P., Kashevarova N.G., Taskina E.A., Anikin S.G., Korotkova T.A., Pyanykh S.E. Use of ARTRA MSM Forte in patients with knee osteoarthritis: a randomized, open, comparative study of efficacy and tolerability of the drug. *Terapevtichesky Arkhiv.* – 2015; 87 (12): 49–54.] (in Russ).
  26. Hyaluronic acid. *Natural Standard Professional Monograph*, Copyright© 2013 ([www.natural-standard.com](http://www.natural-standard.com)).
  27. Du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacology & Therapeutics.* – 2014.
  28. Balogh L., Polyak A., Mathe D., Kiraly R., Thuroczy J., Terez M. et al. Absorption, uptake and tissue affinity of high-molecular-weight hyaluronan after oral administration in rats and dogs. *J. Agric Food Chem.* – 2008; 56: 10582–10593.
  29. Pierce S.W. Efficacy of orally administered sodium hyaluronate gel in the racing thoroughbred. in Ch 6, Musculoskeletal system, Hyaluronan 2003 Proceedings, Cleveland, OH, October 11–16, 2003. ([www.matrixbiologyinstitute.org/ha03/](http://www.matrixbiologyinstitute.org/ha03/))
  30. Kalman D.S., Heimer M., Valdeon A., Schwartz H., Sheldon E. Effect of a natural extract of chicken combs with a high content of hyaluronic acid (Hyal-Joint) on pain relief and quality of life in subjects with knee osteoarthritis: A pilot randomized double-blind placebo-controlled trial. *Nutr J.* – 2008; 7: 1–9.
  31. Toshihide Sato, Hiroshi Iwaso. An Effectiveness Study of Hyaluronic acid Hyabest® (J) in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee on the Patients in the United States. *J. New Rem. & Clin.* – 2009; 58 (3).
  32. Nelson F.R., Zvirbulis R.A., Zonca B. et al. The effects of an oral preparation containing hyaluronic acid (OralviscR) on obese knee osteoarthritis patients determined by pain, function, bradykinin, leptin, inflammatory cytokines, and heavy water analyses. *Rheumatology International.* – 2015; 35 (1): 43–52.
  33. Алексеева Л.И., Шаропова Е.П., Кашеварова Н.П., Таскина Е.А., Аникин С.Г., Лиля А.М., Мендель О.И. Многоцентровое проспективное наблюдательное исследование по применению препаратов АРТРА МСМ Форте и АРТРА у пациентов с остеоартритом коленных и/или тазобедренных суставов и/или с болью в нижней части спины (предварительные результаты). *Трудный пациент.* – 2018; 16: 34–41. [Alekseeva L.I., Sharapova E.P., Kashevarova N.G., Taskina E.A., Anikin S.G., Korotkova T.A., Pyanykh S.E. Use of ARTRA MSM Forte in patients with knee osteoarthritis: a randomized open comparative study of efficacy and tolerability of the drug. *Terapevtichesky Arkhiv.* – 2015; 87 (12): 49–54.] (In Russ).
  34. Sudha Vidyasagar, Prabnu Mukhyaprana et al. Efficacy and Tolerability of Glucosamine Chondroitin Sulphate – Methyl Sulfonyl Methane (MSM) in Osteoarthritis of Knee in Indian Patients. *IJPT.* – 2004; 3: 61–65.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», №9, 2019 г., стр. 96–100.



# АРТРА<sup>®</sup> MCM

# ARTRA<sup>®</sup> PLUS



AM.01.06.01.003.E.000044.10.18 от 10.10.2018

RU.77.99.11.003.E.000824.02.18 от 12.02.2018

## Компоненты Артра<sup>®</sup> MCM и Артра<sup>®</sup> Плюс:

- ◆ СПОСОБСТВУЮТ УМЕНЬШЕНИЮ ВОСПАЛЕНИЯ И БОЛЕЗНЕННОСТИ В СУСТАВАХ
- ◆ СПОСОБСТВУЮТ УВЕЛИЧЕНИЮ ПОДВИЖНОСТИ СУСТАВОВ
- ◆ СПОСОБСТВУЮТ УСКОРЕНИЮ РЕГЕНЕРАЦИИ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ
- ◆ СПОСОБСТВУЮТ ЗАЩИТЕ СУСТАВНОГО ХРЯЦА
- ◆ ЯВЛЯЮТСЯ ИСТОЧНИКОМ ДЛЯ ОБРАЗОВАНИЯ ХРЯЩЕВОГО МАТРИКСА И СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ, СПОСОБСТВУЯ ИХ ВОССТАНОВЛЕНИЮ

### Рекомендации по применению:

взрослым по 2 таблетки 1 раз в день во время еды.

**Продолжительность приема** - 2 месяца.

**Область применения:** в качестве биологически активной добавки к пище – источника глюкозамина, хондроитинсульфата, гиалуроновой кислоты, содержащей метилсульфонилметан.

**Противопоказания:** индивидуальная непереносимость компонентов, беременность и кормление грудью, почечная недостаточность.

### Рекомендации по применению:

взрослым по 1–2 таблетки 1 раз в день во время еды.

**Продолжительность приема** – 1–2 месяца.

При необходимости приём повторить.

**Область применения:**

в качестве биологически активной добавки к пище – источника глюкозамина, хондроитинсульфата.

**Противопоказания:** индивидуальная непереносимость компонентов БАД, беременность, кормление грудью.

Импортер / Организация, уполномоченная принимать претензии потребителей:  
ТОО «Такеда Казахстан», г. Алматы, ул. Шашкина 44  
Номер телефона (727) 2444004, Номер факса (727) 2444005  
Адрес электронной почты DSO-KZ@takeda.com



ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ РЕКОМЕНДУЕТСЯ  
ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ С ВРАЧОМ.

DOI: 10.18087/cardio.2018.10.10177

# Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий



**Ю.Н. Беленков**, Г.А. Шакарьянц, Н.В. Хабарова, Г.В. Ан  
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

**В статье обсуждаются вопросы подбора антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий, риски, связанные с применением необоснованно сниженных доз антикоагулянтов, а также приверженность к терапии антикоагулянтами.**

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, пожилые пациенты, прямые пероральные антикоагулянты, ривароксабан, приверженность.

Yu.N. Belenkov, G.A. Shakaryants, N.V. Khabarova, G.V. An  
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

## Anticoagulant therapy in elderly patients with atrial fibrillation

Is this paper discuss problems of selection of anticoagulant therapy in elderly patients with atrial fibrillation, use of unreasonably low doses of anticoagulants, their risks and adherence to therapy is discussed in the paper.

**Keywords:** atrial fibrillation, elderly patients, direct oral anticoagulants, rivaroxaban, adherence.

Фибрилляция предсердий (ФП) – один из наиболее распространенных типов нарушений ритма деятельности сердца. По данным популяционных исследований, ФП встречается у 2–5% населения, однако ее частота значительно увеличивается с возрастом: в группе 60–69 лет частота развития ФП достигает 6%, у лиц 70–89 лет – 9–14%, а после 90 лет ФП встречается у 22% населения [1–4]. В США распространенность этого типа аритмии за период с 1985 по 1999 г. увеличилась в 3 раза и на сегодняшний день составляет 2,3 млн. человек. По прогнозам демографов в США, эта цифра увеличится до 3,3 млн. к 2020 г. и до 5,6 млн. – к 2050 г. [1, 4]. Проблему раннего распознавания ФП значительно усложняет скрытое, бессимптомное течение аритмии. Примерно у  $\frac{1}{3}$  пациентов ФП является бессимптомной, и больные не знают о ее существовании. Доказано, что длительный мониторинг электрокардиограммы (ЭКГ), например, мониторинг в течение 72 ч. [5] или даже в течение более длительного времени [6], значительно улучшает диагностику скрытых форм ФП. В то же время даже ежедневная регистрация коротких записей ЭКГ позволяет увеличить выявление ФП у пациентов старше 75 лет [7]. В насто-

ящее время, помимо длительного холтеровского мониторинга ЭКГ, одобрены диагностические устройства, управляемые пациентом, а также устройства для расширенного непрерывного мониторинга ЭКГ с помощью накожных регистраторов.

В связи с повышением частоты развития ФП с возрастом отдельное внимание следует уделить проблеме старения общества. По оценкам ООН, население мира в возрасте 60 лет и старше насчитывало в 2000 г. 600 млн., что почти в 3 раза превышало численность этой возрастной группы в 1950 г. (205 млн. человек). В 2009 г. она превысила 737 млн., а к 2050 г. составит более 2 млрд., еще раз утроившись за 50 лет. В 2009 г. удельный вес населения в возрасте 60 лет и старше в среднем по миру составлял 10,8%. Он был наименьшим в Катаре и ОАЭ (1,9%), а наибольшим – в Японии (29,7%) [10]. Согласно прогнозам ООН, к 2050 г. 22% населения Земли будут пенсионерами, а в экономически развитых странах на каждого работающего гражданина будет приходиться по пенсионеру. Старение общества неизбежно ждет все экономически развитые страны, а чуть позднее – и развивающиеся. Эта проблема требует комплексного подхода – меди-

ко-социального, экономического и технологического. Развитие медицины позволяет надеяться, что возраст «активной старости», т.е. состояния, когда пожилой человек может вести более или менее полноценную жизнь, будет неуклонно повышаться.

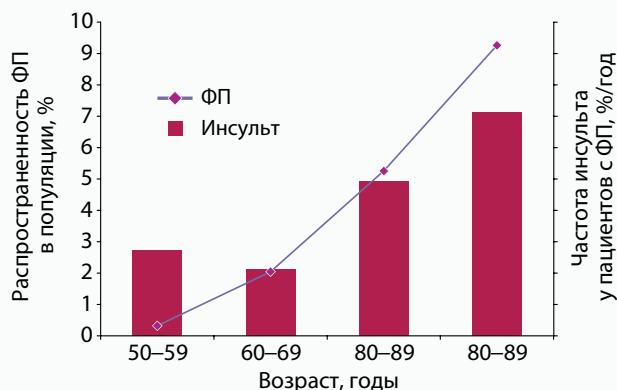
С учетом того, что ФП является независимым предиктором сосудистой смертности (смертность среди пациентов с ФП приблизительно в 2 раза выше, чем у больных с синусовым ритмом) и наиболее значимым фактором риска развития эмболических инсультов (по данным различных источников, от 20 до 54% ишемических инсультов ассоциируется с ФП), данный прогноз свидетельствует о большой не только медицинской, но и социальной значимости роста распространенности ФП. Это явление отнесено мировым медицинским сообществом к числу 3 сердечно-сосудистых «эпидемий» XXI столетия наряду с застойной сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа и/или метаболическим синдромом.

Проблеме ФП посвящено огромное количество исследований, на базе которых построены современные клинические рекомендации ведущих экспертов в данной области [11–13], что помогает врачу в выборе оптимальной стратегии ведения конкретного пациента. Независимо от того, какая выбрана тактика лечения, всем пациентам с ФП при высоком риске развития тромбоэмболических осложнений показана терапия антикоагулянтами.

Следует более подробно остановиться на антикоагулянтной терапии у больных с ФП старших возрастных групп, которые имеют особенности, по сравнению с ведением больных более молодого возраста. Эти особенности обусловлены наличием возрастных изменений морфофункционального состояния миокарда, сопутствующей патологией, а также более высоким риском развития тромбоэмболических осложнений и кровотечений. Согласно российским методическим рекомендациям по ведению пациентов со старческой астенией, в силу повышения риска развития неблагоприятных исходов, пациентам с ФП в возрасте 65 лет и старше обязательно назначение антикоагулянтов [14]. Авторы европейских рекомендаций по лечению ФП (ESC, 2016) также отмечают, что пожилые пациенты с ФП имеют более высокий риск развития инсульта и, таким образом, с большей вероятностью получают пользу от назначения антикоагулянтной терапии, чем молодые пациенты [15].

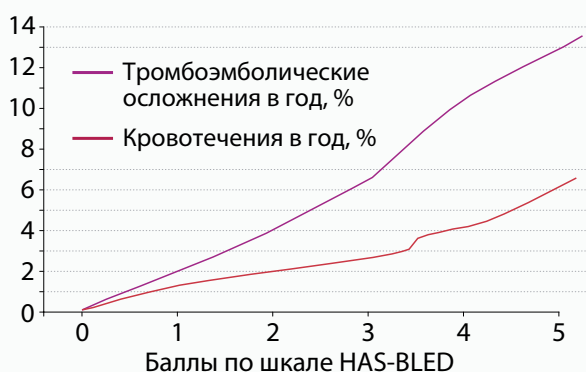
Пожилым возрастом является одним из самых сильных предикторов и факторов риска развития ишемического инсульта у пациентов с ФП. По данным Фрамингемского исследования, распространенность ФП и частота развития инсультов у больных с ФП увеличиваются в пожилом возрасте (рис. 1) [16].

Помимо этого, пожилой возраст является одним из факторов, способствующих развитию кровотечений у пациентов, которые принимают варфарин. Установлено, что риск развития геморрагических осложнений у пожилых пациентов повышен как минимум в 2 раза



ФП – фибрилляция предсердий.

**Рисунок 1.** Распространенность ФП и частота развития инсультов у больных с ФП в зависимости от возраста

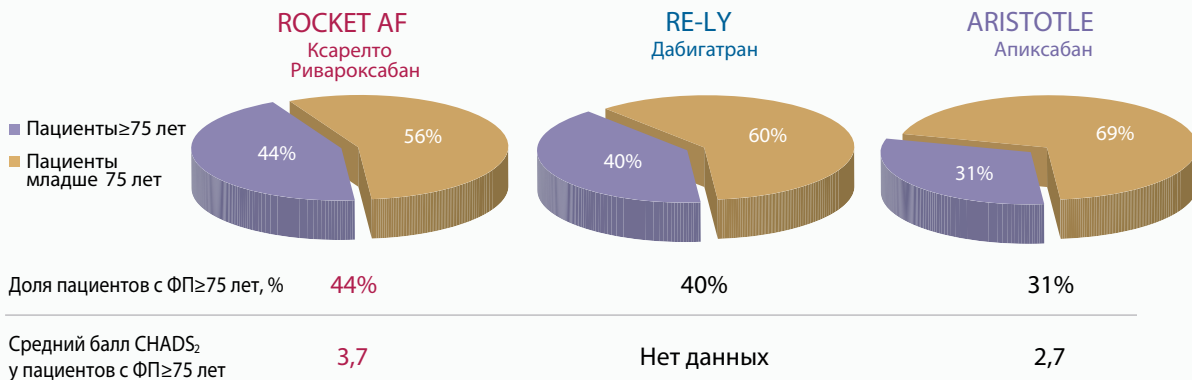


**Рисунок 2.** Частота развития тромбоемболических осложнений и кровотечений в зависимости от балльной оценки по шкале HAS-BLED

[17], а относительный риск развития внутричерепных кровоизлияний, по данным М.С. Fang и соавт. [18], – в 2,5 раза в возрасте старше 85 лет по сравнению с пациентами в возрасте 70–74 лет.

Доказано, что наличие сопутствующего нарушения функции почек у пациентов с ФП повышает риск развития клинически значимых кровотечений на фоне приема варфарина. Так, М. Levi и соавт. [19] оценили частоту развития геморрагических эпизодов у 1986 пациентов с ФП, принимающих варфарин, и установили увеличение числа клинически значимых кровотечений в 2 раза. Эти данные были подтверждены и в исследовании AFFIRM [20], которое также выявило двукратное повышение риска кровоточивости (отношение шансов – ОШ 1,93 при 95% доверительном интервале – ДИ от 1,27 до 2,93) у данного контингента больных.

Таким образом, наличие большого числа ограничений при назначении варфарина затрудняет его широкое использование в клинической практике даже при наличии абсолютных показаний. Все изложенное заставило ученых во многих странах мира искать альтернативные препараты, обладающие стабильной фармакокинетикой, степень антикоагуляции которых не зависела бы от возраста и наличия сопутствующих заболеваний.



ФП – фибрилляция предсердий; ППОАК – прямые пероральные антикоагулянты.

**Рисунок 3.** Распределение пациентов с ФП ≥75 лет в регистрационных исследованиях ППОАК (% от всей популяции) [23–25]

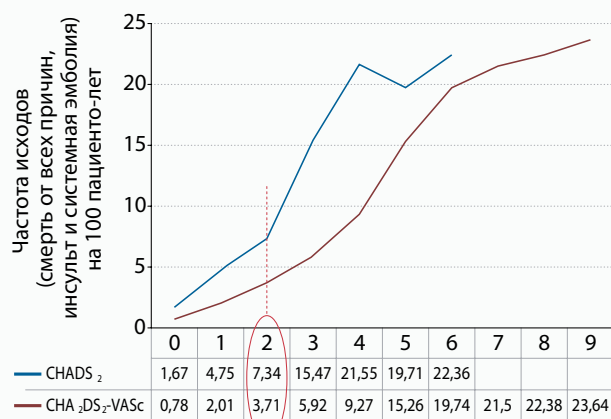
В настоящее время наряду с варфарином активно применяются прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК), такие как ривароксабан, дабигатран и апиксабан.

Возникает вопрос, какой из ППОАК выбрать для лечения пожилого пациента с ФП? Стоит ли ставить во главу угла возможный риск кровотечений, забывая о необходимости в первую очередь обеспечить защиту пожилых пациентов с ФП от тромбоэмболических осложнений? На эти вопросы помогут ответить результаты проведенных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и мета-анализов.

В начале обсуждения следует остановиться на результатах Шведского когортного исследования, которое включало 159 013 пациентов с ФП, получающих терапию пероральными антикоагулянтами, по результатам которого было выявлено, что риск развития тромбоэмболических осложнений всегда выше, чем риск кровотечений, у пациентов с ФП, даже при высоких балльных оценках по шкале HAS-BLED (рис. 2, адаптировано по [21]).

При анализе данных различных исследований по применению ППОАК у пожилых пациентов с ФП обращает внимание исследование ROCKET AF, в которое было включено наибольшее число пожилых пациентов старше 75 лет с высоким риском развития инсульта (средняя оценка по CHADS<sub>2</sub> 3,7 балла; рис. 3) [22–25]. Профиль риска у пожилых пациентов с ФП в исследовании ROCKET AF совпадает с характеристиками пациентов с ФП в российской клинической практике [26].

Согласно данным регистра РЕКВАЗА, типичный российский пациент с ФП имеет высокий риск развития инсульта (средняя оценка по CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc 4,6±1,6 балла) и большое количество сопутствующих заболеваний [24]. По результатам исследований по тестированию шкал CHADS<sub>2</sub>, частота исходов (смерть от всех причин, инсульт и системная эмболия) резко возрастает у пациентов с оценкой ≥2 баллов по шкалам CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (рис. 4, адаптировано по [37]). При выборе ППОАК важно убедиться в том, что его эффективность и безопасность в клинических



**Рисунок 4.** Частота исходов в зависимости от балльной оценки по шкалам CHADS<sub>2</sub> и CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

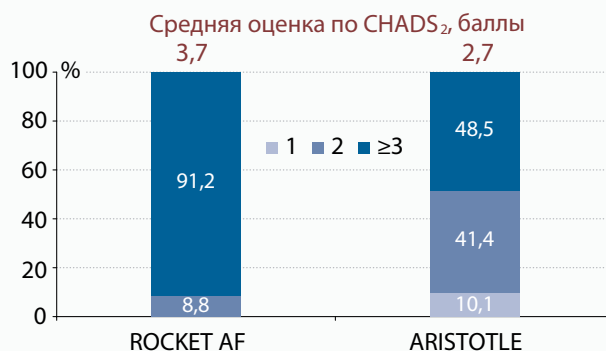
исследованиях изучались у пациентов с соответствующим риском развития таких исходов, чтобы получить ожидаемый терапевтический эффект в клинической практике.

Каждый из зарегистрированных в России ППОАК изучался в подгруппе пожилых пациентов с ФП при подгрупповых анализах РКИ [22–25]. По результатам подгруппового анализа ROCKET AF ривароксабан показал сопоставимые с варфарином эффективность и безопасность в отношении частоты развития инсультов/системных эмболий и больших кровотечений у пациентов с ФП в возрасте как ≥75 лет, так и <75 лет. В подгрупповом анализе RE-LY дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки не уступал варфарину по эффективности, а дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки превосходил варфарин по эффективности в отношении частоты развития инсультов/системных эмболий, независимо от возраста пациентов. Частота больших кровотечений на фоне терапии дабигатраном 110 мг или 150 мг 2 раза в сутки у пациентов с ФП ≥75 лет была сопоставима с варфарином, а у пациентов <75 лет – была более низкой на фоне терапии обеими дозами дабигатрана в сравнении с варфарином. У пациентов в возрасте ≥75 или <75 лет в исследовании ARISTOTLE апиксабан продемонстрировал превос-

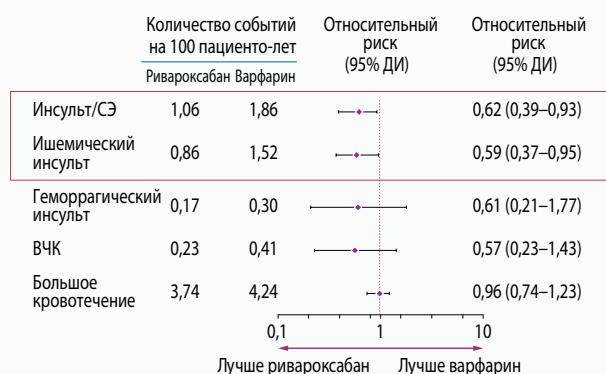
ходящую в сравнении с варфарином эффективность и безопасность в отношении частоты развития инсультов/системных эмболий и больших кровотечений. При рассмотрении результатов различных подгрупповых анализов необходимо обращать внимание на исходные риски развития инсульта и кровотечений у пожилых пациентов с ФП, во многом определяющие продемонстрированную эффективность и безопасность ППОАК. Так, в исследовании ROCKET AF было включено больше коморбидных пожилых пациентов и больных с нарушением функции почек, чем в другие исследования ППОАК. Средняя оценка по шкале CHADS<sub>2</sub> в популяции пожилых пациентов с ФП в исследовании ROCKET AF составила 3,7 балла, в то время как у пожилых пациентов с ФП в исследовании ARISTOTLE – только 2,7 балла (рис. 5). Для подгруппы пожилых пациентов в исследовании RE-LY средняя оценка по шкале CHADS<sub>2</sub> не опубликована. Следует также отметить, что в исследовании ROCKET AF были включены пациенты с более высоким риском кровотечения по шкале HAS-BLED. Доля пациентов с оценкой по HAS-BLED  $\geq 3$  балла в исследованиях ROCKET AF и ARISTOTLE составила 61,7 и 23% соответственно. Таким образом, терапевтический эффект ривароксабана доказан даже для популяции пожилых коморбидных пациентов с ФП и высоким риском неблагоприятных исходов.

Рандомизированные клинические исследования характеризуются контролируемыми условиями с заранее оговоренными характеристиками пациентов и ограниченной продолжительностью последующего наблюдения. Данные повседневной клинической практики обычно охватывают более широкий круг пациентов и дают ценную информацию об эффективности и безопасности препаратов в реальных условиях. Интерес именно к реальной ситуации применения антикоагулянтной терапии при ФП у пожилых пациентов для профилактики тромбоэмболических осложнений столь высок, что в 2017 г. на конференции Американской ассоциации сердца были представлены результаты ретроспективного анализа C.I. Coleman и соавт., которые подтверждают эффективность и безопасность применения ривароксабана у пожилых пациентов с ФП в возрасте 80 лет и старше (рис. 6) [27]. В группе ривароксабана по сравнению с группой варфарина показано статистически значимое снижение относительного риска развития инсульта/системных эмболий на 39%. Частота больших кровотечений на фоне терапии ривароксабаном и варфарином была сопоставима. На фоне терапии ривароксабаном наблюдалась тенденция к снижению частоты развития геморрагических инсультов и внутричерепных кровотечений в сравнении с варфарином.

В начале 2018 г. были получены обнадеживающие данные по эффективности и безопасности ППОАК у пациентов с ФП старше 90 лет [28]. Результаты крупного ретроспективного анализа клинического исследования в Тайване, включавшего более 15 000 больных с



**Рисунок 5.** Доля пациентов старше 75 лет с различной оценкой по шкале CHADS<sub>2</sub> в исследованиях ROCKET AF и ARISTOTLE



ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал, СЭ – системная эмболия; ВЧК – внутричерепное кровотечение; ФП – фибрилляция предсердий.

**Рисунок 6.** Эффективность и безопасность применения ривароксабана у пожилых пациентов с ФП

ФП, показали, что терапия ППОАК не уступает варфарину по эффективности в отношении профилактики инсульта при статистически значимом снижении частоты внутричерепных кровотечений. Частота больших кровотечений была сопоставима при терапии варфарином и ППОАК. Дальнейшее изучение применения ППОАК у очень пожилых пациентов с ФП представляется актуальным в связи с увеличением среднего возраста больных.

Таким образом, по результатам изложенного материала следует подвести некоторые итоги: пациентам с ФП в возрасте 65 лет и старше обязательно назначение антикоагулянтов (варфарин или ППОАК); ППОАК – это эффективная и безопасная альтернатива антагонистам витамина К у пациентов пожилого возраста с ФП. Необходимо отметить, что нельзя делать вывод, какой из препаратов лучше, только сравнив результаты исследований, необходимо оценивать популяцию пациентов в исследованиях: в исследовании ROCKET AF было включено наибольшее число пожилых пациентов старше 75 лет и пациентов с высоким риском развития инсульта и кровотечений; эффективность и безопасность ривароксабана не зависят от возраста и сохраняются у пациентов старше 75 лет; ривароксабан демонстрирует сопоставимую с варфарином

частоту развития тромбоэмболических осложнений и больших кровотечений у пациентов с ФП в возрасте старше 75 лет.

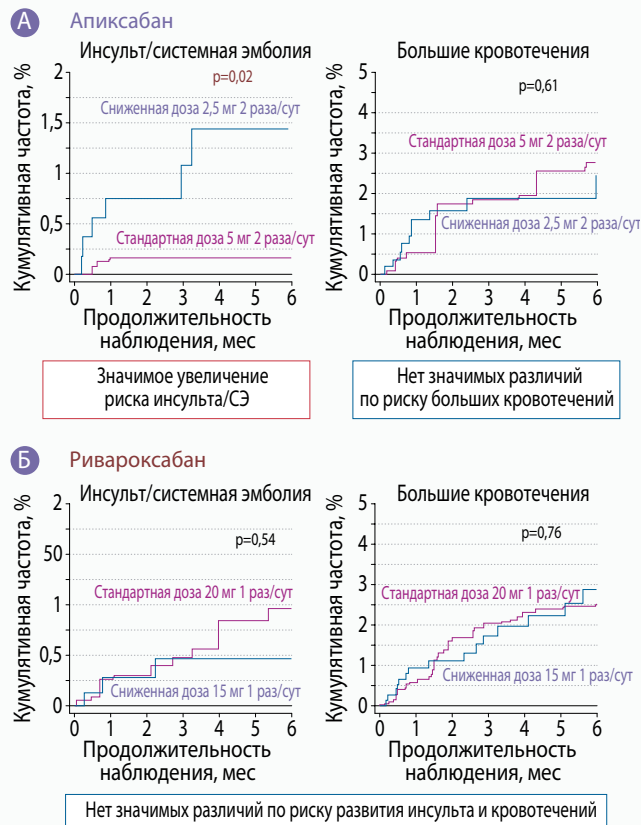
Следующая проблема, которая требует обсуждения – это назначение необоснованно низких доз антикоагулянтов у пожилых пациентов с ФП. При анализе распределения пациентов, получающих сниженную дозу ППОАК (в отсутствие почечного критерия снижения дозы), было выявлено, что пожилые пациенты и пациенты с высоким риском кровотечений чаще получают необоснованно низкую дозу ППОАК в клинической практике [29]. Назначение необоснованно сниженных доз ППОАК, вероятнее всего, вызвано опасениями врача в отношении риска кровотечений у пожилых пациентов с ФП. Однако некорректное применение препарата может приводить к негативным последствиям для пациента.

По результатам анализа данных, полученных у 14 865 пациентов с ФП, начавших терапию апиксабаном, дабигатраном или ривароксабаном в период с октября 2010 г. по сентябрь 2015 г. (база данных США Optum Labs Data Warehouse), необоснованное снижение дозы апиксабана с 5 мг 2 раза в сутки до 2,5 мг 2 раза в сутки может приводить почти к пятикратному увеличению риска развития инсульта в сравнении со стандартной дозой при сопоставимой частоте кровотечений. Однако ривароксабан сохранял свой профиль безопасности и эффективности даже при необоснованном снижении дозы в клинической практике (рис. 7, адаптировано по [29]).

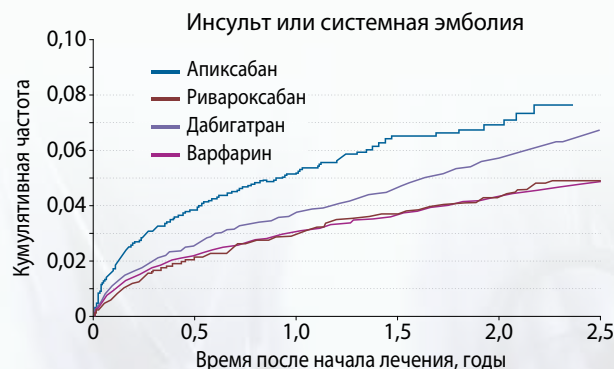
По данным ретроспективного анализа трех датских национальных регистров (включены 55 644 пациента с ФП, из них апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки принимали 4400 пациентов, дабигатран 110 мг 2 раза в сутки – 8875 пациентов, ривароксабан 15 мг 1 раз в сутки – 3476, варфарин – 38 893), в течение года наблюдения апиксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки (при корректном выборе дозы) ассоциировался с более высокой (взвешенной) частотой развития ишемического инсульта/системной эмболии (4,8%), тогда как у дабигатрана, ривароксабана и варфарина частота их развития составила 3,3; 3,5 и 3,7% соответственно (рис. 8, адаптировано по [30]).

Таким образом, существуют данные, указывающие на то, что терапия апиксабаном в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки уступает варфарину в эффективности даже при наличии показаний к снижению дозы. Учитывая ограниченный опыт применения апиксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки у пациентов с ФП в регистрационном исследовании (4,7% пациентов в группе апиксабана в ARISTOTLE), следует признать, что эффективность и безопасность сниженной дозы апиксабана требуют дальнейшего изучения.

Достаточно важным вопросом в лечении пожилых пациентов является приверженность к терапии. В нескольких европейских странах был проведен опрос более 1000 больных с ФП для оценки их отношения к антикоагулянтной терапии [31]. Около 60% респондентов со-



**Рисунок 7.** Частота развития инсультов и больших кровотечений при терапии низкими дозами апиксабана (А) и ривароксабана (Б)



**Рисунок 8.** Частота развития инсультов и системных эмболий у пациентов с ФП на фоне терапии низкими дозами антикоагулянтов

общили, что хотели бы отказаться от мониторингования международного нормализованного отношения, а 55% – положительно оценили отсутствие необходимости в подборе дозы ППОАК. При этом 81% респондентов отдали предпочтение приему препарата один раз в сутки. О важности кратности приема лекарственных средств для приверженности к лечению свидетельствуют и результаты других исследований. С. Coleman и соавт. [32] при регрессионном мета-анализе 29 исследований (рис. 9, адаптировано по [32]) показали, что прием 1 раз в сутки лекарственных средств для лечения и профилактики

сердечно-сосудистых заболеваний повышает приверженность к назначенной терапии на 51%. При применении сердечно-сосудистых препаратов 2 или 3 раза в день приверженность к лечению была значительно ниже ( $p < 0,01$ ), чем при их приеме 1 раз в день. В то же время приверженность к приему препаратов, которые необходимо принимать 2 или 3 раза в день, была сопоставимой. В связи с этим следует максимально «упрощать» схему лечения и по возможности избегать полипрагмазии [33].

Среди зарегистрированных на территории России ППОАК только ривароксабан предназначен для приема 1 раз в день, в то время как дабигатран и апиксабан назначают 2 раза в день для профилактики инсульта при ФП. Соответственно, в клинической практике можно ожидать более высокой приверженности к лечению ривароксабаном, что подтверждается результатами некоторых исследований. А. Diamantopoulos и соавт. [34] с помощью моделирования оценивали возможное влияние увеличения приверженности к лечению антикоагулянтами на их эффективность в профилактике ишемического инсульта у больных с ФП. При построении модели авторы использовали результаты оценки приверженности к антикоагулянтной терапии, полученные в клинической практике в США и Германии. Расчеты показали, что доля больных, продолжающих прием варфарина, дабигатрана и ривароксабана, через 6 мес. составит 45, 67 и 82% соответственно (рис. 10, адаптировано по [34]). При применении варфарина за этот срок может развиваться 140 случаев ишемического инсульта при пересчете на 10 000 пациентов с ФП. Переход на дабигатран или ривароксабан в той же когорте приведет к сокращению числа случаев ишемического инсульта до 101–138 и 81–120 соответственно.

Таким образом, это исследование показало прямую связь между приверженностью к антикоагулянтной терапии и ее эффективностью в профилактике неблагоприятных исходов у больных с ФП, а также несомненные преимущества ривароксабана.

Высокая приверженность к терапии ривароксабаном была подтверждена в исследовании XANTUS. Исследование XANTUS представляет собой международное проспективное неконтролируемое наблюдательное исследование, разработанное с целью оценки безопасности и эффективности ривароксабана в отношении профилактики инсульта у 6784 пациентов с неклапанной ФП из 311 центров в Европе, Канаде и Израиле в повседневной клинической практике. Данные, полученные в исследовании XANTUS, соответствуют результатам РКИ III фазы ROCKET AF и данным других наблюдательных исследований, имеющих различный дизайн, что подтверждает предсказуемые благоприятные профили безопасности и эффективности ривароксабана в повседневной клинической практике. Помимо этого, в исследовании XANTUS была подтверждена высокая приверженность к терапии ривароксабаном. Отмечались высокие показатели постоянства терапии и удовлетворенности лечением (80% пациентов продолжали принимать препарат

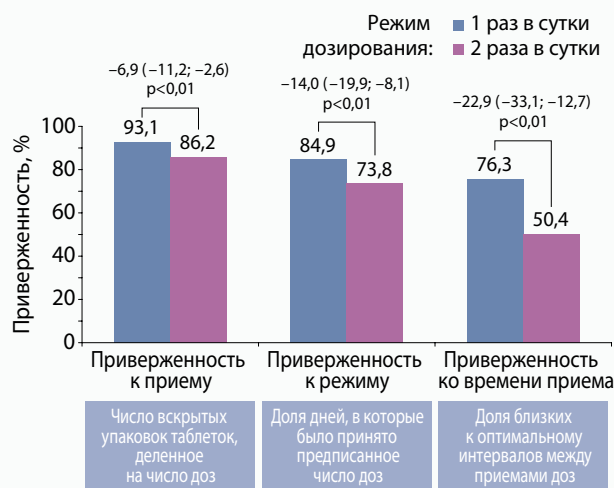


Рисунок 9. Мета-анализ 29 исследований сердечно-сосудистых препаратов с различной кратностью приема

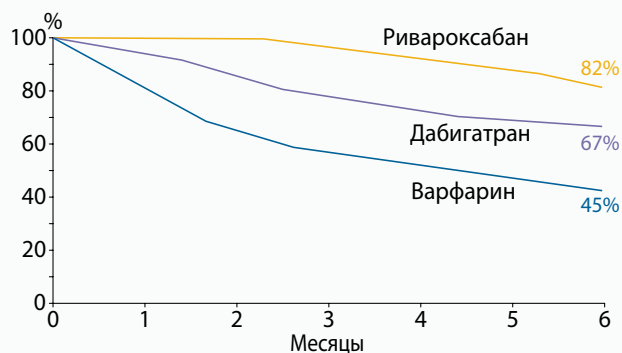


Рисунок 10. Приверженность (%) к лечению ривароксабаном, дабигатраном и варфарином

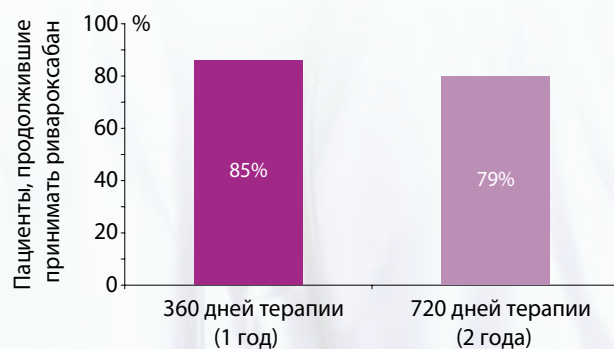


Рисунок 11. Число пациентов (%), продолжающих принимать ривароксабан в течение 1 и 2 лет

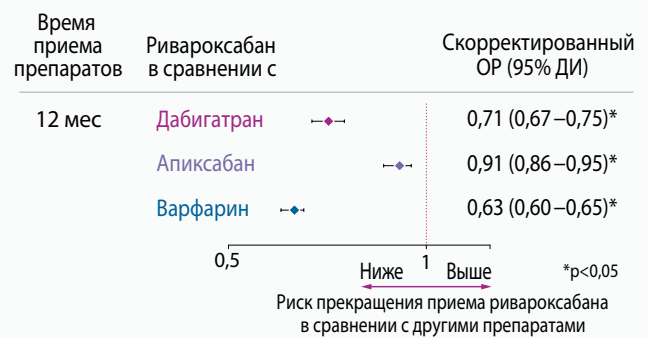
в течение года, 75% пациентов были удовлетворены/очень удовлетворены лечением). По данным проспективного Дрезденского регистра (1204 пациента с ФП), более 78% пациентов продолжают принимать ривароксабан через 2 года терапии (рис. 11, адаптировано по [35]).

По результатам анализа базы данных Quintiles/IMS Health Real-World Data Adjudicated Claim, в которую

были включены пациенты с ФП, принимающие апиксабан, дабигатран или варфарин, вероятность прекращения лечения ривароксабаном в любые сроки (3, 6, 9 и 12 мес.) была достоверно ниже, чем при приеме остальных антикоагулянтов ( $p < 0,05$ ). Доля пациентов, продолжавших прием ривароксабана через год, была выше, чем при приеме апиксабана, дабигатрана или варфарина (рис. 12, адаптировано по [36]).

### Заключение

В заключение следует подчеркнуть важность назначения антикоагулянтной терапии пожилым пациентам с фибрилляцией предсердий ввиду повышения риска развития неблагоприятных исходов. Данные, полученные при проведении клинических исследований, мета-анализов и представленные в статье, свидетельствуют о высокой гипокоагуляционной эффективности и безопасности применения ривароксабана у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий даже при необоснованном снижении дозы препарата. Ривароксабан был изучен у коморбидных пожилых больных с фибрилляцией предсердий, имеющих высокий риск развития инсульта и кровотечений, что отличает его от других прямых пероральных антикоагулянт-



ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал.

**Рисунок 12.** Вероятность прекращения лечения ривароксабаном в сравнении с другими антикоагулянтами

тов. Высокая приверженность к лечению ривароксабаном может быть следствием благоприятного профиля эффективности и безопасности препарата в клинической практике. В связи с постоянным ростом в общей популяции доли лиц пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий клинические преимущества ривароксабана определяют возможность его широкого использования у данной категории пациентов. ■

### Список литературы

1. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. J. Am Coll Cardiol. – 2014. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.022.
2. Turakhia M., Solomon M.D., Jhaveri M. et al. Burden, timing, and relationship of cardiovascular hospitalization to mortality among Medicare beneficiaries with newly diagnosed atrial fibrillation. Am Heart J. – 2013; 166: 573–80.
3. Kirchhof P., Auricchio A., Bax J. et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Eur Heart J. – 2007; 28: 2803–2817.
4. Kakkar A.K., Mueller I., Bassand J.-P. et al. Risk Profiles and Antithrombotic Treatment of Patients Newly Diagnosed with Atrial Fibrillation at Risk of Stroke: Perspectives from the International, Observational, Prospective GARFIELD Registry. Plos One. – 2013; 8 (5): e63479.
5. Rizos T., Guntner J., Jenetzky E. et al. Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring versus 24-hour Holter electrocardiography for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke. Stroke. – 2012; 43: 2689–2694.
6. Gladstone D.J., Spring M., Dorian P. et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. N. Engl J. Med. – 2014; 370: 2467–2477.
7. Friberg L., Engdahl J., Frykman V. et al. Population screening of 75- and 76-year-old men and women for silent atrial fibrillation (STROKESTOP). Europace. – 2013; 15: 135–140.
8. Kaleschke G., Hoffmann B., Drewitz I. et al. Prospective, multicentre validation of a simple, patient-operated electrocardiographic system for the detection of arrhythmias and electrocardiographic changes. Europace. – 2009; 11: 1362–1368.
9. Barrett P.M., Komatireddy R., Haaser S. et al. Comparison of 24-hour Holter monitoring with 14-day novel adhesive patch electrocardiographic monitoring. Am J. Med. – 2014; 127: 95: e11–97.
10. Medkov V.M. Demography. – Moscow: Infra-M, 2003. Russian (Медков В.М. Демография. – М.: Инфра-М, 2003).
11. Fox K.A., Eagle K.A., Gore J.M. et al. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009 – GARAGE. Heart. – 2010; 96: 1095–1101.
12. Healey J., Oldgren J., Parekh A. et al. Global variations in the 1-year rates of death and stroke in 15 432 patients presenting to the emergency department with atrial fibrillation in 47 countries: The RE-LY AF Registry; 2012; Munich, Germany.
13. Piccini J.P., Holmes D.N., Ollis D.M. et al. Patterns of atrial fibrillation and treatment strategies vary according to provider specialty across community practice settings: findings from the ORBIT-AF Registry. Circulation. – 2011; 124: A16415.
14. Runihina N.K., Ostapenko V.S., Sharashkina N.V. et al. Methodical recommendations for management of patients with senile asthenia for primary care physicians. Developers: The Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Separate structural unit «Russian gerontological scientific and clinical center», 2016. Russian (Рунихина Н.К., Остапенко В.С., Шарашкина Н.В. и др. Методические рекомендации по ведению пациентов со старческой астенией для врачей первичного звена здравоохранения. Разработчики: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр», 2016).

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Кардиология», №58 (10), 2018 г., стр. 45–52.



# Изменения слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта при ишемической болезни сердца

Б.М. Магомедова<sup>1</sup> – старший лаборант, К.Г. Глебов<sup>2</sup> – д.м.н., заведующий эндоскопическим отделением, Н.В. Теплова<sup>3</sup> – д.м.н., профессор, А.Е. Котовский<sup>1</sup> – д.м.н., профессор, Н.Г. Артамонова<sup>3</sup> – аспирант  
<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница №15 им. О.М. Филатова» Департамента здравоохранения города Москвы, г. Москва

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

**Цель.** Изучить особенности эндоскопической картины поражений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ВОЖКТ) у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) без нарушения ритма и осложненной фибрилляцией предсердий.

**Материал и методы.** Эзофагогастродуоденоскопия была выполнена 100 пациентам с ХИБС. Все больные были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу и возрасту.

В первую группу (n=50) вошли пациенты с ХИБС, во вторую (n=50) – больные ХИБС, осложненной фибрилляцией предсердий. Исследования проводились с помощью видеоэндоскопического оборудования фирмы OLYMPUS – системного видеосистема CV-150 и CV-180 EVIS EXERA II.

**Результаты.** При оценке результатов эндоскопического исследования у всех 100 больных отмечены различные изменения слизистой оболочки ВОЖКТ. Статистически значимых различий между группами отмечено не было, однако в группе больных ХИБС и нарушением ритма отмечалось незначительное увеличение числа пациентов с явлениями поверхностного гастрита, а также эрозивных изменений в антральном отделе желудка. Причины развития эрозий и язв можно объяснить употреблением большого количества лекарственных препаратов per os, которые отрицательно влияют на слизистую оболочку ВОЖКТ.

**Заключение.** Все больные ХИБС, которым назначена терапия по поводу основного заболевания, одновременно нуждаются в профилактическом приеме лекарственных препаратов, защищающих слизистую оболочку ВОЖКТ.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, изменения, слизистая оболочка верхних отделов желудочно-кишечного тракта, фибрилляция предсердий, профилактика.

B.M. Magomedova<sup>1</sup>, K.G. Glebov<sup>2</sup>, N.V. Teplova<sup>3</sup>, A.E. Kotovsky<sup>1</sup>, N.G. Artamonova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health, Moscow

<sup>2</sup> O.M. Filatov City Clinical Hospital №15, Moscow

<sup>3</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow

## Changes in the mucose of upper gastrointestinal tract in coronary heart disease

**Aim.** To assess the specifics of endoscopy presentation of mucosal lesions of upper gastrointestinal tract (UGIT) in patients with chronic coronary heart disease (CCHD) with no rhythm disorders and with atrial fibrillation (AF).

**Material and methods.** Esophagogastroduodenoscopy was done in 100 CCHD patients. All patients were selected to 2 groups comparable by age and gender. First group (n=50) included CCHD patients, the second (n=50) – CCHD with AF. The investigations were performed with videoendoscopic equipment by OLYMPUS systemic videocenters CV-150 and CV-180 EVIS EXERA II.

**Results.** Evaluating the results of endoscopy, in all 100 patients there were various changes of the mucose of UGIT. No statistically significant differences found, however in CCHD group with rhythm disorder there was noted slight predominance of patients with superficial gastritis, as erosions in antral part of the stomach. One of explanation of the erosions is due to excessive drug intake per os, that could influence the mucose of UGIT.

**Conclusion.** All CCHD patients, who have been prescribed the therapy for main disease, are in need for preventive intake of the drugs protecting UGIT.

**Keywords:** coronary heart disease, changes, mucose of upper gastrointestinal tract, atrial fibrillation, prevention.

ААТ – антиагрегантная терапия, АСК – ацетилсалициловая кислота, ВОЖКТ – верхние отделы желудочно-кишечного тракта, ЖКК – желудочно-кишечное кровотечение, ИБС – ишемическая болезнь сердца, НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат, ФП – фибрилляция предсердий, ХИБС – хроническая ишемическая болезнь сердца, ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия.

### Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – патология сердца, главной причиной которой является атеросклероз венечных артерий, вызывающий при определенных условиях несоответствие между потребностью миокарда в кровоснабжении и возможной величиной притока крови по пораженным артериям. Атеросклероз, в свою очередь, представляет собой избыточное отложение липидов в стенке сосудов. Этот патологический процесс затрагивает не только коронарные артерии, но и артерии, питающие другие органы. Поражение верхней мезентериальной артерии приводит к атрофическим процессам в желудке, характерным для лиц пожилого и старческого возраста, образованию трофических язв желудка. Ишемия кишечника при атеросклерозе мезентериальных артерий проявляется чаще гипокинезией и гипотонией его петель, вплоть до развития в тяжелых случаях динамической кишечной непроходимости. Длительная и выраженная недостаточность кровоснабжения кишечника вызывает расстройство обмена веществ в кишечной стенке, дисбактериоз, развитие гиповитаминоза и истощения. Известно, что атеросклеротический процесс начинается уже в 20–30-летнем возрасте, в дальнейшем продолжается со скоростью в зависимости от различных факторов, в т.ч. факторов риска. Патологоанатомические данные показывают, что 20% лиц 26–30-летнего возраста уже имеют атеросклероз коронарных артерий [1]. ИБС является одной из самых распространенных болезней, создающих важные медицинские, социальные и экономические проблемы. Одновременно ИБС является одной из важнейших причин временной и стойкой потери трудоспособности населения и смертности в развитых странах мира. Число летальных исходов при ИБС в 2014 г. состави-

ло 134,1 среди мужчин и 18,0 среди женщин на 100 тыс. населения, а в 2015 г. – 125,2 среди мужчин и 16,3 среди женщин на 100 тыс. населения по данным Росстата [2].

У больных ИБС наблюдается рост частоты возникновения острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ВОЖКТ), обусловленных не только трофическими нарушениями тканей, но и значительным приемом разнообразных препаратов для лечения ИБС, вызывающих повышение кислотности-пептического фактора и уменьшение секреции слизи, защищающей слизистую оболочку от этих воздействий, в частности, современная лечебная тактика применения антиагрегантной терапии (ААТ), основанная на огромном опыте назначения ацетилсалициловой кислоты (АСК), пероральных непрямого антикоагулянтов, тиаенопиридинов и их сочетания. При приеме стандартных доз АСК (75–150 мг) или антагонистов витамина К риск кровотечений увеличивается в 1,8 раза, при назначении клопидогрела – в 1,1 раза. Двойная ААТ сопровождается более высокими показателями относительного риска кровотечений: сочетание АСК и дипиридамола сопровождается увеличением риска развития кровотечений в 2,3 раза; АСК и антикоагулянтов непрямого действия – в 5,3 раза; АСК и клопидогрела – в 7,4 раза [3].

Отмечается высокая частота поражений ВОЖКТ при фибрилляции предсердий (ФП) и в сочетании с ИБС. Такое сочетание наблюдается в 65,2% случаев [4].

ФП – это вид наджелудочковой тахикардии, характеризующийся хаотической активностью предсердий с их сокращением с частотой 350–700 в мин. Аритмии возникают при структурных изменениях в проводящей системе при заболеваниях сердца и (или) под влиянием вегетативных, эндокринных, электро-

литных и других метаболических нарушений, при интоксикациях и некоторых лекарственных воздействиях [5].

Проблемы нарушений сердечного ритма остаются актуальными наравне с проблемами ИБС. Нарушения сердечного ритма повседневно встречаются во врачебной практике, спектр сердечных аритмий в этиологическом, клиническом, диагностическом, прогностическом плане чрезвычайно широк. В то же время нарушения сердечного ритма – одно из наиболее частых и значимых осложнений совершенно разных заболеваний. Расчетная распространенность ФП составляет 3,2 на 1 тыс. человек. ФП встречается в любом возрасте, но в основном в возрасте 70–79 лет. Общее число случаев ФП в России ~2,5 млн. Аритмии нередко определяют прогноз для труда и жизни. Число госпитализаций может составить 1,227 млн. ежегодно, а среднее значение койко-дня на один случай ФП – 6,9 койко-дней, расчетная летальность – 1%, а суммарное число дней нетрудоспособности может достигать 3,386 млн. в год [5]. Изолированные нарушения сердечного ритма, даже если они не очень серьезно нарушают гемодинамику, могут переноситься больными довольно тяжело, и менять весь образ жизни. Вопросы оценки поражений слизистой оболочки ВОЖКТ слабо изучены, особенно у больных с нарушением сердечного ритма на фоне ИБС. Решение этих вопросов – актуальная задача для профилактического лечения поражений ВОЖКТ как при изолированной ИБС, так и при сочетании ИБС с ФП.

Для изучения особенностей поражений слизистой оболочки ВОЖТ у пациентов с хронической ИБС (ХИБС) без нарушения ритма и осложненной ФП наиболее информативным методом диагностики является эндоскопический, в частности эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС). ЭГДС – это метод зондирования, позволяющий при помощи гибкого эндоскопа осмотреть пищевод, желудок и двенадцатиперстную кишку; при этом имеется возможность определить анатомические изменения в этих органах, их функ-

циональное состояние, получить биопсийный материал для определения морфологии патологии, и, часто, ее этиологию.

У больных ХИБС без нарушения ритма и с ФП встречаются различные изменения слизистой оболочки ВОЖКТ в виде воспалительных, гиперпластических, метапластических, эрозивных и язвенных процессов [6].

Такие изменения могут быть вызваны различными факторами, одним из которых является ААТ. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в т.ч. и АСК, являются лекарственными препаратами, способствующими образованию у больных эрозий и язв желудка и двенадцатиперстной кишки, которые в свою очередь могут осложняться желудочно-кишечными кровотечениями (ЖКК), что создает дополнительный риск для прогноза жизни пациентов. По данным различных авторов, у европейцев в любой группе населения терапия НПВП в >2 раза увеличивает риск ЖКК; у лиц, длительно принимающих НПВП, в 20–25% случаев возникают острые язвы, у >50% пациентов – эрозивный гастродуоденит; 53,5% пациентов от всех, поступающих в стационар с диагнозом острого ЖКК, принимали НПВП [4, 10]. Вероятность возникновения кровотечений по некоторым наблюдениям наиболее высока в первый мес. приема больными этих препаратов. Такая вероятность постепенно снижается к концу первого года приема НПВП, и вновь нарастает в старческом возрасте. При этом это не единственный фактор, способствующий поражению ВОЖКТ при ИБС. Прогноз у больных ИБС, осложненной кровотечениями различной степени выраженности, хуже, поскольку уменьшается коронарный резерв, а проблемы последствий коронарной катастрофы усугубляются анемией, неизбежными нарушениями регуляции гемостаза, гомеокинеза и центральной гемодинамики с нарушением азотовыделительной функции почек, с увеличением креатинина сыворотки крови.

Вопрос коморбидности ИБС и заболеваний ВОЖКТ интересовал исследователей с конца XX века,

когда в Северной Ирландии и Великобритании они отметили, что хеликобактерная инфекция ассоциирована с большей частотой распространения ИБС. Известно, что бактерия *Helicobacter pylori*, являясь этиологическим фактором развития гастрита, язвенной болезни и рака желудка, может участвовать в патогенезе хронических сосудистых заболеваний, что обусловлено общностью патогенеза атеросклероза при ИБС и воспаления при хеликобактерной инфекции. За последние 20 лет выполнено большое количество исследований возможной причинной связи *Helicobacter pylori* и ИБС, однако не давших окончательного ответа. Изучались различные патогенетические механизмы, посредством которых хеликобактерная инфекция могла бы увеличивать сердечно-сосудистый риск. Установлено, что хроническая инфекция *Helicobacter pylori*, приобретенная в юности, увеличивает риск развития ИБС в течение жизни, а риск осложнений ИБС на фоне инфекции *Helicobacter pylori* возрастает в несколько раз, независимо от других факторов-триггеров. Однако для признания инфекции одним из факторов риска ИБС до сих пор недостаточно доказательств. В случае доказанности этиологической роли *Helicobacter pylori* в патогенезе ИБС открываются новые возможности в профилактике факторов риска ИБС [6, 7].

При сравнительном изучении результатов морфологии биоптатов слизистой оболочки антрального отдела желудка больных стабильной стенокардией напряжения и пациентов без ИБС достоверные различия были выявлены лишь по сильной степени инфильтрации мононуклеарных клеток, которая достоверно чаще наблюдалась у пациентов контрольной группы. Следует отметить, что у больных стабильной стенокардией напряжения чаще, чем у пациентов без ИБС, выявлялась атрофия слизистой оболочки антрального отдела желудка. У пациентов с ИБС несколько чаще обнаруживали *Helicobacter pylori* как цитологическим (70%>57,3%), так и гистологическим (84%>73,3%) методами. Остальные морфологические

показатели слизистой оболочки антрального отдела желудка у пациентов со стабильной стенокардией напряжения и контрольной группы были практически одинаковыми [8].

Сочетанию патологий также способствует широкая распространенность курения среди населения, уровень жизни и возраст. К одним из самых значимых факторов риска ИБС и ее осложнений относится повышенный уровень психоэмоционального напряжения или так называемый стресс-коронарный профиль личности (тип А). Речь идет о таких чертах характера личности, как гнев, депрессия, ощущение постоянной тревоги, агрессивность, чрезмерное тщеславие, частые психологические стрессы, отсутствие семейной поддержки, взаимопонимания. Психоэмоциональный стресс и указанные особенности характера, присущие стресс-коронарному профилю, сопровождаются высоким выбросом в кровь катехоламинов, что вызывает повышение потребности миокарда в кислороде, увеличивает частоту сердечных сокращений, артериальное давление, обуславливает развитие ишемии миокарда, повышение коагулянтной активности крови, отложение холестериновых бляшек в сосудах с развитием ИБС [9].

В России эту проблему стали изучать более подробно с начала XXI века; было выполнено достаточно работ для того, чтобы выяснить, что до 30%, а по некоторым данным до 50% больных ИБС имеют поражения гастродуоденальной зоны [6]. В настоящей работе более подробно рассмотрено влияние ИБС на изменения слизистой оболочки ВОЖКТ.

Цель исследования – изучить особенности эндоскопической картины поражений слизистой оболочки ВОЖКТ у пациентов с ХИБС без нарушения ритма и осложненной ФП.

### Материал и методы

В 2016 г. была выполнена ЭГДС 100 пациентам с ХИБС. Все больные были разделены на 2 группы, которые сопоставимы по возрасту и полу; преобладали пациенты старших возрастных групп.

В первую (I) группу (n=50) вош-

ли пациенты с ХИБС, во вторую (II) (n=50) – больные с ХИБС, осложненной ФП.

Исследования проводили, используя видеоэндоскопическое оборудование фирмы OLYMPAS – системного видеосистема CV-150 и CV-180 EVIS EXERA II.

### Результаты и обсуждение

При оценке результатов эндоскопического исследования у всех 100 больных отмечены различные изменения слизистой оболочки ВОЖКТ (табл.1).

Дистальный рефлюкс-эзофагит, обусловленный недостаточностью смыкания кардии, был диагностирован у 22 пациентов в обеих группах, и характеризовался гиперемией различной степени выраженности, рыхлостью и локальным отеком слизистой оболочки в дистальных сегментах пищевода. Из них у 3 пациентов на фоне выраженных воспалительных изменений слизистой оболочки выявлены множественные линейные, продольно ориентированные поверхностные эрозии с фиксированными рыхлыми фибринозными наложениями.

Явления гастрита обнаружены у 53 больных ХИБС и у 47 – с ХИБС, осложненной ФП; при этом в обеих группах преобладали пациенты (n=58) с атрофическими изменениями слизистой оболочки, характе-

ризующимися ее истончением во всех отделах желудка, отчетливо видимым сосудистым рисунком и образованием уменьшенных, выпрямленных, слабо извитых складок.

Хронический атрофический гастрит в 93,6% случаев сопровождался активностью воспалительного процесса с различной степенью выраженности гиперемии, отечности, рыхлости слизистой оболочки.

Поверхностный гастрит был диагностирован у 22 больных в обеих группах – n=10 и n=12, соответственно, и характеризовался практически во всех случаях умеренно выраженной гиперемией слизистой оболочки.

Следует также отметить, что вышеперечисленные изменения слизистой оболочки сопровождались множественными очагами локальной гиперплазии в антральном отделе желудка у 9 больных:

I группа – 2; II группа – 7; проявлениями кишечной метаплазии у 7 пациентов: I группа – 2, II группа – 5; наличием острых эрозий в антральном отделе в 14 случаях: I группа – 5, II группа – 9, при этом у 1 больного из II группы эрозии были с признаками состоявшегося кровотечения. Хронические папуллоподобные эрозии антрального отдела желудка на фоне гастрита отмечены у 8 человек: I группа – 3, II группа – 5, у 3 пациентов в антральном отделе и своде же-

лудка обнаружены множественные мелкоточечные подслизистые кровоизлияния.

У 6 пациентов диагностировали поверхностные язвы желудка, расположенные в антральном отделе и области угла желудка, размерами 0,5–1,0 см в диаметре, прикрытые фибринозными наложениями.

При осмотре двенадцатиперстной кишки все изменения слизистой оболочки локализовались исключительно в ее луковице.

Диффузный бульбит отмечен у 19 больных: I группа – 8, II группа – 11, а очаговый у 22 пациентов: I группа – 10, II группа – 12. Острые эрозии в луковице двенадцатиперстной кишки на фоне диффузного бульбита определялись в 2 случаях у больных II группы.

У 1 больного из II группы диагностирована язва на задней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки, овальной формы, покрытая фибрином, размерами до 0,4 см в диаметре.

При анализе результатов эндоскопического исследования отмечено, что острые эрозии желудка на фоне атрофического гастрита в обеих группах больных диагностированы у 10,2% пациентов, в то время как подобные эрозивные изменения на фоне поверхностного гастрита были отмечены у 27,2% пациентов. Язва желудка на фоне атрофического гастрита выявлена в 1,2%, в то время

Таблица 1. Изменения слизистой оболочки ВОЖКТ у больных ХИБС и ХИБС, осложненной ФП

Эндоскопические признаки	ХИБС (n=50)	ХИБС с ФП (n=50)
Дистальный катаральный эзофагит	11	8
Дистальный эрозивный эзофагит	1	2
Атрофический гастрит	43	35
Поверхностный гастрит	10	12
Очаги гиперплазии в антральном отделе желудка	2	7
Кишечная метаплазия в антральном отделе желудка	2	5
Острые эрозии в антральном отделе и своде желудка	5	9
Хронические эрозии в антральном отделе желудка	3	5
Подслизистые кровоизлияния в антральном отделе и своде желудка	2	1
Язва желудка	4	4
Диффузный бульбит	8	11
Очаговый бульбит	10	12
Острые эрозии луковицы двенадцатиперстной кишки	–	2
Язва луковицы двенадцатиперстной кишки	–	1

как при поверхностном гастрите она диагностирована у 22,7% пациентов. Подслизистые кровоизлияния в желудке при поверхностном гастрите обнаружены у 13,6% больных, а при атрофическом гастрите у 2,5%. Полученные данные свидетельствуют, что эрозивно-язвенные поражения желудка на фоне атрофического гастрита встречаются значительно реже, чем при поверхностном гастрите. Вероятно, это связано с тем, что при поверхностном гастрите сохранена кислотопродуцирующая функция желудка, что и вызывает гиперсекрецию желудочных желез на фоне лекарственной терапии [4].

Таким образом, при анализе результатов исследования двух групп больных ХИБС не обнаружено статистически значимых различий, од-

нако в группе больных ХИБС с ФП отмечали незначительное увеличение числа пациентов с явлениями поверхностного гастрита, а также эрозивных изменений в антральном отделе желудка. Причины развития эрозий и язв можно объяснить употреблением большого количества таблетированных форм лекарственных препаратов, которые отрицательно влияют на слизистую оболочку ВОЖКТ. При этом не удалось обнаружить взаимосвязь изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки с особенностями кровоснабжения при ФП на фоне ХИБС.

Выполненные исследования позволили сделать вывод, что все больные с явлениями поверхностного гастрита требуют профилактического приема лекарственных препара-

тов, защищающих слизистую оболочку ВОЖКТ, соблюдения режима питания и диеты.

### Заключение

У больных ХИБС и ХИБС с нарушением сердечного ритма в 100% случаев обнаружены изменения слизистой оболочки ВОЖКТ. Эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки встречаются у половины больных на фоне поверхностного гастрита. Подобные изменения при атрофическом гастрите отмечаются в 4 раза реже, и достигают 11,4%.

Все больные ХИБС, которым назначена терапия по поводу основного заболевания, одновременно нуждаются в профилактическом приеме лекарственных препаратов, защищающих слизистую оболочку ВОЖКТ. ■

### Список литературы

1. Nikulina N.N. Modern features post-mortem diagnostic and statistical registration of coronary artery disease as the cause of death. Perm medical Journal. – 2011; 28 (2): 133–40. (in Russ.) Никулина Н.Н. Современные особенности посмертной диагностики и статистической регистрации ишемической болезни в качестве причины смерти. Пермский медицинский журнал. – 2011; 28 (2): 133–40.
2. Clinical practice guidelines for the treatment of stable ischemic heart disease 2013. Russ J. Cardiol. – 2014; 7: 50–3. (in Russ.) Клинические рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца 2013. Российский кардиологический журнал. – 2014; 7: 50–3.
3. Sumarokov A.B., Burakovskiy L.I., Teacher I.A. Bleeding in patients with coronary heart disease during therapy with antiplatelet agents. CardioSomatica. – 2011; 3: 29–35. (in Russ.) Сумароков А.Б., Бурячковская Л.И., Учитель И.А. Кровотечения у больных с ишемической болезнью сердца при проведении терапии антиагрегантами. CardioСоматика. – 2011; 3: 29–35.
4. Vasiliev Yu.V. Of Acid-related gastrointestinal diseases and coronary heart disease. Lechaschi Vrach. – 2006; 1: 50–5. (in Russ.) Васильев Ю.В. Кислотозависимые заболевания ЖКТ и ишемическая болезнь сердца. Лечащий врач. – 2006; 1: 50–5.
5. Vaneeva O.S., Sidorenko B.A. The Modern treatment strategies and the identification of predictors of recurrence of atrial fibrillation. Medical journal «Difficult patient». – 2012; 10 (4): 17–23. (in Russ.) Ваниева О.С., Сидоренко Б.А. Современные стратегии лечения и выявление предикторов рецидива мерцательной аритмии. Медицинский журнал «Трудный пациент». – 2012; 10 (4): 17–23.
6. Simonova Zh.G. Monograph «Comorbid conditions: Ischemic heart disease and gastroduodenal pathology». – Kirov: Publishing house «Raduga-PRESS», 2015. – 130 p. (in Russ.) Симонова Ж.Г. Монография «Коморбидные состояния: Ишемическая болезнь сердца и гастродуоденальная патология». – Киров: Изд-во «Радуга-ПРЕСС», 2015. – 130 с.
7. Zubareva A.A., Chicherina E.N. Acute coronary syndrome and pathology of the upper gastrointestinal tract. Lechaschi Vrach. – 2016; 12: 77–81. (in Russ.) Зубарева А.А., Чичерина Е.Н. Острый коронарный синдром и патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Лечащий врач. – 2016; 12: 77–81.
8. Osadchy V.A., Sergeev A.N., Rasskazov Y.V., et al. Clinical and morphological features of gastroduodenal erosions and ulcers associated with unstable angina, and the value of physiological disorders in their Genesis. Russian Journal of Cardiology. – 2012; 5: 34–9. (in Russ.) Осадчий В.А., Сергеев А.Н., Рассказова Ю.В. и др. Клинико-морфологические особенности гастродуоденальных эрозий и язв, ассоциированных с нестабильной стенокардией, и значение физиологических нарушений в их генезе. Российский кардиологический журнал. – 2012; 5: 34–9.
9. Health care in Russia. 2015. Stat.sat./Rosstat. – М., W-46, 2015. – P. 29. (in Russ.) Здравоохранение в России. 2015. Стат. сб./Росстат. – М., 3-46, 2015. – С. 29.
10. Vertkin A.L., Zairatyants O.V., Vovk E.I., Kolobov S.V. Treatment and prevention of gastrointestinal bleeding during exacerbation of ischemic heart disease. Pharmateca. – 2007; 15: 54–60. (in Russ.) Верткин А.Л., Зайратьянц О.В., Вовк Е.И., Колобов С.В. Лечение и профилактика желудочно-кишечных кровотечений при обострении ишемической болезни сердца. Фарматека. – 2007; 15: 54–60.

Впервые опубликовано в журнале «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», №16 (6), 2017 г., стр. 65–69.

## Экстренные и неотложные состояния, обусловленные артериальной гипертонией (гипертонические кризы)



**Г.А. Джунусбекова, М.К. Тундыбаева**  
Казахский медицинский университет непрерывного образования, кафедра кардиологии, г. Алматы

**Артериальная гипертония (АГ), являясь крупнейшей в мире неинфекционной пандемией, представляет собой одну из серьезнейших проблем современного здравоохранения. Прогрессирование данного заболевания значительно увеличивает риск развития таких тяжелых осложнений, как инфаркт миокарда, мозговой инсульт, сердечная и почечная недостаточности, а высокие показатели смертности определяют значимость проблемы для общества.**

В Казахстане по данным Европейского общества кардиологов атрибутивный вклад АГ в развитие сердечно-сосудистой смерти составляет 59,3% [1]. Частота встречаемости повышенного АД (140/90 мм рт. ст. и выше) в РК по результатам измерений, проведенных в ходе эпидемиологических исследований НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, составляет 23% (стандартизованный показатель – 17,1%). Среди мужчин распространенность повышенного АД составляет 27%, среди женщин 21,7%. С возрастом распространенность АГ нарастает до 45,3% у лиц старше 60 лет [2].

Ежегодно в Казахстане выявляется более 1200 больных на 100 тыс. населения с впервые установленным диагнозом АГ. При этом регулярное лечение АГ в РК по данным Roberts B. и соавт. отмечается у 73% больных [3].

Большинство больных обращается к медицинским работникам только при развитии гипертонических кризов. Современное понятие о гипертонических кризах определяет их как экстренные и неотложные состояния, обусловленные АГ.

В настоящей статье представле-

ны современные взгляды на данную актуальную проблему с позиции последних рекомендаций Европейского общества кардиологов/Европейского общества по артериальной гипертонии 2018 г. (ЕОК/ЕОАГ) [4] и Совета экспертов по АГ Европейского общества кардиологов 2019 г. [5].

**Экстренные состояния, обусловленные АГ**, представляют собой ситуации, при которых тяжелая АГ (3-й степени) ассоциируется с острым поражением органов, что нередко является жизнеугрожающим и требует немедленных квалифицированных действий, направленных на снижение АД, обычно с помощью внутривенной терапии [4].

При определении тяжести острого поражения органов, опосредованных экстренными состояниями при АГ, скорость и степень повышения АД могут быть так же важны, как и абсолютный уровень АД [4].

Типичными проявлениями гипертонических кризов являются:

- Пациенты со злокачественной АГ, у которых выявляется тяжелая АГ (обычно 3-й степени), ассоциированная с изменениями на глазном дне (кровоизлияния и/или отек

соска зрительного нерва), микроангиопатиями и синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), а также может проявляться энцефалопатией (примерно в 15% случаев) [4], а также острой СН и внезапным ухудшением функции почек. В основе этого состояния лежит фибриноидный некроз мелких артерий почек, сетчатки глаза и головного мозга. Термин «злокачественная» отражает крайне неблагоприятный прогноз этого состояния при отсутствии лечения.

- Пациенты с тяжелой АГ, ассоциированной с другими клиническими состояниями, которым потребуются проведение неотложных мероприятий, направленных на снижение АД, например, при диссекции аорты, острой ишемии миокарда или острой СН.
- Пациенты с внезапным повышением АД на фоне феохромоцитомы, ассоциирующимся с поражением органов.
- Беременные женщины с тяжелой АГ или преэклампсией.



Таблица 1. Алгоритм выбора терапии при неосложненной АГ согласно рекомендациям, ЕОК/ЕОАГ 2018 [1]

	Классы препаратов	Примечания
1 степень (начальная терапия) – двойная комбинация	иАПФ или АРА II + БКК или диуретик	Монотерапию можно рассмотреть при АГ 1 степени низкого риска, у очень пожилых ( $\geq 80$ лет), хрупких больных
2 степень – тройная комбинация	иАПФ или АРА II + БКК + диуретик	
3 степень – тройная комбинация + спиронолактон или другие препараты	Резистентная АГ: добавить спиронолактон 25–50 мг/сут. или другие диуретики, $\alpha$ -АБ или $\beta$ -АБ	При необходимости возможно направление в специализированный центр для дальнейшего обследования
$\beta$ -АБ могут быть целесообразны на любом этапе лечения при наличии специфических показаний к их назначению, например, СН, стенокардия, перенесенный ИМ, ФП, или молодые женщины, планирующие беременность или беременные		

**Примечание:** этот алгоритм подходит для большинства пациентов с поражением, обусловленным АГ, цереброваскулярной болезнью, диабетом или заболеваниями периферических артерий.

**Клинические проявления** гипертонических кризов будут зависеть от поражения конкретных органов и могут включать головные боли, нарушения зрения, боль в грудной клетке, одышку, головокружения и другие неврологические симптомы. У больных с гипертонической энцефалопатией сомноленция, летаргия, тонико-клонические судороги и кортикальная слепота могут предшествовать потере сознания, однако фокальные неврологические симптомы возникают редко, и при их появлении необходимо исключить инсульт.

**Острый инсульт**, особенно кровоизлияние в мозг, ассоциированный с выраженным повышением АД, нередко относили к неотложным состояниям, обусловленным АГ, однако в настоящее время рекомендуется более внимательный подход к снижению АД в условиях острой фазы инсульта.

**К неотложным состояниям также относят случаи тяжелой АГ у пациентов, поступивших в отделения интенсивной терапии, не имеющих признаков острого поражения органов, обусловленных АГ [4, 5].**

Хотя этим больным требуется снижение АД, они обычно не нуждаются в госпитализации, а снижение АД возможно с помощью пероральных препаратов в соответствии с алгоритмом, представленным в таблице 1. Однако эти пациенты нуждаются в тщательном амбулаторном наблюдении, чтобы убедиться, что

Таблица 2. Обследование пациентов с неотложными состояниями, обусловленными АГ

Стандартное обследование для всех причин
Фундоскопия является обязательной процедурой
ЭКГ в 12 отведениях
Гемоглобин, тромбоциты, фибриноген
Креатинин, СКФ, электролиты, ЛДГ, гаптоглобин
Отношение альбумин : креатинин в моче, микроскопия мочевого осадка (эритроциты, лейкоциты, цилиндры)
Тест на беременность у пациенток репродуктивного возраста
<b>Специальные тесты, выполняемые по показаниям</b>
Тропонин, МВ-КФК (при подозрении на поражение миокарда, например, при боли в грудной клетке или острой сердечной недостаточности), и NT-proBNP
Рентгенография грудной клетки (при перегрузке объемом)
Эхокардиография (диссекция аорты, сердечная недостаточность, ишемия)
КТ-ангиография грудной и/или брюшной полости при подозрении на острую патологию аорты (диссекция)
КТ или МРТ головного мозга при подозрении на его поражение
Ультразвуковое исследование почек (подозрение на поражение почек или стеноз почечной артерии)
Анализ мочи на содержание наркотических веществ (при подозрении на употребление амфетаминов или кокаина)

**Сокращения:** АГ – артериальная гипертензия, КТ – компьютерная томография, МВ-КФК – МВ-фракция креатинфосфокиназы, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, МРТ – магнитно-резонансная томография, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ЭКГ – электрокардиограмма, NT-proBNP – N-терминальный мозговой натрий-диуретический пептид.

удалось достичь контроля АД.

Острое выраженное повышение АД иногда может быть обусловлено введением симпатомиметических средств, в том числе метамфетамина или кокаина. Такие ситуации могут привести к развитию экстренных состояний с признаками острого поражения органов, обусловленного АГ.

Следует отметить, что у многих пациентов, находящихся в от-

делениях неотложной терапии с болевым синдромом или другими состояниями, может отмечаться острое повышение АД, которое самостоятельно вернется к нормальным значениям при уменьшении боли и не будет требовать специальных мер для его снижения.

Обследование пациентов с неотложными состояниями, обусловленными АГ, приведено в таблице 2.



Рисунок. Стратификация экстренных клинических состояний, связанных с АГ в зависимости от наличия поражения органов

### Терапия экстренных состояний, обусловленных повышением АД, в остром периоде

За исключением неотложного снижения АД у пациентов с инсультами, не проводилось рандомизированных клинических исследований с целью оценки различных терапевтических стратегий при экстренных состояниях, обусловленных АГ.

Основные положения, определяющие тактику:

- Выявить наличие поражения органов-мишеней и определить необходимость проведения мероприятий помимо антигипертензивной терапии, выявить причины, вызвавшие внезапное повышение АД, которые могут повлиять на выбор тактики лечения (например, беременность). Для безопасного снижения АД необходимо соблюдать рекомендованные временные рамки.
- Необходимо определить тип антигипертензивной терапии в каждом случае. При экстренных состояниях наи-

лучшим выбором является использование внутривенных препаратов с коротким периодом полувыведения, что позволяет тщательно контролировать реакцию АД на проводимое лечение, в условиях, обеспечивающих возможность постоянного контроля гемодинамики. Лекарственные препараты, рекомендуемые для различных экстренных ситуаций, приведены в таблицах 3 и 4.

Быстрое неконтролируемое снижение АД не рекомендуется, поскольку может привести к развитию осложнений [4]. Хотя большинству пациентов рекомендуется назначать внутривенную терапию, пероральный прием иАПФ, БРА или ББ иногда оказывается очень эффективным при злокачественной гипертензии, поскольку РАС активируется ишемией почек. Однако следует использовать очень низкие начальные дозы, а лечение должно проводиться в стационаре, поскольку такие пациенты могут быть очень чувствительными к этим препаратам.

### Ведение пациентов при неотложных состояниях, связанных с тяжелой АГ, не имеющих признаков острого поражения органов:

- Нет РКИ, которые бы доказали эффективность той или иной стратегии лечения больных в таких ситуациях, кроме пациентов с ишемическим или геморрагическим инсультом.
- Стратегии лечения основаны на клиническом опыте, наблюдениях и сравнениях исходов, включая временные промежутки для достижения целевого АД и перфузии тканей.
- Пациенты без острого поражения органов-мишеней должны принимать пероральные антигипертензивные препараты или же принимать уже назначенную им ранее терапию.
- Быстрое снижение АД не рекомендовано, так как это может привести к тяжелым





Таблица 3. Экстренные состояния, обусловленные АГ, требующие немедленного снижения АД с помощью внутривенной лекарственной терапии

Клиническая картина	Скорость снижения и целевые значения А	Терапия первой линии	Альтернативные препараты
Злокачественная АГ, сопровождающаяся острой почечной недостаточностью или без нее	Несколько часов. Снижать АДср на 20–25%	Лабеталол* Никардипин*	Нитропруссид* Урапидил
Гипертоническая энцефалопатия	Немедленное снижение АДср на 20–25%	Лабеталол* Никардипин*	Нитропруссид*
Острый коронарный синдром	Немедленное снижение САД до <140 мм рт.ст.	Нитроглицерин лабеталол*	Урапидил
Острый кардиогенный отек легких	Немедленное снижение САД до <140 мм рт.ст.	Нитропруссид* или нитроглицерин (с петлевыми диуретиками)	Урапидил (с петлевыми диуретиками)
Острая диссекция аорты	Немедленное снижение САД до <120 мм рт.ст. и частоты сердечных сокращений до <60 в 1 мин.	Эсмолол* и нитропруссид* или нитроглицерин или никардипин*	Лабеталол* или метопролол
Эклампсия и тяжелая пре-эклампсия/HELLP	Немедленное снижение САД до <160 мм рт.ст. и ДАД до <105 мм рт.ст.	Лабеталол* или никардипин* и сульфат магния	Принять решение о родоразрешении

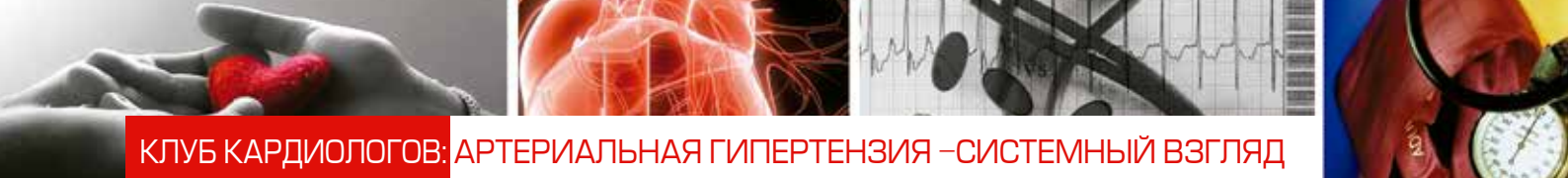
**Сокращения:** АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, HELLP – название пошло от первых букв трех основных характеристик синдрома: гемолиза (Hemolysis), повышения активности ферментов печени (Elevated Liver enzymes) и тромбоцитопении (Low Platelet count).

\* Лекарственные препараты, не зарегистрированные в Казахстане.

Таблица 4. Лекарственные препараты\*, их дозы и особенности назначения при экстренных состояниях, обусловленных АГ

Препарат	Начало действия	Длительность действия	Доза	Противопоказания	Побочные эффекты
Метопролол	1–2 мин.	5–8 ч.	15 мг в/в, обычно 5 мг/в/в, повторно через 5-минутные интервалы	АВ блокада 2-й или 3-й степеней, систолическая СН, астма, брадикардия	Брадикардия
Нитроглицерин	1–5 мин.	3–5 мин.	5–200 мг/мин., 5 мг/мин. увеличивать каждые 5 мин.		Головные боли, рефлекторная тахикардия
Нитропруссид	немедленно	1–2 мин.	0,3–10 мг/кг/мин., увеличивать на 0,5 мг/кг/мин. каждые 5 мин. до достижения целевого АД	Почечная/печеночная недостаточность (относительная)	Цианидная интоксикация
Эналаприлат	5–15 мин.	4–6 ч.	0,62–1,25 мг в/в	Ангионевротический отек в анамнезе	
Урапидил	3–5 мин.	4–6 ч.	12,5–25 мг болюсно. 5–40 мг/ч. в виде длительной инфузии		

\* Приведенные в рекомендациях ЕОК 2018 г. препараты: эсмолол, лабеталол, фенолдапам, клеvidипин, никардипин, клонидин, фентоламин в РК не зарегистрированы.



кардиоваскулярным осложнениям.

- Использование быстродействующего нифедипина не рекомендуется вследствие его эффекта стремительно-го снижения АД.
- Рекомендовано назначение **каптоприла**, лабеталола, ретардных форм нифедипина.
- Рекомендовано наблюдение за пациентом в течение 2-х часов для оценки эффективности и безопасности.

Препаратом первого выбора для лечения неосложненного гипертонического криза является каптоприл (**Каптоприл ШТАДА® в дозах 12,5 мг, 25 мг и 50 мг, компания STADA CIS в Казахстане**).

Это единственный представитель АПФ, рекомендованный не только для плановой терапии АГ, но и для неотложной помощи, поскольку является активным, быстро действующим веществом, а не пролекарством. После приема каптоприл быстро абсорбируется – около 75% от принятой дозы. Биодоступность снижается на 30–55% при приеме пищи, но без существенного влияния на фармакокинетические и фармакодинамические показатели. Максимальная концентрация в плазме крови отмечается через час, однако гипотензивное действие проявляется уже через 15–30 мин. после приема препарата внутрь. Максимальный эффект развивается через 1–2 ч. Снижение АД происходит плавно и незнание этого факта часто приводит к необоснованному повторному приему препарата с развитием гипотонии или к повышенной тревожности, способствующей дальнейшему повышению АД. При этом каптоприл является также препаратом короткого действия, что позволяет лучше титровать гипотензивный эффект. Препарат метаболизируется в печени с образованием двух фармакологически неактивных метаболитов.

Период полувыведения каптоприла составляет около 2–3 ч., и его действие продолжается до 6–8 ч. При приеме каптоприла нет риска нежелательных взаимодействий с плановой гипотензивной терапией и развития избыточной гипотонии. Каптоприл в основном (около 95%) выводится почками, поэтому требуются коррекция дозы и соблюдение кратности введения препарата у больных с ХБП. Период полувыведения при почечной недостаточности колеблется от 3,5 до 32 ч. [5]. Каптоприл следует предпочесть при наличии у пациента ХСН или перенесенного инфаркта миокарда. При сублингвальном приеме эффект наступает значительно быстрее, уже через 5–10 мин.

Механизм действия каптоприла как ингибитора АПФ заключается в предотвращении перехода ангиотензина I в ангиотензин II, блокировании инактивации эндогенных вазодилаторов – простагландина E<sub>2</sub> и брадикинина, повышении активности калликреин-кининовой системы, стимулирования синтеза биологически активных веществ (простагландинов E<sub>2</sub> и I<sub>2</sub>, брадикинина, предсердно-натрийуретического и эндотелиального релаксирующего фактора), которые оказывают сосудорасширяющее и натрийуретическое воздействие, улучшают почечный кровоток. Препарат также снижает выделение из нервных окончаний норадреналина, образование эндотелина-1 и аргинин-вазопрессина, обладающих сосудосуживающими свойствами [5]. Каптоприл снижает общее периферическое сопротивление сосудов, давление в малом круге, пост- и преднагрузку на сердце, сопротивление легочных сосудов, повышает сердечный выброс (при этом частота пульса не меняется). Важным следствием применения каптоприла является не только расширение сосудов, но и нормализация функции эндо-

телиа. Известно, что эндотелиальная дисфункция приводит к ухудшению прогноза АГ.

Доза Каптоприл ШТАДА® подбирается индивидуально в зависимости от состояния пациента и ответной реакции артериального давления. Рекомендуемая начальная доза составляет 12,5 мг 2 раза в сутки. Доза может быть увеличена постепенно с интервалом, по меньшей мере, в 2 недели, до 100–150 мг в сутки, поделенных на две дозы, необходимые для достижения желаемого артериального давления.

Каптоприл может использоваться один или в комбинации с другими антигипертензивными препаратами, особенно с тиазидными диуретиками. Режим дозирования один раз в день может быть достаточным при добавлении сопутствующих антигипертензивных препаратов, таких как тиазидные диуретики. У пациентов с очень активной ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (гиповолемия, реноваскулярная гипертензия, сердечная декомпенсация) предпочтительнее начинать с однократной дозы 6,25 мг или 12,5 мг. Начинать такую терапию предпочтительнее под тщательным медицинским наблюдением. Эти дозировки далее будут приниматься два раза в сутки. Доза может постепенно увеличиваться до 50 мг в сутки в один или два приема и при необходимости до 100 мг в сутки в один или два приема.

### Прогноз и наблюдение

За последние десятилетия выживаемость пациентов с экстренными состояниями, обусловленными АГ, значительно улучшилась, однако эти больные относятся к категории высокого риска, и их необходимо обследовать для исключения вторичной АГ [4]. После выписки из стационара, после того как АД достигает безопасного стабильного уровня на фоне пероральной терапии, реко-



мендуются частые (как минимум, ежемесячные) посещения специализированного учреждения до достижения оптимального целевого уровня АД, а также длительное наблюдение специалистов после этого.

**Ключевые сообщения:**

■ Пациенты с экстренными клиническими ситуациями,

связанными с АГ должны находиться под наблюдением, а также по возможности получать парентеральные антигипертензивные препараты для эффективного снижения АД до целевых цифр в течение определенного промежутка времени;

■ Пациенты с высокими цифрами АД, но без признаков

острого поражения органов-мишеней (головной мозг, сетчатка, сердце, почки, крупные артерии), должны получать пероральные антигипертензивные препараты (Каптоприл ШТАДА\* является препаратом выбора) и должны быть выписаны после непродолжительного периода наблюдения. ■

**Список литературы**

1. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics.html>.
2. Беркинбаев С.Ф., Джунусбекова Г.А., Мусагалиева А.Т. и др. Распространенность факторов риска основных сердечно-сосудистых заболеваний (по данным эпидемиологического исследования в г. Актобе и Актюбинской области). Медицина. – 2017. – №5 (179). – С. 9–16.
3. Roberts B., Stickley A., Balabanova D., et al The persistence of irregular treatment of hypertension in the former Soviet Union. J. Epidemiol Community Health. – 2012. – 66. – P. 1079–1082.
4. Williams B., Mancia G. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, European Heart Journal. – V. 39, Issue 33. – 01 September 2018. – P. 3021–104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
5. Смирнова М.Д. Артериальная гипертония «urgency» против «emergency»: вопросы терминологии, дифференциальной диагностики и лечения. Русский медицинский журнал. – 2019. – №1. – С. 77–82.

# Взаимосвязь курения и уровня маркеров эндотелиальной дисфункции у больных гипертонической болезнью



СЕЧЕНОВСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ  
НАУК О ЖИЗНИ

В.И. Подзолков – д.м.н., профессор, зав. кафедрой,  
А.Е. Брагина – д.м.н., профессор, Н.А. Дружинина – ассистент  
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет  
имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва

**Цель.** Исследование уровней маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД): стабильных метаболитов оксида азота (NO<sub>x</sub>), эндотелина-1 (Э-1), гомоцистеина (Гц), фактора фон Виллебранда (ФфВ) и тканевого активатора плазминогена (тПА) в плазме крови курящих и некурящих больных гипертонической болезнью (ГБ) низкого и умеренного риска, не получающих систематическую антигипертензивную терапию.

**Материал и методы.** Обследованы 124 больных ГБ, 45 мужчин и 79 женщин, средний возраст 51,4±6,5 лет, средняя продолжительность АГ 7,9±7,3 лет. Группу контроля составили 35 здоровых человек (20 мужчин и 15 женщин). Концентрацию NO<sub>x</sub> в плазме определяли методом спектрофотометрии, ФфВ, Гц, Э-1, тПА – иммуноферментным анализом. Результаты исследования обрабатывали, используя программу Statistics 10.0.

**Результаты.** Для оценки взаимосвязи курения и уровня маркеров ЭД больные ГБ и группа контроля были разделены на подгруппы в зависимости от наличия факта курения: курящие (35,5%) и некурящие больные ГБ (64,5%); курящие (38%) и некурящие здоровые пациенты (62%). У курящих больных ГБ при сравнении с группой некурящих отмечались достоверно более высокие средние концентрации NO<sub>x</sub> – 48,2±18,8 мкмоль/л и 40,3±21,2 мкмоль/л, соответственно (p<0,05), Э-1 – 1,2±0,16 и 0,6±0,2 фмоль/л, соответственно (p<0,05), Гц – 25,7±6,04 и 16,2±6,5 мкмоль/л, соответственно (p<0,05), ФфВ – 1,39±0,7 и 1,1±0,6 мг/дл, соответственно (p<0,05) и тПА – 13,05±6,2 и 8,5±6,2 мкмоль/л, соответственно (p<0,05). Была выявлена корреляционная связь в группе больных ГБ между концентрацией NO<sub>x</sub> и курением (r=0,46, p<0,05), и стажем табакокурения (r=0,83, p<0,05). Кроме того, были получены положительные корреляционные связи между уровнем Гц и курением (r=0,4, p<0,05). В группе контроля у курящих пациентов были выявлены достоверно более высокие концентрации Гц – 20,7±5,3 и 17,2±4,7 мкмоль/л, соответственно (p<0,05), ФфВ – 1,3±0,8 и 0,8±0,6 мг/дл, соответственно (p<0,05) и тПА – 11,1±6,5 и 6,6±5,2 мкмоль/л, соответственно (p<0,05). Статистически значимых изменений уровня NO<sub>x</sub> и Э-1 не наблюдалось. **Заключение.** В группе курильщиков у здоровых и больных ГБ уровни Гц, ФфВ и тПА достоверно выше при сопоставлении с группами некурящих. У больных ГБ курильщиков средние концентрации NO<sub>x</sub> и Э-1 выше, чем у некурящих пациентов. Уровни маркеров ЭД взаимосвязаны не только с фактом наличия курения (p<0,05), но и стажем табакокурения (p<0,05).

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, курение, оксид азота, фактор фон Виллебранда, гомоцистеин, эндотелиальная дисфункция.

V.I. Podzolkov, A.E. Bragina, N.A. Druzhinina

First Sechenov Moscow State Medical University of the Ministry of Health (the Sechenov University), Moscow

## Relation of smoking and endothelial dysfunction markers in systemic hypertension

**Aim.** Assessment of the markers levels of endothelial dysfunction (ED): stable metabolites of nitric oxide (NO<sub>x</sub>), endothelin-1 (E1), homocysteine (HC), von Willebrand factor (vWF) and tissue plasminogen activator (tPA) in blood plasma of smoker and non-smoker patients with arterial hypertension (AH) of low and moderate risk, not taking antihypertension therapy regularly.

**Material and methods.** Totally, 124 AH patients included, 45 males and 79 females, mean age 51,4±6,5 y.o., mean AH duration 7,9±7,3 y. Controls included 35 healthy volunteers (20 males, 15 females). Concentration of NO<sub>x</sub> in plasma was measured with



spectrophotometry, and of vWF, HC, E1 and tPA – with immune enzyme assay.

**Results.** To evaluate the relation of smoking and ED markers levels, AH patients and controls were selected to subgroups according to smoking status: smoker (35,5%) and non-smoker (64,5%) AH patients; smoker (38%) and non-smoker (62%) controls. In smoker AH patients comparing to non-smoking there were significantly higher concentrations of  $\text{NO}_x$  –  $48,2 \pm 18,8$   $\mu\text{M/L}$  and  $40,3 \pm 21,2$   $\mu\text{M/L}$ , respectively ( $p < 0,05$ ), E1 –  $1,2 \pm 0,16$  and  $0,6 \pm 0,2$   $\text{fM/L}$ , resp. ( $p < 0,05$ ), HC –  $25,7 \pm 6,04$  and  $16,2 \pm 6,5$   $\text{mM/L}$ , resp. ( $p < 0,05$ ), vWF –  $1,39 \pm 0,7$  and  $1,1 \pm 0,6$   $\text{mg/dL}$ , resp. ( $p < 0,05$ ) and tPA –  $13,05 \pm 6,2$  and  $8,5 \pm 6,2$   $\text{mM/L}$ , resp. ( $p < 0,05$ ). There was correlation in the AH group, of  $\text{NO}_x$  concentration and smoking ( $r = 0,46$ ,  $p < 0,05$ ), and tobacco smoking duration ( $r = 0,83$ ,  $p < 0,05$ ). Also, there were positive correlations of HC and smoking ( $r = 0,4$ ,  $p < 0,05$ ). In control group smokers had higher HC –  $20,7 \pm 5,3$  and  $17,2 \pm 4,7$   $\text{mM/L}$ , resp. ( $p < 0,05$ ), vWF –  $1,3 \pm 0,8$  and  $0,8 \pm 0,6$   $\text{mg/dL}$ , resp. ( $p < 0,05$ ) and tPA –  $11,1 \pm 6,5$  and  $6,6 \pm 5,2$   $\text{mM/L}$ , resp. ( $p < 0,05$ ). There were no significant changes in  $\text{NO}_x$  and E1.

**Conclusion.** In smokers of both AH and control groups the levels of HC, vWF and tPA were significantly higher in comparison with non-smokers. In smoker AH patients the mean concentrations of  $\text{NO}_x$  and E1 are higher than in non-smoker patients. Levels of ED are related with not only the fact of smoking itself ( $p < 0,05$ ), but smoking duration ( $p < 0,05$ ).

**Keywords:** arterial hypertension, smoking, nitric oxide, von Willebrand factor, homocysteine, endothelial dysfunction.

$\text{NO}_x$  – стабильные метаболиты оксида азота, АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, АОС – антиокислительная система, ГБ – гипертоническая болезнь, Гц – гомоцистеин, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, тПА – тканевой активатор пламиногена, ФР – факторы риска, ФФВ – фактор фон Виллебранда, Э-1 – эндотелин-1, ЭД – эндотелиальная дисфункция, ЭД – эндотелиальная дисфункция, ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация, NO – оксид азота, NOS – NO-синтаза.

## Введение

Многие годы табакокурение занимает лидирующие позиции среди факторов риска (ФР) развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений, определяя тем самым сердечно-сосудистую смертность и инвалидизацию во всем мире [1]. Курение, как общепризнанный ФР, является компонентом SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) и многих других интегральных шкал для расчета неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [2].

Патологические эффекты табакокурения в отношении развития ССЗ хорошо изучены и описаны в литературе [1, 3]. В исследованиях на животных доказано негативное влияние как активного, так и пассивного курения на состояние сосудистого эндотелия и эндотелийзависимую вазодилатацию (ЭЗВД) [3]. Высокая активность свободно-радикальных агентов, ненасыщенных альдегидов, содержащихся в табачном дыме, стимулируют реакции окислительного стресса, одновременно снижая активность анти-

окислительной системы (АОС) за счет угнетения экспрессии внеклеточной супероксиддисмутазы – одного из ключевых ферментов АОС. Различные компоненты табачного дыма посредством окислительного стресса и перекисного окисления липидов способствуют повреждению мембран, цитозольных белков и ядерных нуклеиновых кислот, что приводит к повреждению в т.ч. сосудистого эндотелия, развитию эндотелиальной дисфункции (ЭД) и изменению уровней биологически активных молекул, синтезируемых эндотелиоцитами: оксида азота (NO), эндотелина-1 (Э-1) и многих др. [3, 4].

Тем не менее, далеко не у всех курильщиков развивается артериальная гипертензия (АГ). Этот факт объясняется не только многофакторностью патогенеза АГ, но и различной напряженностью защитных АОС, функционирующих на уровне сосудистого эндотелия [1].

Таким образом, актуальной задачей представляется изучение влияния табакокурения на функциональное состояние эндотелия сосудов у курящих больных АГ в сравнении со здоровыми курильщиками.

Целью представленного исследования было изучение уровней маркеров ЭД: стабильных метаболитов оксида азота ( $\text{NO}_x$ ), Э-1, гомоцистеина (Гц), фактора фон Виллебранда (ФФВ) и тканевого активатора пламиногена (тПА) в плазме крови курящих и некурящих больных гипертонической болезнью (ГБ) низкого и умеренного

риска, не получающих систематическую антигипертензивную терапию.

## Материал и методы

В настоящее исследование были включены 124 человека: 45 мужчин и 79 женщин, с ГБ I–II стадий; средний возраст  $51,4 \pm 6,5$  лет; средняя продолжительность АГ  $7,9 \pm 7,3$  лет. Группу контроля составили 35 человек без АГ и других ССЗ (20 мужчин и 15 женщин) (табл. 1).

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией о правах человека. Все больные подписали добровольное информированное согласие. Критериями включения в основную группу были: наличие ГБ I–II стадий без предшествующей систематической антигипертензивной терапии, возраст 35–65 лет.

Критериями исключения из исследования были: наличие симптоматической АГ, систематическая антигипертензивная терапия, клинические проявления атеросклероза, в т.ч. ишемическая болезнь сердца, цереброваскулярная болезнь, клинико-лабораторные проявления хронических заболеваний печени, снижение уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 60$   $\text{мл/мин.}$ , протеинурия  $\geq 300$   $\text{мг/сут.}$ , сахарный диабет I и II типов, воспалительные заболевания любой локализации, прием лекарственных препаратов, влияющих на уровень стабильных метаболитов NO – суммарно нитритов и нитратов ( $\text{NO}_x$ ).

Степень АГ и ожирения определялись в соответствии с рекомен-

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных групп

	Основная группа (n=124)	Группа контроля (n=35)	p
Возраст, лет	51,4±6,5	47,2±7,8	>0,05
Пол (муж./жен., %)	36/64	40/60	>0,05
Длительность АГ, лет	7,9±7,3	–	–
Систолическое АД, мм рт.ст.	160,3±24,4	125,2±7,8	<0,05
Диастолическое АД, мм рт.ст.	100,5±7,5	70,6±10,9	<0,05
Степень АГ 1/2/3, %	25/43/32	–	–
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,9±6,2	24,1±3,2	<0,05
Избыточная масса тела (ИМТ=25 кг/м <sup>2</sup> –29,9 кг/м <sup>2</sup> )	30	33	>0,05
Ожирение, %	54	–	–
Степень ожирения I/II/III ст., %	70/18/12	–	–
Курение, %	35,5	38	>0,05
Стаж табакокурения, лет	9,2±6,4	8,3±5,9	>0,05
Индекс курильщика, пачка/лет	5,06±4,6	4,3±3,8	>0,05

**Примечание:** ИМТ – индекс массы тела.

дациями Европейского общества кардиологов (ESC), 2013 [5].

Для оценки уровня ФФВ, Гц, Э-1 и тПА в сыворотке крови использовался иммуноферментный анализ на анализаторе АИФР-01 «Униплан», на аппарате American Diagnostica, США, кроме того в плазме крови определялось содержание стабильных метаболитов NO-ионов NO<sub>2</sub> и NO<sub>3</sub> аналитическим методом с помощью индикаторного набора реагентов и спектрофотометра DU-50 (Васман, США), при длине волны 520 нм. За 3 дня до исследования пациентам назначали диету с исключением продуктов, содержащих большое количество экзогенных нитратов (овощи, продукты, содержащие консерванты, копченые, колбасные мясные изделия).

При статистической обработке полученных результатов использовались стандартные статистические методы и пакет программ Statistica 10.0. Результаты описаны с указанием средней M±стандартное отклонение (σ). Для сравнения количественных критериев использовался критерий Стьюдента и тест Манна-Уитни, для качественных параметров – χ<sup>2</sup>. Для изучения корреляции использовался непараметрический метод Спирмена R. Статистически значимыми считали

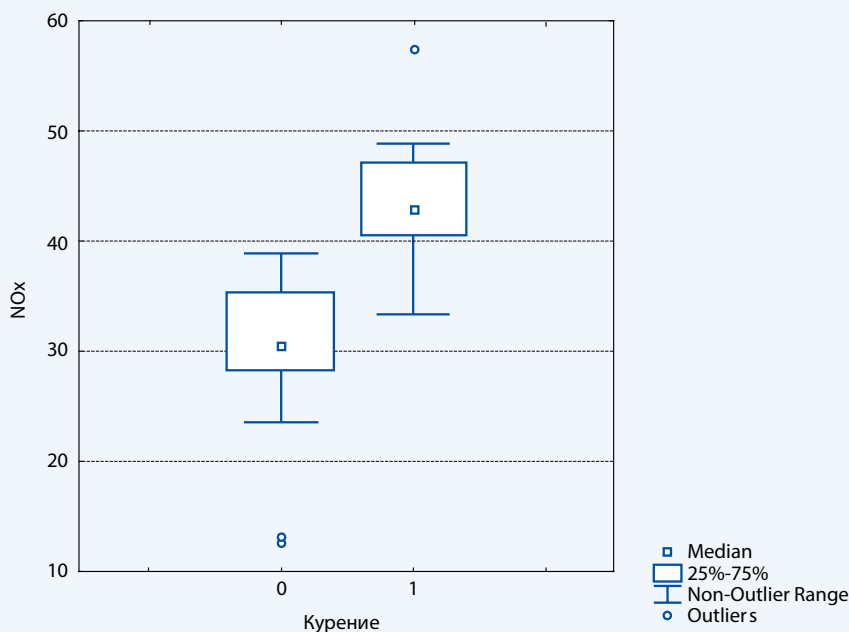


Рисунок 1. Средние уровни NO<sub>x</sub> у курящих и некурящих больных ГБ

результат при вероятности ошибки p<0,05.

### Результаты

Клиническая характеристика обследованных групп представлена в таблице 1. Больные ГБ и контрольной группы не различались по возрасту и гендерному составу. Среди больных ГБ преобладали лица с ожирением. Частота курения, ожирения, нарушений обмена липидов в обследованной выборке

совпадала с показателями в популяции [1]. Средний уровень АД у больных ГБ соответствовал 2 степени АГ и составлял 160,3±24,4 и 100,5±7,5 мм рт.ст. (табл. 1). В основной группе больных ГБ курили 35,5% пациентов, в группе контроля 38% обследованных (p>0,05) (табл. 1). Больные ГБ и здоровые пациенты статистически значимо не различались по стажу табакокурения и индексу курильщика (p>0,05, табл. 1).



Уровень исследованных маркеров ЭД ( $NO_x$ , Э-1, Гц, ФФВ и тПА) у курящих и некурящих здоровых пациентов и больных ГБ представлен в таблице 2.

У курящих больных ГБ при сравнении с некурящими больными ГБ отмечалась достоверно более высокая средняя концентрация  $NO_x$  ( $p < 0,05$ ) (табл. 2, рис. 1).

Была выявлена достоверная корреляционная связь в группе больных ГБ между концентрацией  $NO_x$  и фактом курения ( $r = 0,46$ ,  $p < 0,05$ ), стажем табакокурения ( $r = 0,83$ ,  $p < 0,05$ ) (рис. 2).

Уровни других исследуемых маркеров ЭД – Э-1, Гц (рис. 3), ФФВ и уровня тПА также были достоверно выше у курящих больных ГБ при сравнении с некурящими пациентами (табл. 2).

Были получены положительные корреляционные связи между средней концентрацией Гц и курением ( $r = 0,4$ ,  $p < 0,05$ ), стажем табакокурения ( $r = 0,87$ ,  $p < 0,05$ ) (рис. 4), и индексом курильщика ( $r = 0,48$ ,  $p < 0,05$ ), а также между уровнем ФФВ и стажем табакокурения ( $r = 0,59$ ,  $p < 0,05$ ) (рис. 5) и уровнем риска SCORE в группе курящих больных ГБ ( $r = 0,43$ ,  $p < 0,05$ ) одним из компонентов которого является курение.

В группе контроля были выявлены достоверно более высокие концентрации Гц ( $p < 0,05$ ), ФФВ ( $p < 0,05$ ) и уровня тПА ( $p < 0,05$ ). Статистически значимых различий уровня  $NO_x$  и Э-1 у курящих и некурящих здоровых лиц не наблюдалось (табл. 2).

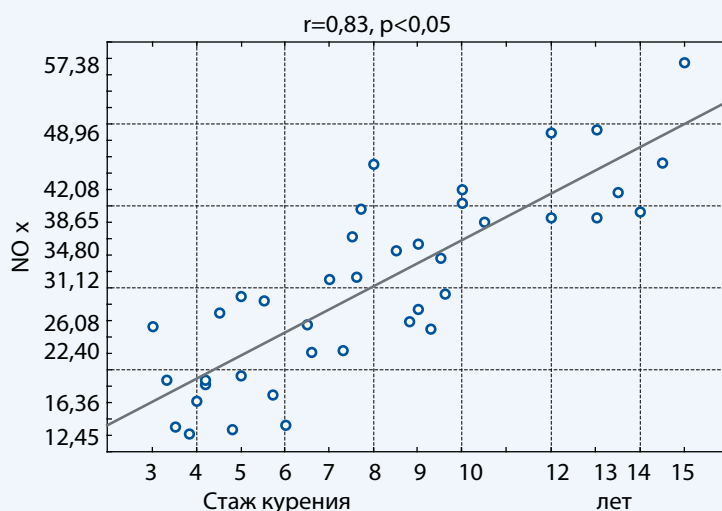


Рисунок 2. Корреляционные связи уровня  $NO_x$  со стажем табакокурения у курящих больных ГБ

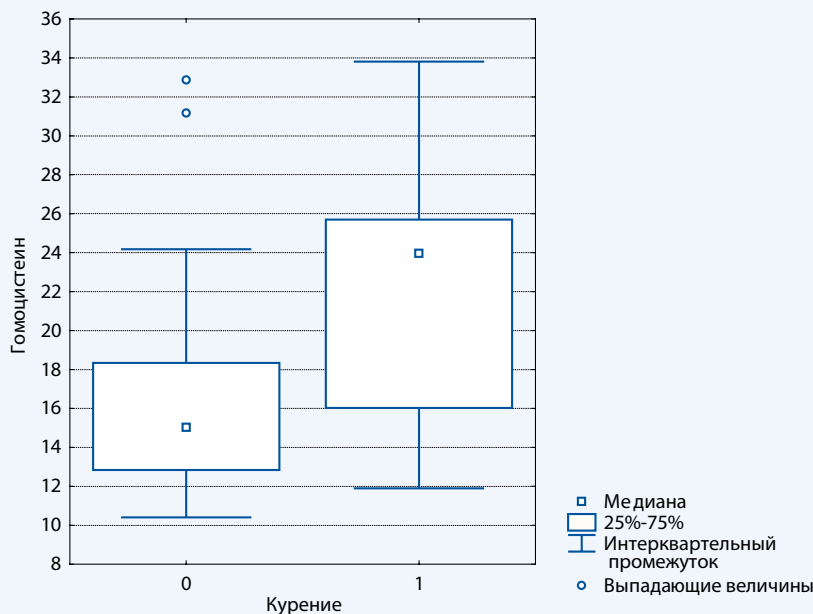
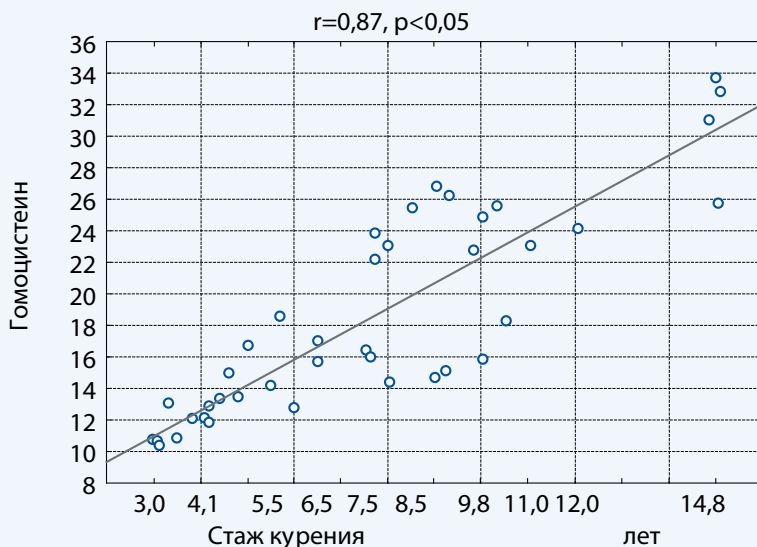


Рисунок 3. Средние концентрации Гц у курящих и некурящих больных ГБ

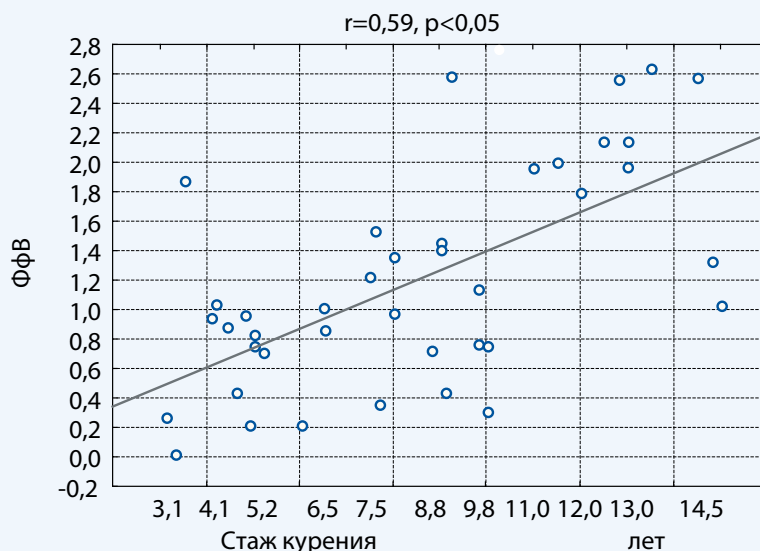
Таблица 2. Концентрации  $NO_x$ , Э-1, Гц, ФФВ и тПА в основной и контрольной группах

	Больные ГБ (n=124)		Контроль (n=35)	
	Курящие (n=44)	Некурящие (n=80)	Курящие (n=13)	Некурящие (n=22)
$NO_x$ , мкмоль/л	48,2±18,8*	40,3±21,2* <sup>§</sup>	27,1±10,8	29,6±8,4
Э-1, фмоль/л	1,2±0,16*	0,6±0,2 <sup>§</sup>	0,65±0,43	0,61±0,39
Гц, мкмоль/л	25,7±6,04*	16,2±6,5 <sup>§</sup>	20,7±5,3	17,2±4,7 <sup>§</sup>
ФФВ, мг/дл	1,39±0,7*	1,1±0,6 <sup>§</sup>	1,3±0,8	0,8±0,6 <sup>§</sup>
тПА, мкмоль/л	13,05±6,2*	8,5±6,2 <sup>§</sup>	11,1±6,5	6,6±5,2 <sup>§</sup>

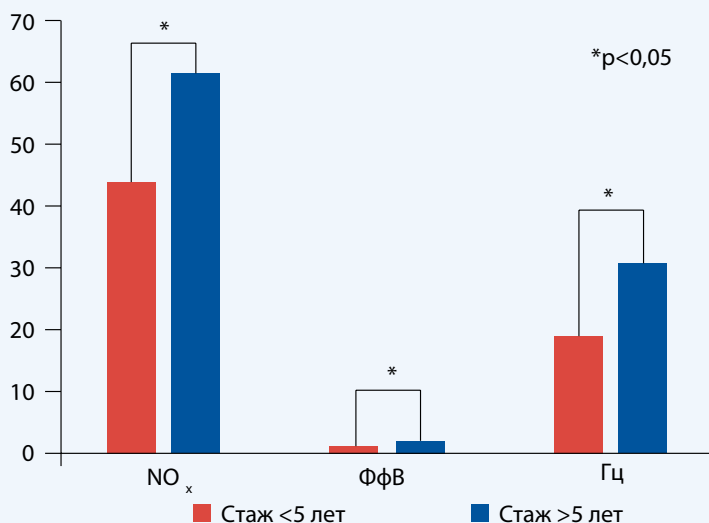
Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой, <sup>§</sup> –  $p < 0,05$  при сравнении 1 со 2 и 3 с 4 группами (курящих с некурящими).



**Рисунок 4.** Корреляционная связь концентрации Гц со стажем табакокурения у курящих больных ГБ



**Рисунок 5.** Корреляционная связь концентрации ФФВ со стажем табакокурения у больных ГБ



**Рисунок 6.** Средние концентрации NO<sub>x</sub>, ФФВ и Гц у больных ГБ с различным стажем табакокурения

Учитывая выявленные корреляционные связи уровней ряда маркеров ЭД (NO<sub>x</sub>, Гц и ФФВ) со стажем табакокурения, выделены подгруппы больных ГБ со стажем табакокурения до 5 лет (34%) и от ≥5 лет (66%). В группе пациентов с небольшим стажем табакокурения (<5 лет) были обнаружены достоверно более низкие концентрации NO<sub>x</sub> – 43,8±13,6 и 61,4±11,2 мкмоль/л, соответственно (p<0,05), Гц – 19,1±5,7 и 30,9±4,1 мкмоль/л, соответственно (p<0,05) и ФФВ – 1,19±0,4 и 2,05±0,3 мг/дл, соответственно (p<0,05) при сравнении с курящими >5 лет больными ГБ (рис. 6). Статистически значимые различия уровней Э-1 и тПА отсутствовали.

### Обсуждение

Полученные в представленном исследовании результаты свидетельствуют о более высоких уровнях маркеров ЭД на фоне курения, имеют подтверждение в литературе [6–12]. В частности, в исследовании [6] выявлено увеличение уровня эндотелиальных клеток-предшественниц в крови как активных, так и пассивных курильщиков, что косвенно согласуется с полученными в настоящем исследовании результатами более высоких уровней NO<sub>x</sub> у курящих пациентов, и позволяет предполагать наличие нарастания окислительных процессов на этапах формирования ЭД у больных ГБ под воздействием курения. Необходимо учитывать и то, что компоненты табачного дыма непосредственно активируют реакции окислительного и нитрозативного стрессов [7], системного воспаления, с одной стороны повреждая сосудистый эндотелий и снижая биодоступность NO [8], а с другой, активируя экспрессию индуцибельной NO-синтазы. Это приводит к стимуляции выработки мегаконцентраций NO, что также может вносить определенный вклад в формирование повышенного уровня NO<sub>x</sub> у курильщиков с ГБ [3, 6].

Полученные в исследовании данные о более высоких средних концентрациях Э-1 [7], Гц [9, 10], ФФВ [11, 12] и тПА [11, 12] у курящих больных ГБ также не противоречат результатам других исследователей и отражают формирование ЭД с возможным прог-





рессированием поражения микроциркуляторного русла не только у больных ГБ, но и «здоровых» курильщиков.

В работе [10] изучалась роль гипергомоцистеинемии у пациентов с различными модифицируемыми ФР как одного из важных патогенетических компонентов развития не только АГ, но и ее церебральных, коронарных, почечных и сосудистых осложнений. По мнению автора, нарушение синтеза NO и, в первую очередь, снижение экспрессии конститутивных форм NO-синтаз: эндотелиальной и нейрональной, последняя из которых играет важную роль не только в формировании нарушений кровоснабжения головного мозга, но и развитии деменции и болезни Альцгеймера.

Изменение уровней таких маркеров ЭД, как ФФВ и тПА описано во многих исследованиях у курящих пациентов с различными ССЗ [11, 12]. Полученные более высокие средние концентрации этих маркеров ЭД отражают напряженность у больных ГБ обеих про- и антикоагулянтных систем на фоне курения [11, 12]. Прогностическая значимость увеличения концентрации ФФВ в отношении риска смерти и

развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов хорошо известна, по некоторым данным ФФВ является независимым предиктором поражения органов-мишеней у больных ГБ [13].

Как в отечественной, так и в зарубежной литературе практически отсутствуют исследования взаимосвязи стажа табакокурения, индекса курильщика с уровнями маркеров ЭД. В большинстве работ проводится оценка концентраций маркеров в зависимости от самого факта наличия курения или возраста пациентов [11, 12]. Полученные данные о более высоких средних концентрациях некоторых маркеров ЭД (NO<sub>x</sub>, Гц и ФФВ) у больных ГБ с большим стажем табакокурения отражает усугубление дисфункции сосудистого эндотелия и прогрессирование субклинического поражения сосудистой стенки [14] и может быть связано как с естественными этапами старения [15], так и с нарастающей активацией окислительного и нитрозативного стресса, сопровождающейся истощением АОС [4].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о необ-

ходимости дальнейшего исследования и возможности использования в клинической практике таких маркеров ЭД, как стабильные метаболиты NO, Гц и ФФВ у длительно курящих больных ГБ с целью создания групп повышенного риска ССЗ и их осложнений.

### Заключение

- Уровни Гц, ФФВ и тПА достоверно выше у курильщиков как у здоровых, так и больных ГБ при сопоставлении с группами некурящих.
- У больных ГБ курильщиков средние концентрации NO<sub>x</sub> и Э-1 выше, чем у некурящих пациентов.
- Уровни маркеров ЭД взаимосвязаны не только с фактом курения (p<0,05), но и стажем табакокурения (p<0,05).
- При стаже табакокурения >5 лет обнаружены наиболее высокие средние концентрации NO<sub>x</sub>, Гц и ФФВ у больных ГБ.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье. ■

### Список литературы

1. Podzolkov V.I. Arterial hypertension. – Moscow, MIA, 2016. – 426 p. (In Russ.) Подзолков В.И. Артериальная гипертензия. – Москва, МИА, 2016. – 426 с. ISBN: 978-5-9986-0264-1.
2. Whelton P.K., Robert M.C., Wilbert S.A. et al. High Blood Pressure Clinical Practice Guideline 2017 by the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association, Inc. Hypertension is available at <http://hyper.ahajournals.org> Hypertension. 2017; 00:e000-e000. 978-5-9986-0264-1. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.745.
3. Guo X., Oldham M., Kleinman M. et al. Effect of cigarette smoking on nitric oxide, structural, and mechanical properties of mouse arteries. Am J. Physiol Heart Circ Physiol. – 2006; 219: 2354–61. doi: 10.1152/ajpheart.00376.2006.
4. Podzolkov V.I., Bragina A.E., Murashko N.A. The level of stable metabolites of nitric oxide in patients with essential hypertension with obesity and hyperleptinemia. Kardiologiya. – 2016; 7 (56): 14–9. (In Russ.) Подзолков В.И., Брагина А.Е., Мурашко Н.А. Уровень стабильных метаболитов оксида азота у больных эссенциальной гипертонией с ожирением и гиперлептеинемией. Кардиология. – 2016; 7 (56): 14–9. doi: 10.18565/cardio.2016.7.14-9.
5. Guidelines Committee ESH-ESC. 2013 ESH-ESC guidelines for the management of arterial hypertension. J. Hypertension. – 2013; 31: 1281–357. doi: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.
6. Fariborz M. The Effects of Smoking on Levels of Endothelial Progenitor Cells and Microparticles in the Blood of Healthy Volunteers. PLoS One. – 2014; 9: 1–7. doi: 10.1371/journal.pone.0090314.
7. Lee R., Margaritis M., Channon K.M. et al. Evaluating oxidative stress in human cardiovascular disease: methodological aspects and considerations. Current Medicinal Chemistry. – 2012; 19: 2504–20. doi: 10.2174/092986712800493057.
8. Rahman M.M., Laher I. Structural and functional alteration of blood vessels caused by cigarette smoking: an overview of molecular mechanisms. Current Vascular Pharmacology. – 2007; 5 (4): 276–92. doi: 10.2174/157016107782023406.
9. Cao C., Hu J., Dong Y. et al. Gender differences in the risk factors for endothelial dysfunction in Chinese hypertensive patients: homocysteine is an independent risk factor in females. PLoS One. – 2015; 18; 10 (2): e0118686. doi: 10.1371/journal.pone.0118686.
10. Toda N., Okamura T. Hyperhomocysteinemia impairs regional blood flow: involvements of endothelial and neuronal nitric oxide. Pflugers Arch. – 2016; 468 (9): 1517–25. doi: 10.1007/s00424-016-1849-y.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», №17 (5), 2018 г., стр. 11–16.

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-64-74>

# Эффективность и переносимость Арифамы у пациентов с артериальной гипертензией старше 55 лет: основные результаты наблюдательной программы АРБАЛЕТ



Ж.Д. Кобалава – д.м.н., профессор, зав. кафедрой,  
В.В. Толкачева – д.м.н., Н.Х. Багманова – к.м.н., Э.Р. Хасанова – к.м.н.,  
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский университет дружбы народов (РУДН), г. Москва

**Цель.** В проспективной наблюдательной программе АРБАЛЕТ проводилась оценка в условиях реальной клинической практики эффективности и безопасности терапии с использованием фиксированной комбинации амлодипин/индапамид (Арифам) у амбулаторных больных с артериальной гипертензией (АГ) старше 55 лет.

**Материал и методы.** В наблюдение было включено 2217 пациентов – 692 (31%) мужчин и 1521 (69%) женщина. Оценивали изменение в ходе 3-месячной терапии систолического и диастолического артериального давления (АД), частоту достижения целевых уровней АД (<140/90 мм рт.ст.), частоту положительного ответа на лечение при клиническом измерении АД и амбулаторном измерении АД и проводили оценку эффективности терапии врачом и пациентом.

**Результаты.** Применение фиксированной комбинации Арифам позволило достичь целевого АД к 3-му месяцу лечения у 89,81% пациентов, достичь положительного ответа через 2 нед. у 73,77% больных, через 1 мес. – у 94,88% больных. По данным домашнего самоконтроля, целевого уровня АД (<135/85 мм рт.ст.) удалось достичь у 79,47% пациентов. Количество пациентов с пульсовым АД <60 мм рт.ст. увеличилось через 3 мес. лечения до 81,97%. Преждевременно выбыли 48 (2,17%) пациентов, из-за развития нежелательных явлений – 6 (0,28%) из общего числа включенных в программу.

**Заключение.** Программа АРБАЛЕТ продемонстрировала высокую эффективность, хорошую переносимость и целесообразность использования фиксированной комбинации Арифам у амбулаторных пациентов с АГ старше 55 лет.

**Ключевые слова:** Арифам, комбинированная терапия, артериальная гипертензия.

АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, ВАШ – визуальная аналоговая шкала, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ДАД – диастолическое артериальное давление, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ – индекс массы тела, ИСАГ – изолированная систолическая АГ, ПД – пульсовое давление, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, ССО – сердечно-сосудистые осложнения, ССР – сердечно-сосудистый риск, ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Zh.D. Kobalava, V.V. Tolkacheva, N.Kh. Bagmanova, E.R. Khasanova

The Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

**Efficacy and tolerance of Arifam in patients with arterial hypertension over 55 years old: main results of the observational program ARBALET**

**Aim.** To assess the effectiveness and safety of therapy with fixed combination of amlodipine/indapamide (Arifam) in outpatients with arterial hypertension (AH) over 55 years old.

**Material and methods.** We included 2217 patients in the observation – 692 (31%) men and 1521 (69%) women. Changes in the course of 3-month therapy of systolic and diastolic blood pressure (BP), the frequency of achievement of target BP levels (<140/90 mm Hg), responder rate during the clinical and ambulatory blood pressure measurement were evaluated and.



**Results.** With the use of Arifam fixed combination 89,81% of patients achieved target BP level by the 3rd month of treatment, 73,77% of patients achieved positive response in 2 weeks, 94,88% of patients – after 1 month. According to the self-control data, the target BP level (<135/85 mm Hg) was achieved in 79,47% of patients. The number of patients with pulse BP<60 mm Hg increased after 3 months of treatment to 81,97%. Also 48 (2,17%) patients discontinued participation; 6 (0,28%) patients – due to the development of adverse events.

**Conclusion.** The ARBALET program has demonstrated high efficacy and tolerance of using Arifam fixed combination in outpatients over 55 years old with hypertension.

**Keywords:** *Arifam, combination therapy, arterial hypertension.*

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди лиц старше 60 лет более чем в 2 раза превышает данный показатель в общей популяции, 2/3 лиц старше 65 лет страдают АГ. Мета-анализ, объединивший 1 млн. участников из 61 исследования, продемонстрировал, что смертность как от инсульта, так и от осложнений ишемической болезни сердца (ИБС) удваивается в возрасте 60–69 лет при повышении систолического артериального давления (САД) на каждые 20 мм рт.ст., диастолического артериального давления (ДАД) – на 10 мм рт.ст., начиная с уровня 115/75 мм рт.ст. [1].

По сравнению с лицами молодого возраста среди пожилых АГ более распространена, у них выше частота назначения антигипертензивной терапии при меньшей частоте достижения целевых уровней артериального давления (АД) [2]. В пожилом возрасте преобладающим фенотипом становится изолированная систолическая АГ (ИСАГ), определяемая как повышение САД  $\geq 140$  мм рт.ст. при ДАД менее 90 мм рт.ст. [3, 4]. Рост САД при сохранении уровня ДАД обуславливает увеличение пульсового давления (ПД), которое рассчитывается как разность между САД и ДАД и в норме составляет 30–50 мм рт.ст. Взаимосвязь между повышением ПД, жесткостью артерий и процессами старения неоднократно подтверждена в популяционных эпидемиологических исследованиях [5]. Во Фрамингемском исследовании и в исследовании NHANES (National Health and Nutrition Survey) продемонстрировано, что САД повышается, в то время как ДАД снижается в возрасте старше 60 лет как у лиц с нормальным АД, так и у не леченных пациентов с АГ [6]. У лиц с

оптимальным исходным уровнем АД (110/70 мм рт.ст. в возрасте 32 лет) не отмечено изменений ПД в возрасте от 30 до 49 лет, при этом ПД значительно увеличивалось после 60 лет, что отражает физиологический процесс сосудистого старения. В недавно опубликованном исследовании Health Survey for England подобная тенденция отмечается уже с 55-летнего возраста [7].

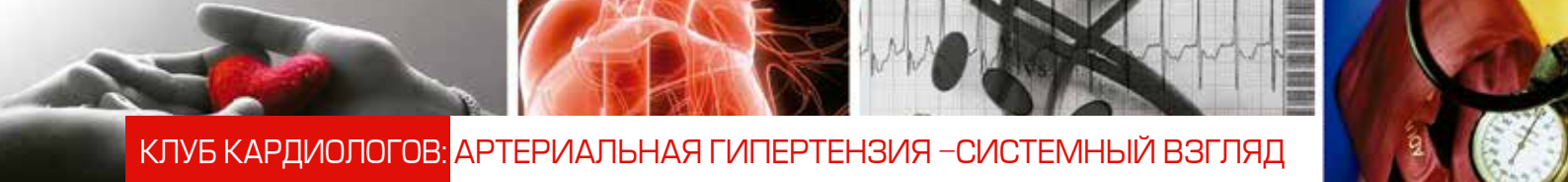
Существует ряд особенностей патофизиологических механизмов развития АГ у пожилых. Во-первых, с возрастом уменьшается количество нефронов, снижается синтез ренина, причем наличие неконтролируемой АГ усугубляет гломерулосклероз [8]. Во-вторых, низкий уровень ренина у пожилых лиц с АГ может отражать существующую тенденцию к задержке натрия с последующей гиперволеемией и подавлением секреции ренина. В-третьих, с возрастом увеличивается солечувствительность – феномен усиления влияния солевой нагрузки на АД (увеличение среднего клинического АД при переходе с низкосолевого на высокосолевого диету более 10%). В условиях отсутствия увеличения экскреции натрия почками в ответ на повышение потребления поваренной соли, значительное содержание натрия в пище способно вызвать объем-зависимую АГ с увеличенным сердечным выбросом. Данные патофизиологические особенности АГ приближают к пониманию различий в ответе на антигипертензивную терапию, наблюдаемых в разных возрастных группах. Преобладание натрий-объем-зависимой низкорениновой формы АГ у пожилых объясняет отчетливую эффективность тиазидных диуретиков и антагонистов кальциевых каналов у этой категории паци-

ентов, поскольку препараты этих классов обладают мощным салуретическим потенциалом [9, 10].

С целью эффективного снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при лечении пожилых с АГ как европейские, так и американские эксперты относят к препаратам первой линии низкие дозы тиазидных диуретиков и длительно действующие антагонисты кальциевых каналов (преимущественно дигидропиридиновые) [11–13]. Подобную стратегию выбрали в качестве оптимальной и российские эксперты в национальных рекомендациях по лечению АГ [14]. Британские кардиологи снизили возрастную планку и рекомендуют тиазидные диуретики и антагонисты кальциевых каналов в качестве приоритетной стартовой терапии при лечении АГ у лиц старше 55 лет [15].

Результаты выполненных ранее многоцентровых исследований, таких как SYST-EUR (Systolic Hypertension on Europe) [16], SHEP (Systolic hypertension in the Elderly Program) [17], STOP-Hypertension 2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2) [18], показали высокую антигипертензивную эффективность диуретиков и антагонистов кальция в лечении пожилых пациентов с АГ, сопровождающуюся доказанным снижением риска ССО. Мета-анализ исследований ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis), VALUE (The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation), FEVER (Felodipine Event Reduction study) и COPE (Combination Therapy on Hypertension to Prevent Cardiovascular Events) (n=30 791) подтвердил, что совместное назначение антагониста кальция и тиазидного диуретика является самой эффективной комбинацией

KZ-AFM-03-2019-Reprint-RU



в отношении уменьшения риска инсульта и инфаркта миокарда, снижая эти показатели на 27% и 17%, соответственно, по сравнению с другими комбинациями, и сравнима с прочими по влиянию на снижение общей смертности [19]. В исследовании NESTOR (NatriliX SR versus Enalapril Study in Hypertension Type 2 diabetics with Microalbuminuria) терапия индапамидом ретард не уступала эналаприлу в эффективности снижения микроальбуминурии у пожилых пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом (СД) 2 типа. Кроме того, в субанализе NESTOR CCB было продемонстрировано, что в группе пациентов, принимавших комбинацию индапамид ретард/амлодипин, через 52 нед. снижение САД было более значимым, чем в группе пациентов, принимавших эналаприл/амлодипин ( $p=0,02$ ). А также в группе индапамида ретард/амлодипина процент пациентов, ответивших на терапию, был выше, чем в группе эналаприла/амлодипина (88% и 75%, соответственно) [20].

Тиазидные диуретики особенно эффективны у солечувствительных пациентов с АГ, а также у пожилых пациентов с ИСАГ. Индапамид ретард может быть эффективным у пациентов с установленной солечувствительностью, которая встречается почти у половины лиц с АГ и ассоциирована с более тяжелыми поражениями органов-мишеней и повышенной смертностью от сердечно-сосудистых причин.

В связи с этим, целью программы АРБАЛЕТ была оценка эффективности и переносимости фиксированной комбинации амлодипина/индапамида (АРИФАМ) у больных старше 55 лет с АГ 1–2 степени, не достигших контроля АД на предшествующей терапии или не принимавших антигипертензивную терапию.

### Материал и методы

Программа АРБАЛЕТ – проспективная наблюдательная программа с участием амбулаторных пациентов  $\geq 55$  лет.

Критерии включения: возраст  $\geq 55$  лет; первичная АГ, диагноз которой подтвержден не менее 3 мес. назад; недостаточная эффективность проводимой ранее АГ терапии – клиническое САД 140–179 мм рт.ст. или клиническое САД 140–179 мм рт.ст. у пациентов АГ 1–2 ст., не получающих антигипертензивную терапию; пульсовое давление  $\geq 60$  мм рт.ст.; решение доктора назначить Арифам согласно инструкции по медицинскому применению; отсутствие противопоказаний к назначению Арифам, указанных в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата; согласие пациента на участие в программе.

Критерии исключения: клиническое АД  $\geq 180/110$  мм рт.ст. на фоне лечения (на визите включения) или  $\geq 200/110$  мм рт.ст. без терапии; резистентная АГ (прием 3 и более антигипертензивных препаратов различных классов, один из которых диуретик, в максимальных дозах); инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, нарушение мозгового кровообращения давностью менее 6 мес.; ХСН III–IV ФК (NYHA); СД 1 типа или декомпенсация СД 2 типа; любые серьезные декомпенсированные сопутствующие заболевания, требующие регулярной медикаментозной терапии; невозможность понять суть программы и следовать рекомендациям; наличие противопоказаний или отмеченной ранее непереносимости к назначению диуретиков и антагонистов кальция (индапамида и амлодипина); участие пациента в других клинических исследованиях в течение 30 дней до начала программы.

Исследуемый препарат Арифам – фиксированная комбинация амлодипина и индапамида. Стандартные дозы исследуемого препарата: 5/1,5 мг и 10/1,5 мг.

Все диагностические процедуры проводили на основании письменного информационного согласия пациентов. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и

принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетами всех участвующих клинических центров.

### Схема исследования

**Описание исследования.** Лечащий врач проводил отбор трех и более последовательно обратившихся к нему пациентов, удовлетворяющих указанным выше критериям и, по его мнению, нуждающихся в коррекции АГ терапии. Арифам назначали в соответствии с инструкцией по применению препарата после подписания пациентом формы информированного согласия. Препарат мог быть назначен не только пациентам с отсутствием контроля АГ на фоне предшествующей терапии, но и тем, у кого врач решал заменить эффективную свободную комбинацию указанных препаратов на фиксированную. Дозу Арифам определял врач, выбирая из 2 возможных вариантов: амлодипин/индапамид 5/1,5 мг, 10/1,5 мг. Период наблюдения после визита включения составил 3 мес., в течение которых пациент трижды посещал врача – через 2 нед., 1 и 3 мес. В ходе визитов проводилось заполнение индивидуальной регистрационной карты (ИРК), измерение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС). Кроме того, на каждом визите анализировался дневник самоконтроля АД, который пациенты заполняли в течение 7 дней до посещения врача. На основании полученных данных принималось решение о возможности продолжения терапии и при необходимости корректировалась доза препарата. В ИРК, помимо значений клинического АД, вносились демографические данные (пол, возраст, рост, вес, окружность талии, имеющиеся факторы сердечно-сосудистого риска (ССР), сопутствующие заболевания и состояния, принимаемая помимо Арифам терапия, а также результаты лабораторных исследований за последние 3 мес. при их наличии (глюкоза, липидный спектр (общий холестерин, триглицериды, липопротеиды высокой плотности,



липопротеиды низкой плотности), уровень мочевой кислоты, аспартаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, креатинин, клиренс креатинина, калий, натрий).

**Измерение клинического АД.** Измерение АД проводилось по методу Короткова в кабинете врача на очередном приеме с фиксацией точного времени приема препарата и времени измерения АД сидя, на правой руке пациента, после 5 мин. отдыха. Проводилось 3 измерения АД и ЧСС с интервалом в 1–2 мин. Среднее значение двух последних измерений считалось значением АД, измеренным на визите. Если различия между двумя последовательными измерениями СА  $\geq 15$  мм рт.ст., проводилось повторное измерение АД.

**Измерение амбулаторного АД.** Всем пациентам было рекомендовано проводить самоконтроль АД за 7 дней до визита к врачу. Утром до приема препарата и вечером после 5-минутного отдыха в положении сидя пациент дважды с интервалом в 1–2 мин. измерял АД и ЧСС и записывал результаты в дневник.

Для клинического АД целевым уровнем считали значения  $<140/<90$  мм рт.ст., для амбулаторного –  $<135/<85$  мм рт.ст.

Кроме этого проводилась самооценка самочувствия пациента по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), оценка эффективности и переносимости терапии по мнению врача и пациента, оценка нежелательных явлений с заполнением при необходимости Формы по фармаконадзору.

**Критерии оценки эффективности терапии.** Основными критериями являются:

- Динамика клинического систолического и диастолического АД в мм рт.ст. в положении сидя;
- Достижение целевых уровней клинического АД у включенных больных: процент пациентов с САД  $<140$  мм рт.ст. и ДАД  $<90$  мм рт.ст.;
- Среднее значение АД, определяемое по формуле  $2/3$  ДАД +  $1/3$  САД;

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в программу АРБАЛЕТ (n=2217)

Параметр	Значение
Мужчины, n (%)	692 (31,21)
Возраст, лет, M $\pm$ SD	61,6 $\pm$ 10
<55 лет, n (%)	39 (1,76)
55–59 лет, n (%)	653 (29,45)
60–69 лет, n (%)	1016 (45,83)
70–79 лет, n (%)	435 (19,62)
80–89 лет, n (%)	63 (2,84)
$\geq 90$ лет, n (%)	3 (0,14)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M $\pm$ SD	29,4 $\pm$ 4,4
<25 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	309 (13,94)
25–29,9 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	1008 (45,47)
>30 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	883 (39,83)
<b>Факторы риска</b>	
Наследственность по ССЗ	655 (29,54)
Курение, n (%)	446 (20,12)
Дислипидемия	1493 (67,34)
Абдоминальное ожирение, n (%)	1148 (51,78)
Глюкоза плазмы натощак не менее 5,6 ммоль/л	532 (24)
НТГ	343 (15,47)
<b>Сопутствующие заболевания и состояния</b>	
ИБС, n (%)	642 (28,96)
Стабильная стенокардия	453 (20,43)
Подтвержденная ГЛЖ	1565 (70,59)
Инфаркт миокарда в анамнезе	114 (5,14)
Реваскуляризация миокарда	87 (3,92)
Инсульт/ТИА в анамнезе	89 (4,01)
Протеинурия/микроальбуминурия	140 (6,31)
Заболевания периферических артерий	220 (9,92)
ХСН 1–2 ФК	904 (40,98)
ХОБЛ/бронхиальная астма	156 (7,04)
СД 2 типа	240 (10,83)
Длительность АГ, лет, M $\pm$ SD	10,2 $\pm$ 7,3

**Сокращения:** АГ – артериальная гипертония, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе, СД – сахарный диабет, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

- Ответ на лечение, определяемый как САД  $<140$  мм рт.ст. и ДАД  $<90$  мм рт.ст., и/или снижение САД на  $\geq 20$  мм рт.ст., и/или снижение ДАД на  $\geq 10$  мм рт.ст.

Вторичными критериями эффективности являются:

- Динамика пульсового АД;
- Оценка самочувствия пациента по визуальной аналоговой шкале (ВАШ);

- Оценка эффективности и переносимости по мнению врача и пациента;
- Домашнее измерение АД:
  - среднее значение САД и ДАД по данным домашнего измерения АД в течение 7 дней, предшествующих визиту,
  - достижение целевого уровня САД (<135 мм рт.ст.) и ДАД (<85 мм рт.ст.) по данным домашнего измерения АД.

**Схема исследования.** В ходе программы было предусмотрено 4 визита пациента к врачу: визит включения и начала терапии, контрольные визиты через 2 нед. и 1 мес., заключительный визит через 3 мес. после визита включения. Оценивали исходно демографические, антропометрические, анамнестические данные, фиксировали результаты клинического и биохимического анализов крови. На всех визитах измеряли АД и ЧСС, оценивали объективный статус пациентов, наличие нежелательных явлений, контролировали заполнение дневников самоконтроля АД.

На заключительном визите повторно анализировали приверженность к терапии, изменения в анализах крови.

**Статистическая обработка результатов** проведена с использованием пакета программ. Все параметры проанализированы с помощью методов описательной статистики. Для каждого параметра указано количество пациентов, среднее значение, стандартная ошибка, минимальное и максимальное значения.

Исходные характеристики анализировались в выборке больных, начавших лечение. Динамика САД и ДАД (и доверительные интервалы) оценивались в выборке пациентов, выполнивших протокол. Для анализа данных в случае их нормального распределения использовался критерий t Стьюдента для парных измерений, а в противном случае – непараметрический критерий Вилкоксона. Рассчитан процент больных, у которых нормализовалось АД, а также процент больных, ответивших на лечение (и 95% доверительные интервалы). Безопасность препарата оценена для каждого пациента при условии получения как минимум одной дозы препарата Арифам.

### Результаты

Программа проводилась в 57 регионах Российской Федерации. В ней приняли участие 730 врачей.

Врачи включили в программу в общей сложности 2217 пациентов – 692 (31%) мужчин и 1521 (69%) женщин. Досрочно выбыли 48 пациентов (2,17% от общего числа включенных в программу). Закончили в соответствии с протоколом 2169 (97,83%) человек, которые были включены в анализ. Средний возраст больных составил  $64,2 \pm 7,4$  лет, из них 957 (43,17%) пациентов были старше 65 лет.

Основные клиничко-демографические характеристики включенных пациентов представлены в таблице 1.

Наиболее частыми факторами риска АГ были дислипидемия и абдоминальное ожирение (ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>), которое констатировано у 883 (39,83%) пациентов. Средний показатель ИМТ составил  $29,4 \pm 4,4$  кг/м<sup>2</sup>. Наиболее частые сопутствующие заболевания – подтвержденная гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), ИБС и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 1–2 функционального класса (ФК).

Средняя продолжительность АГ составила  $10,2 \pm 7,3$  лет. У 49,31% (n=1093) пациентов к началу наблюдения длительность заболевания составила 10 лет и более. На момент

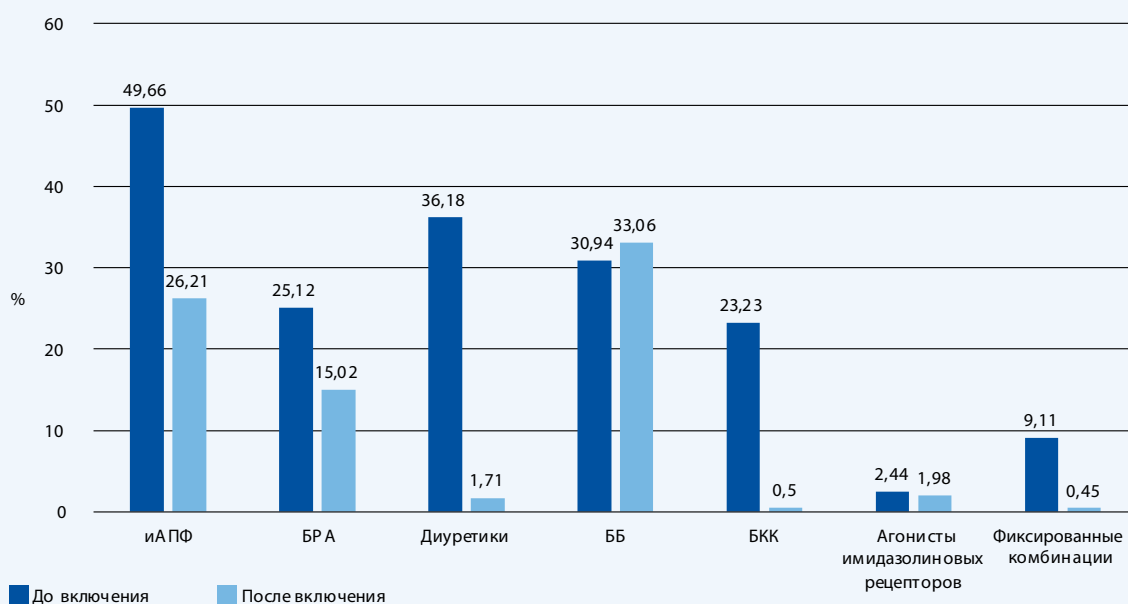
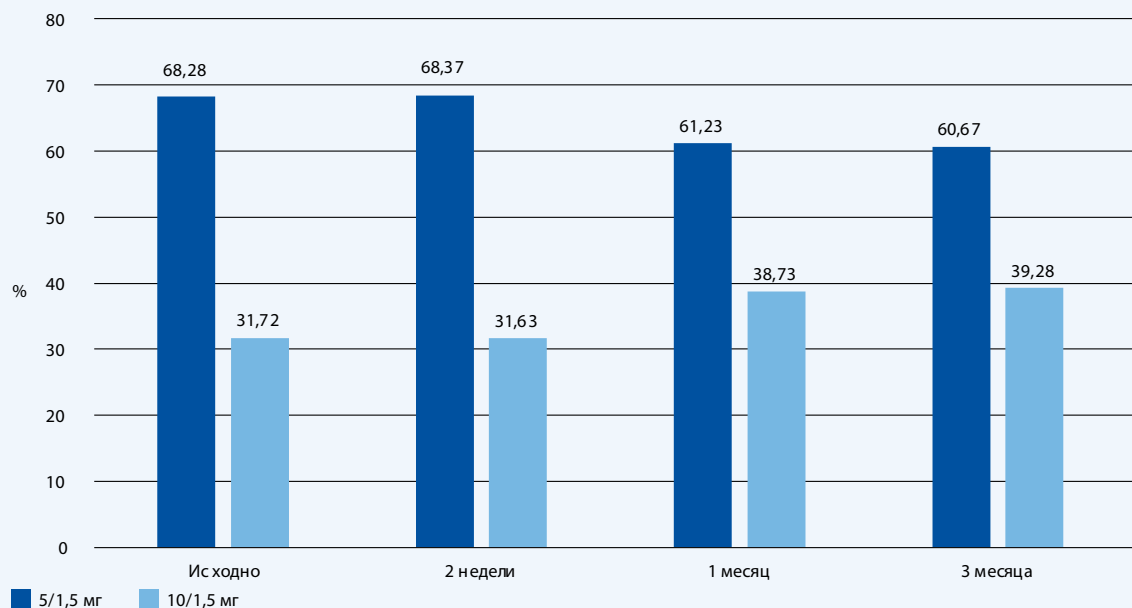


Рисунок 1. Частота приема антигипертензивных препаратов разных классов до и после включения в программу

**Сокращения:** ББ – бета-блокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов, БРА – блокаторы рецепторов к ангиотензину II, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.



**Рисунок 2.** Частота различных доз фиксированной комбинации Арифам исходно, через 2 недели, 1 и 3 месяца наблюдения

**Таблица 2.** Изменение суточной дозы исследуемого препарата в ходе терапии

	2 недели	1 месяц	3 месяца
Доза не менялась	99,72%	91,1%	96,5%
Доза уменьшена	0,18%	0,92%	1,48%
Доза увеличена	0,09%	7,98%	2,03%

включения уровень АД соответствовал 1 степени повышения у 13,17% (n=292) больных, 2 степени – у 85,12% (n=1887), 3 степени – у 0,45% (n=10). На начало наблюдения в среднем по группе включенных пациентов САД составило 161,7±10,4 мм рт.ст., ДАД 90,7±9,6 мм рт.ст., ЧСС 73,8±8,6 мм рт.ст.

### Антигипертензивная терапия до и после включения в программу

Исходно до включения в исследование 67,48% больных получали антигипертензивную терапию. При этом, монотерапию получали 27,7% пациентов, на долю комбинированной терапии пришлось 57,24% случаев. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) принимал 1101 (49,66%) пациент, блокаторы ангиотензиновых рецепторов – 557 (25,12%), антагонисты кальция – 515 (23,23%), бета-блокаторы – 686 (30,94%), диуретики – 802 (36,18%), агонисты имидазолиновых рецепторов – 54 (2,44%), фиксированные комбинации анти-

гипертензивных препаратов принимали 202 (9,11%) пациента. Отмечалось следующее распределение по числу принимаемых антигипертензивных препаратов – 2 препарата принимали 805 пациентов (36,31%), 3 препарата – 371 (16,73%), 4 препарата – 86 (3,88%), 5 препаратов – 7 пациентов (0,32%) (рис. 1).

### Результаты лечения с использованием фиксированной комбинации амлодипина и индапамида (Арифам)

Пациентам была назначена комбинированная лекарственная форма, содержащая фиксированную комбинацию амлодипина и индапамида (препарат Арифам) в дозе 5/1,5 мг 68,52% пациентов, в дозе 10/1,5 мг – 31,48% больных.

Частота назначения различных доз исследуемого препарата исходно и к последнему визиту представлена на рис. 2. На выбор дозы препарата влияло и количество препаратов, принимаемых пациентом до включения в программу.

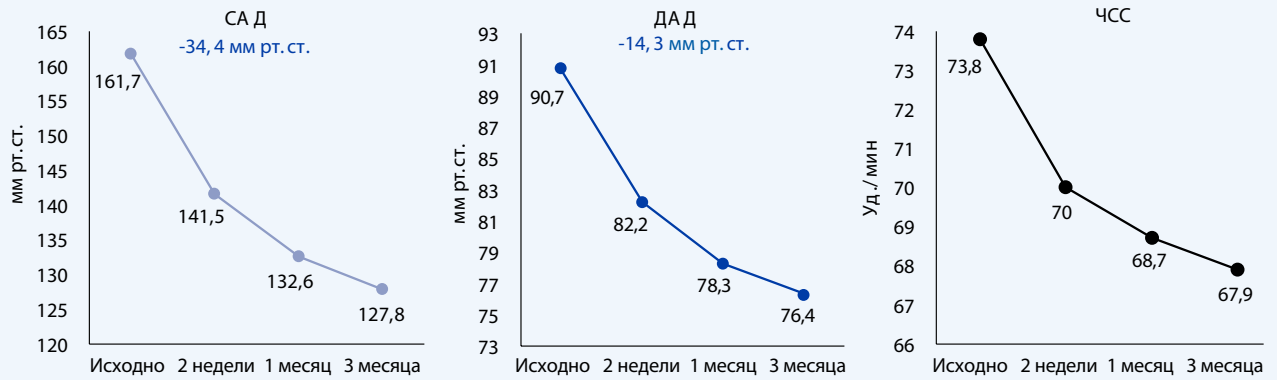
У большинства доза Арифам в ходе исследования оставалась стабильной (96,5% пациентов). К моменту завершения программы дозу 5/1,5 мг получали 60,67%, дозу 10/1,5 мг – 39,28% пациентов. У небольшого числа пациентов отмечались некоторые изменения дозы: в основном повышение к заключительному визиту наблюдалось у 2,03% пациентов (табл. 2).

### Динамика клинического АД в ходе исследования

Оценка эффективности терапии проводилась у 2169 или 97,83% пациентов, которые прошли полный трехмесячный курс терапии исследуемым препаратом.

В результате примененной тактики лечения удалось добиться выраженного снижения АД у большинства включенных пациентов. Абсолютное снижение САД в течение 3 мес. приема Арифам составило 34,4 мм рт.ст., ДАД – 14,3 мм рт.ст. (рис. 3). Динамика клинического АД и ЧСС по визитам представлена в таблице 3.

KZ-AFM-03-2019-Repeat-RU



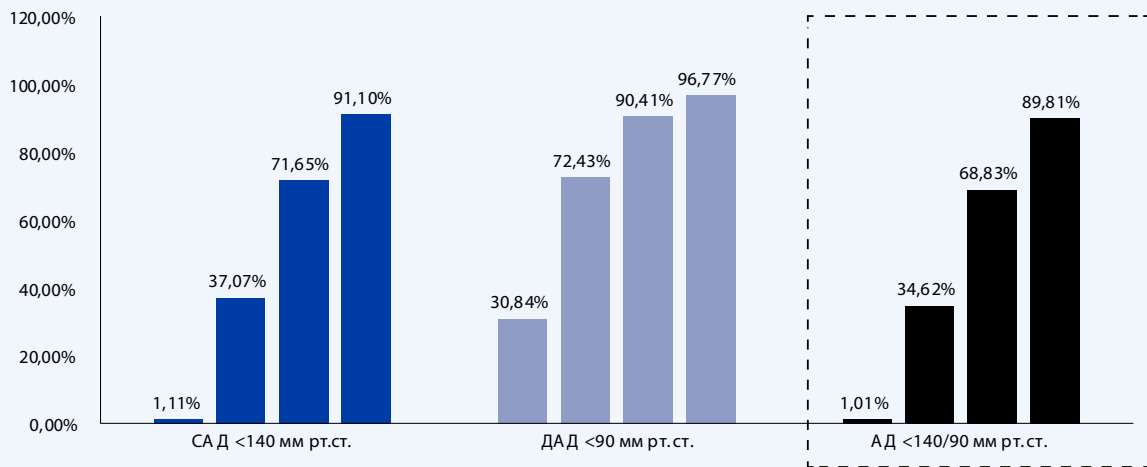
**Рисунок 3.** Динамика АД при изменении исходной тактики лечения на использование фиксированной комбинации АРИФАМ

**Таблица 3.** Динамика АД и ЧСС на фоне назначения Арифам (n=2169)\*

Показатель	Исходно	2 недели	1 месяц	3 месяца
САД, мм рт.ст., М±SD	161,7±10,3	141,5±11,8	132,6±10,0	127,3±8,0
ДАД, мм рт.ст., М±SD	90,7±9,7	82,2±8,4	78,3±7,3	76,4±6,5
ЧСС, уд./мин., М±SD	73,8±8,6	70,0±6,5	68,7±6,0	67,9±5,7

**Примечание:** \* – p<0,01 для каждого последующего значения по сравнению с предыдущим и исходным.

**Сокращения:** ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений.



**Рисунок 4.** Частота достижения целевого АД <140/90 мм рт.ст. при изменении исходной тактики лечения на использование фиксированной комбинации Арифам от визита 1 (исходно) к визиту 4 (3 месяца)

Уже со 2-й недели лечения целевое АД (<140/90 мм рт.ст.) было достигнуто у 34,62% пациентов, через 1 мес. – у 68,83%. К 3-му месяцу лечения 89,81% пациентов достигли целевого уровня АД (рис. 4). Положительный ответ на терапию отмечен через 2 нед. у 73,77%, через 1 мес. – у 94,88%, через 3 мес. у 99,08% пациентов.

Количество пациентов с пульсовым АД <60 мм рт.ст. увеличилась с 7,75% исходно до 47,3% через 2 нед., 69,06% через 1 мес., 81,97% через 3 мес.

### Динамика амбулаторного АД в ходе исследования

Из 2169 пациентов, завершивших исследование, у 1291 пациента удалось получить дневники самоконтроля АД, заполненные в соответствии с протоколом. В этой группе была проанализирована эффективность Арифам в отношении амбулаторного АД (табл. 4). Отмечено достоверное снижение САД и ДАД от визита к визиту. Целевого АД <135/85 мм рт.ст. через 2 нед. достигли 22,08%, через 1 мес. – 56,08%, а через 3 мес. – 79,47% пациентов.

### Переносимость и нежелательные явления

Терапия Арифамом хорошо переносилась пациентами. Из 2217 пациентов, которым был назначен препарат, выбыли 48 (2,17%), из них в связи с нежелательными явлениями (НЯ) – 6. Остальные 2169 пациентов (97,83%) завершили программу в соответствии с протоколом.

Основными причинами выбывания были отказ пациента (n=11), отъезд пациента в другой город (n=5), утрата контакта с пациентом





Таблица 4. Динамика амбулаторного АД на фоне назначения Арифамы (n=1291)

Показатель	2 недели	1 месяц	3 месяца
САД утр., мм рт.ст., M±SD	141,5±11,2	132,1±9,0*	127,0±7,2**
САД веч., мм рт.ст., M±SD	139,4±11,4	131,2±9,1*	126,8±7,1**
ДАД утр., мм рт.ст., M±SD	81,6±7,5	78,1±6,6*	76,5±6,2**
ДАД веч., мм рт.ст., M±SD	80,6±7,4	77,4±6,6*	76,0±6,0**

**Примечание:** \* – p<0,001 по сравнению с визитом через 2 недели, \*\* – p<0,001 по сравнению с визитом через 1 мес.

**Сокращения:** АД – артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление.

Таблица 5. Нежелательные явления при назначении Арифамы

Серьезные нежелательные явления	Исход	n
Нестабильная стенокардия	Пациент выбыл из исследования	1
Плановая операция по удалению катаракты	Пациент продолжил участие	1
Плановая операция по установке кардиостимулятора	Пациент продолжил участие	1
<b>Нежелательное явление</b>		
Отеки голеней	Пациент выбыл из исследования	4
Отеки голеней	Пациент продолжил участие	1
Головокружение	Пациент выбыл из исследования	1
Тахикардия	Пациент выбыл из исследования	1
Тахикардия	Пациент продолжил участие	1
Гипотония	Пациент продолжил участие	2
Сухость во рту, першение в горле	Пациент продолжил участие	1
Кашель	Пациент продолжил участие	1
ОРВИ	Пациент продолжил участие	1

Таблица 6. Влияние Арифамы на основные биохимические показатели

Параметр	Исходно	Через 3 месяца	P
Калий, ммоль/л	4,36±0,53	4,30±0,50	P<0,001*
Натрий, ммоль/л	138,8±7,3	138,0±7,2	P<0,001*
Глюкоза, ммоль/л	5,42±0,92	5,22±0,70	P<0,001*
Креатинин, мкмоль/л	85,0±13,9	83,7±13,2	P<0,001*
Общий холестерин, ммоль/л	5,68±1,07	5,02±0,83	P<0,001*
ЛПНП, ммоль/л	3,22±0,98	2,68±0,78	P<0,001*
ЛПВП, ммоль/л	1,37±0,46	1,44±0,45	P<0,001*
Триглицериды, ммоль/л	1,76±0,76	1,58±0,62	P<0,001*
Мочевая кислота, ммоль/л	301,9±72,6	290,9±65,3	P<0,001*
АЛТ, Ед./л	25,4±9,4	24,9±8,8	0,003*
АСТ, Ед./л	25,2±8,6	24,8±7,9	0,019*

**Примечание:** \* – значение p при сравнении с исходными значениями.

**Сокращения:** ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза.

(n=4), неевка (n=2), прекращение приема препарата (n=2), «цель, по мнению пациента, уже достигнута» (n=2), несоблюдение режима приема препарата (n=1), пациенту тяжело посещать лечебное учреждение (n=1). В 14 случаях причина прекращения участия в исследовании указана не была.

Нежелательные явления были зарегистрированы у 13 пациентов (0,59%). Отмечено 3 (0,14%) серьезных нежелательных явления (СНЯ) – госпитализация по поводу нестабильной стенокардии (1), для плановых оперативных вмешательств – по поводу катаракты (1), по поводу установки кардиостимулятора (1).

Из несерьезных НЯ были зарегистрированы 5 пациентов (n=2217), один из которых продолжил терапию (табл. 5).

Назначение Арифамы сопровождалось достоверным улучшением ряда метаболических параметров, электролитного обмена и функции почек (табл. 6).

KZ-AFM-03-2019-Repeat-RU

### Обсуждение

Успехи медицины обуславливают неуклонный рост в популяции доли лиц пожилого и старческого возраста. Основной отличительной чертой АГ у пожилых является значимый вклад в патогенез АГ повышение артериальной ригидности на фоне сосудистого старения, что проявляется повышением ПД и распространенности изолированной систолической АГ. Именно отсутствие достижения целевых значений систолического АД является более сильным прогностическим фактором в отношении ССО.

Европейские рекомендации по АГ, вышедшие в 2018 г., во многом усилили позиции комбинированной терапии, что ведет к пересмотру рутинной практики подбора антигипертензивной терапии [13]. Если в предыдущей версии стартовая комбинированная терапия была оправдана лишь у пациентов с АГ высокого риска или при наличии значимого повышения АД, то текущая версия предлагает большинству лиц с АГ начинать лечение сразу двумя препаратами, предпочтительно, используя фиксированные комбинации (класс IA).

В 2017 г. в России зарегистрирована фиксированная комбинация блокатора кальциевых каналов с тиазидоподобным диуретиком Арифам («Сервье», Франция), включающая амлодипин в дозе 5 или 10 мг и индапамид-ретард в дозе 1,5 мг. Программа АРБАЛЕТ в условиях реальной клинической практики позволила продемонстрировать высокую эффективность перехода на терапию с применением фиксированной комбинации амлодипин/индапамид у больных с АГ старше 55 лет. По своей организации программа АРБАЛЕТ относится к исследованиям реальной клинической практики, т.е. выполнялась врачами, не имеющими специальной подготовки.

Популяция пациентов, включенных в программу АРБАЛЕТ, преимущественно представлена лицами в возрасте от 55 до 69 лет,

почти 2/3 – это женщины с преобладанием АГ 2 степени и наличием факторов риска. Характеристика популяции сходна с другими отечественными и зарубежными исследованиями из реальной клинической практики и отражает состав амбулаторных пациентов терапевтического и кардиологического профиля.

Эффективность фиксированной комбинации индапамид ретард 1,5 мг и амлодипина 5 мг в лечении пациентов с АГ оценивалась в исследовании EFFICIENT (Effects of Fixed Combination of Indapamide Sustained-release with Amlodipine on Blood Pressure in Hypertension) [21]. В него включены 196 пациентов (средний возраст 52 года), исходное среднее АД регистрировалось на уровне 160/98 мм рт.ст., 55% составили не леченные, 45% – находившиеся ранее на монотерапии антагонистами кальциевых каналов и не достигшие целевого АД. За 45-дневный период наблюдения среднее САД и ДАД снизилось на 29/16 мм рт.ст., при этом, целевого уровня АД достигли 85% всей популяции, 87% ранее не леченных, 82% получавших ранее монотерапию. Подтверждение высокой антигипертензивной эффективности комбинации индапамид SR/амлодипин получено и в ретроспективном анализе исследования NESTOR [20]. У пациентов с АГ преимущественно 1–2-й степени, не достигших целевых уровней АД на фоне монотерапии индапамидом SR (n=135, средний возраст 61 год) или эналаприлом (n=156, средний возраст 60 лет), к терапии добавлялся амлодипин 5 мг с возможностью титрации до 10 мг. Через 52 нед. САД снизилось на 26±13 мм рт.ст. по сравнению с исходным в группе индапамид SR/амлодипина и на 21±14 мм рт.ст. в группе эналаприла/амлодипина индапамид (p=0,006). Различий между группами по частоте развития отеков, динамике метаболических показателей, скорости клубочковой фильтрации получено не было, в группе диуретика ожидаемо несколько чаще отмечалось

снижение уровня калия в крови.

В данном исследовании снижение САД составило в среднем 34,4 мм рт.ст., ДАД 14,3 мм рт.ст., а достижение целевого АД к 3-му месяцу отмечено у 89,81% пациентов по данным клинического и 79,47% по данным амбулаторного АД, что соотносится с результатами, полученными в вышеупомянутых исследованиях. Количество пациентов с пульсовым АД <60 мм рт.ст. увеличилось через 3 мес. лечения до 81,97%.

Одной из целей назначения комбинированной терапии является комплексное воздействие на патофизиологические звенья АГ с максимально возможным нивелированием побочных эффектов. Отмечено, что тактика лечения с применением фиксированных комбинаций позволяет не только быстро достичь целевых уровней АД, но и снизить частоту развития неблагоприятных явлений [22–25]. Комбинация антигипертензивных препаратов позволяет подействовать сразу на несколько механизмов, тем самым уменьшая гетерогенность ответа на лечение. В данном исследовании получены доказательства безопасности применения препарата АРИФАМ – число неблагоприятных реакций было небольшим – 0,59%. При этом эпизод гипотонии был зарегистрирован только у 2 пациентов.

### Заключение

Таким образом, терапевтический режим с применением фиксированной комбинации амлодипина/индапамид (препарат Арифам) у пациентов с неосложненной неконтролируемой АГ 1–2 степени старше 55 лет обладает высокой антигипертензивной эффективностью, позволяя достичь целевых цифр АД у 89,81% пациентов на фоне 12-недельной терапии, при хорошем профиле безопасности и метаболической нейтральности.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье. ■



## Список литературы

1. Kobalava Zh.D., Shavarova E.K. Clinical features of arterial hypertension in the elderly and senile age and the rationale for using the combination of amlodipine/indapamide-retard. *Kardiologia*. – 2017; 57 (8): 60–70. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К. Клинические особенности артериальной гипертензии в пожилом и старческом возрасте и обоснование применения комбинации амлодипин/индапамид ретард. *Кардиология*. – 2017; 57 (8): 60–70. doi: 10.18087/cardio.2017.8.10020.
2. Egan B.M., Zhao Y., Axon R.N. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988–2008. *JAMA*. – 2010; 303: 2043. doi: 10.12691/ajhr-1-1-2.
3. Aronow W.S., Fleg J.L., Pepine C.J. et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. – 2011; 123 (21): 2434–506. doi: 10.1161/CIR.0b013e31821daaf6.
4. Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V., Aseeva O.A. et al. Clinicodemographic characteristics of various variants of arterial hypertension in elderly patients (according to the results of the Russian scientific and practical program ARGUS). *Therapeutic archive*. – 2002; 2: 47–51. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Асева О.А. и др. Клинико-демографические характеристики различных вариантов артериальной гипертензии у пожилых пациентов (по результатам Российской научно-практической программы АРГУС). *Терапевтический архив*. – 2002; 2: 47–51.
5. Nilsson P.M., Olsen M.H., Laurent S. *Early Vascular Aging (EVA): New Directions in Cardiovascular Protection*. Elsevier. – 2015. – 343 p. ISBN: 978-0-12-801387-8.
6. Franklin S.S., Pio J.R., Wong N.D. et al. Predictors of new-onset diastolic and systolic hypertension: the Framingham Heart Study. *Circulation*. – 2005; 111: 1121–7. doi: 10.1161/01.CIR.000157159.39889.EC.
7. Falaschetti E., Mindell J., Knott C. et al. Hypertension management in England: a serial cross-sectional study from 1994 to 2011. *Lancet*. – 2014; 383: 1912–9. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60688-7.
8. Kobalava Z.D., Kotovskaya Yu.V., Moiseev V.S. *Arterial hypertension. The keys to diagnosis and treatment*. – М.: GEOTAR-Media. – 2009. – P. 864. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. *Артериальная гипертензия. Ключи к диагностике и лечению*. – М.: Гэотар-Медиа. – 2009. – 864 с. ISBN 978-5-9704-1026-4.
9. Alderman M.H., Cohen H.W., Sealey J.E. et al. Pressor responses to antihypertensive drug types. *Am J Hypertens*. – 2010; 23 (9): 1033–37. doi: 10.1038/ajh.2010.114.
10. Kobalava Zh.D., Shavarova E.K., Padaryan S.S. Fixed combination of amlodipine/indapamide-retard in the treatment of uncontrolled hypertension in subjects over 55 years old. *Arterial hypertension*. – 2018; 12. In print. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К., Падарьян С.С. Фиксированная комбинация амлодипина и индапамида ретард в лечении артериальной гипертензии у лиц старше 55 лет. *Артериальная гипертензия*. – 2018; 12. В печати.
11. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. – 2013; 31: 1281–357. doi: 10.1093/eurheartj/eh151.
12. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. – 2018; 71: e127–e248. doi: 10.1161/HYP.0000000000000065.
13. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. – 2018; 39: 3021–104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
14. Russian society of arterial hypertension/Russian society of cardiology. *Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian guidelines. Systemic Hypertension*. – 2010; 3: 5–26. (In Russ.) Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМО-АГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). *Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии*. – 2010; 3: 5–26.
15. NICE guidelines. *Hypertension: Clinical management of primary hypertension in adults [CG127]*. Published August 2011. Updated 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg127/chapter/Introduction>.
16. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. – 1997; 350: 757.
17. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. – 1991; 265: 3255. doi: 10.7326/ACP-JC-1991-115-3-065.
18. Lindholm L.H., Hansson L., Dahlöf B. et al. The Swedish Trial in old patients with hypertension 2 (STOP-hypertension 2): a progress report. *Blood Press*. – 1996 Sep; 5 (5): 300–4. doi: 10.3109/08037059609078063.
19. Rimoldi S.F., Messerli F.H., Chavez P. et al. Efficacy and Safety of Calcium Channel Blocker/Diuretics Combination Therapy in Hypertensive Patients: A Meta-Analysis. *J Clin Hypertens*. – 2015; 17: 193–9. doi: 10.1111/jch.12462.
20. Hanon O., Bouilly C., Caillard L. et al. Treatment of Hypertensive Patients With Diabetes and Microalbuminuria With Combination Indapamide SR/Amlodipine: Retrospective Analysis of NESTOR. *Am J Hypertens*. – 2015; 28 (8): 1064–7. doi: 10.1093/ajh/hpu297.
21. Jadhav U., Hiremath J., Namjoshi D.J. et al. Blood Pressure Control with a Single-Pill Combination of Indapamide Sustained-Release and Amlodipine in Patients with Hypertension: The EFFICIENT Study. *PLoS ONE*. – 2014; 9 (4): e92955. doi: 10.1371/journal.pone.0092955.
22. Gupta A.K., Arshad S., Poulter N.R. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*. – 2010; 55 (2): 399–407. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816.
23. Corrao G., Nicotra F., Parodi A. et al. Cardiovascular protection by initial and subsequent combination of antihypertensive drugs in daily life practice. *Hypertension*. – 2011; 58 (4): 566–72. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177592.
24. Egan B.M., Bandyopadhyay D., Shaftman S.R. et al. Initial monotherapy and combination therapy and hypertension control the first year. *Hypertension*. – 2012; 59 (6): 1124–31. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.194167.
25. Gradman A.H., Parise H., Lefebvre P. et al. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study. *Hypertension*. – 2013; 61 (2): 309–18. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201566.

Впервые опубликовано в «Российском кардиологическом журнале», №23 (12), 2018 г., стр. 64–74.

## Взаимосвязь между сердечной недостаточностью, депрессией и нарушениями мышления

Циркадная медицина в профилактике депрессии и когнитивного дефицита.

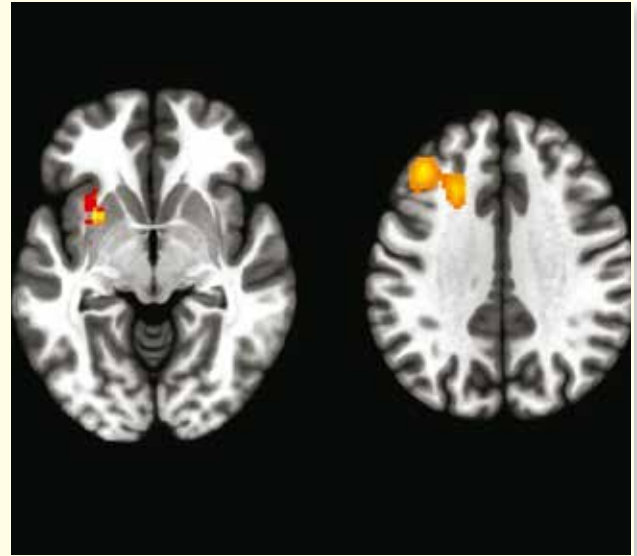
### Когнитивные нарушения и сердечная недостаточность

Ишемическая болезнь сердца – основа развития сердечной недостаточности и инфаркта миокарда – удерживает за собой первенство среди причин заболеваемости и смертности во всем мире. Вместе с тем когнитивные нарушения и депрессивные расстройства являются частыми коморбидными состояниями у пациентов с сердечной недостаточностью. В новой экспериментальной работе, представленной учеными Центра кардиоваскулярных исследований и биомедицинских наук Университета Гуэльфа (Centre for Cardiovascular Investigations and Biomedical Sciences, University of Guelph), Канада, а также Университета Торонто (University of Toronto), Канада, была проанализирована роль циркадного механизма в развитии нейрокогнитивных нарушений при моделированной сердечной недостаточности. Статья, в которой изложены основные результаты наблюдения, опубликована в журнале «Scientific Reports» 21 марта 2019 г.

### Циркадные ритмы – основа коморбидных расстройств

Обосновывая выбор цели исследования, ученые акцентировали внимание на значимости циркадного механизма в физиологии сердечно-сосудистой системы. Указанный механизм является основой суточных колебаний сердечного ритма, артериального давления, а также характера организации кардиоваскулярного генома, протеома, сократительной ритмики и метаболизма сердечно-сосудистой системы в целом. Кроме того, ранее было установлено, что циркадный механизм служит пусковым фактором процессов ремоделирования при ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности. Однако невыясненным оставался вопрос о характере влияния циркадных ритмов на нейробиологическую адаптацию на фоне сердечной недостаточности.

В ходе экспериментального исследования ученые сравнили две группы лабораторных животных: мышей дикой линии и грызунов с моделированной мутацией, определяющей изменения нормального функционирования циркадных ритмов. По результатам наблюдения установлено, что наличие мутации оказывало влияние на структуру нейронов в областях мозга, в наибольшей степени контролирующей эмоциональные реакции и познавательные процес-



сы. Также констатированы различия в ритмике регуляции функций сосудов головного мозга у животных основной группы.

### Как улучшить качество жизни пациентов?

На одном из этапов эксперимента после индукции сердечной недостаточности у животных, что позволяло имитировать патологию, сопоставимую с изменениями, наблюдаемыми в организме человека, ученые использовали микрочипы, дающие возможность идентифицировать ключевые нейрональные локусы, изменяющиеся в условиях стрессового метаболизма. В результате выявлено, что циркадный механизм играет ключевую роль в нервной регуляции патологических изменений, наблюдаемых при развитии сердечной недостаточности. Учитывая, что фармакотерапия сердечной недостаточности имеет симптоматическое значение, понимание тонких нюансов функционирования нейрональных циркадных ритмов могло бы привести к разработке фундаментальной стратегии улучшения качества жизни пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями.

Таким образом, результаты проведенного исследования еще более расширяют доказательную базу известных и ранее сведений о поддержании физиологии биоритмов для здоровья в целом. Избегание сменной работы для людей с сопутствующими заболеваниями сердца или нарушениями сна, снижение освещенности ночью и профилактика нарушений физиологического режима сна – бодрствования (позднее засыпание и позднее пробуждение в выходные дни) – все эти простые правила гигиены сна могли бы эффективно снизить риск развития нейробиологических нарушений.

Duong A.T.H., Reitz C.J., Louth E.L. et al. (2019) The clock mechanism influences neurobiology and adaptations to heart failure in Clock $\Delta$ 19/ $\Delta$ 19 mice with implications for circadian medicine. *Sci. Rep.*, Mar. 21. DOI: 10.1038/s41598-019-41469-7.

University of Guelph (2019) Why heart failure patients suffer depression, impaired thinking. *ScienceDaily*, Apr. 5.

Н.А. Савельева-Кулик

Редакция «Украинского медицинского журнала».  
Ссылка [www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua)

## Патология щитовидной железы – причина фибрилляции предсердий

Результаты двух независимых исследований.

В ходе двух новых исследований американские ученые с помощью генетических методов подтвердили предположение о том, что заболевания щитовидной железы (ЩЖ) играют важную роль в развитии фибрилляции предсердий (ФП). Они отметили, что специалисты должны учитывать полученные результаты при решении вопроса о лечении субклинических патологий ЩЖ. Результаты работы опубликованы онлайн в журнале «JAMA Cardiology».

### Фенотипическое исследование

В первом исследовании ученые проанализировали данные 37 100 человек, оценивая генетический предиктор уровня тиреотропного гормона (ТТГ), чтобы определить генетически детерминированные изменения уровней ТТГ и риск возникновения ФП. Они определили, что повышение уровня ТТГ даже в пределах физиологической нормы ассоциировано со снижением риска возникновения ФП. Установленная взаимосвязь сохранялась даже после того, как из работы были исключены участники с заболеваниями ЩЖ.

Руководитель исследования Джо-Эли Салем (Joe-Elie Salem) отметил, что уровень гормонов ЩЖ (тироксин (Т4) и трийодтиронин (Т3) посредством обратной связи строго регулируется ТТГ – гормоном гипофиза. Специалисты чаще анализируют уровень ТТГ для оценки функционального состояния ЩЖ, поскольку он более специфичен для выявления нарушений, чем Т3 или Т4. Так, гипертиреоз характеризуется низким уровнем ТТГ, а гипотиреоз, наоборот, ассоциирован с высоким уровнем данного гормона. Полученные результаты свидетельствуют, что антигипертиреоидные препараты, применяемые при гипертиреозе,

могут снижать риск развития ФП, а заместительная гормональная терапия, назначаемая при гипотиреозном состоянии, повышает вероятность развития патологии сердечного ритма.

### Менделеевское рандомизированное исследование

Во второй работе, результаты которой опубликованы одновременно с первой, приняли участие 55 100 пациентов с ФП и 482 296 человек без указанной патологии. Оценивая состояние ЩЖ участников, ученые определили, что увеличение значения соотношения Т3/Т4 и гипертиреоз были связаны с повышенным риском развития ФП, в то время как ТТГ в пределах физиологического диапазона и гипотиреоз были обратно связаны с риском развития ФП. Исследователи не установили никакой связи генетически детерминированного изменения уровня Т4 в пределах нормы с риском возникновения ФП.

Ученые заметили, что в настоящее время ведется много споров о необходимости лечения субклинических форм гипер- и гипотиреоза. Полученные результаты указывают на то, что повышенный риск развития ФП следует рассматривать как один из факторов, оценивая необходимость медикаментозного вмешательства при субклинических формах заболеваний ЩЖ. Исследователи отметили, что данная работа позволяет детальнее изучить молекулярные механизмы, которые обуславливают взаимосвязь между гормонами ЩЖ и риском развития ФП.

Ellervik C., Roselli C., Christophersen I.E. et al. (2019) Assessment of the relationship between genetic determinants of thyroid function and atrial fibrillation: a Mendelian randomization study. *JAMA Cardiol.*; 4 (2): 144–152.

Jan. 23. DOI: 1001/jamacardio.2018.4635 [Epub. ahead of print].

Salem J.-E., Shoemaker M.B., Bastarache L. et al. (2019) Association of thyroid function genetic predictors with atrial fibrillation: a phenome-wide association study and inverse-variance weighted average meta-analysis. *JAMA Cardiol.*; 4 (2): 136–143. Jan. 23. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.4615 [Epub. ahead of print].

Yasgur B.S. (2019) Studies support causal role for thyroid disease in AFib. *Medscape*, Feb. 12.

Ю.С. Котикович

Редакция «Украинского медицинского журнала»  
Ссылка [www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua)



## Как сон влияет на риск сердечно-сосудистых заболеваний

Взаимосвязь между продолжительностью и качеством сна и риском атеросклеротического процесса.

### Субклинический атеросклероз и сон

Сон – важнейший физиологический процесс, обеспечивающий основы физического и психического здоровья. По данным эпидемиологических исследований, продолжительность и качество сна могут ассоциироваться с повышенным риском раз-

вития сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее до настоящего времени отсутствовали объективные доказательства, которые бы достоверно подтверждали взаимосвязь между качеством и продолжительностью сна и субклиническими характеристиками атеросклеротического процесса.

В новом исследовании, представленном научными сотрудниками Университетской больницы Пуэрта-де-Йерро в Мадриде (Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid), Испания, и Школы медицины Икана Медицинского центра Маунт-

количественной оценки выраженности процесса некоронарного атеросклероза и коронарной кальцификации было выполнено трехмерное ультразвуковое исследование сосудов в сочетании с компьютерной томографией сердца.

После корректировки стандартных факторов риска авторы исследования установили, что наименьшая продолжительность сна независимо ассоциировалась с большей частотой показателей, характеризующих субклинический атеросклеротический процесс по данным трехмерного ульт-



Синай (Icahn School of Medicine at Mount Sinai), США, была проведена оценка взаимосвязи параметров сна, анализируемых с помощью метода актиграфии, с субклиническими характеристиками атеросклеротического процесса в популяции лиц среднего возраста. Также были изучены ассоциации между качеством и продолжительностью сна, традиционными факторами риска, психосоциальными факторами, особенностями рациона питания и воспалительными процессами в организме. Статья по материалам исследования была опубликована в издании «Journal of the American College of Cardiology» 14 января 2019 г.

**Депривация сна и мультифокальный атеросклероз**

В рамках исследовательского проекта по изучению прогрессирования раннего субклинического атеросклероза (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis study – PESA) приняли участие 3974 добровольца среднего возраста (около 45,8±4,3 года), 62,6% из которых были мужчины. Все участники были распределены на четыре группы. В первую из них вошли лица, ежедневная продолжительность сна которых составляла менее 6 ч. в сутки. Соответственно, вторую, третью и четвертую группу представляли добровольцы с продолжительностью сна 6–7 ч., 7–8 ч. (контрольная группа) и более 8 ч. ночного сна ежедневно. При анализе параметров оценивали показатель фрагментации сна, определяемый как сумма индекса движений и индекса фрагментации. Для

тразвукового исследования сосудов по сравнению с контрольной группой (отношение рисков (ОР) 1,27; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,06–1,52; p=0,008). Кроме того, в группе добровольцев, показатели которых распределялись на уровне наивысшего квантиля характеристик фрагментации сна, прослеживалась наибольшая распространенность локусов множественных некоронарных поражений (ОР 1,34; 95% ДИ 1,09–1,64; p=0,006). В то же время при оценке признаков вероятной кальцификации коронарных артерий между подгруппами участников исследования каких бы то ни было отличий не зафиксировано.

**Сон – базовая стратегия профилактики кардиоваскулярной патологии**

Описанные результаты позволили ученым прийти к заключению, что сокращение длительности периодов ежедневного ночного сна, а также фрагментация сна независимо ассоциируются с возрастанием риска развития субклинического мультифокального атеросклеротического процесса. По мнению авторов исследования, полученные данные убедительно подчеркивают значимость здоровых привычек и гигиены сна в базовых превентивных стратегиях, ориентированных на снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний.

*Dominguez F, Fuster V, Fernández-Alvira J.M. et al. (2019) Association of sleep duration and quality with subclinical atherosclerosis. J. Am. Coll. Cardiol., Jan. 14 [Epub. ahead of print].*

*Н.А. Савельева-Кулик*

*Редакция «Украинского медицинского журнала».*

*Ссылка [www.umj.com.ua](http://www.umj.com.ua)*

**РАЗДРАЖИТЕЛЬНОСТЬ  
НЕРВОЗНОСТЬ  
УСТАЛОСТЬ**



**МАГНИЙ**

**МАГНЕ В<sub>6</sub><sup>®</sup> ПРЕМИУМ**

**В ГАРМОНИИ С СОБОЙ!**

**ВОСПОЛНЯЕТ ДЕФИЦИТ МАГНИЯ, КОТОРЫЙ ПОМОГАЕТ:**

- УМЕНЬШИТЬ ЧУВСТВО УСТАЛОСТИ,
- СНИЗИТЬ РАЗДРАЖИТЕЛЬНОСТЬ,
- УМЕНЬШИТЬ НЕРВОЗНОСТЬ,
- УСТРАНИТЬ СПАЗМЫ МЫШЦ,
- СНЯТЬ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ СПАЗМЫ,
- СПОСОБСТВУЕТ УЛУЧШЕНИЮ КАЧЕСТВА СНА.

**Показания к применению:**

Установленный дефицит магния, изолированный или ассоциированный. Возникновение следующих симптомов может свидетельствовать о дефиците магния:

- нервозность, раздражительность, тревожность, периодическое ощущение усталости, умеренная сонливость;

- признаки соматизированной тревоги в виде желудочно-кишечных спазмов или сердцебиения (без нарушений сердечной деятельности);

- мышечные судороги (например, спазм икроножных мышц), онемение

**Способ применения и дозы:**

Таблетки следует принимать после еды, не разжевывая, запивая большим количеством воды. Взрослые и подростки старше 14 лет (с массой тела свыше 50 кг): 3-4 таблетки в сутки, разделенные на 2-3 приема, во время еды.

**Дети:**

Препарат в таблетках не следует назначать детям младше 6 лет. Дети в возрасте старше 6 лет (с массой тела > 20 кг): 5-10 мг/кг/сутки, что составляет 1-2

таблетки в сутки. Лечение проводится до купирования симптомов дефицита магния. Лечение следует прекратить, как только уровень магния в крови нормализуется. Если симптоматика не исчезла в течение 1 месяца, продолжение приема препарата не рекомендуется.

**Беременность и период лактации:**

Во время беременности и лактации суточные дозы не должны превышать 250 мг/сут для магния и 25 мг/сут для витамина В6. Рекомендуемая суточная доза - не более 2 таблеток.

**Противопоказания:**

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин/ 1,73 м<sup>2</sup>)
- одновременный прием с леводопой
- тяжелые нарушения водно-солевого баланса

**Особые указания:**

**ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ОБОЛОЧКОЙ, СЛЕДУЕТ ПРИМЕНЯТЬ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ СТАРШЕ 6 ЛЕТ.**

**Побочные явления:**

- диарея
- абдоминальная боль
- кожные реакции
- аллергические реакции

**Условия отпуска:**

**Без рецепта**

Перед применением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.



**ТЕЛЗАП ПЛЮС – 40 мг/12,5 мг; 80 мг/12,5 мг; 80 мг/25 мг**

**СОСТАВ** Одна таблетка содержит активные вещества: телмисартан 40.000 или 80.000 мг соответственно, гидрохлортиазид 12.500 мг или 25.000 мг соответственно.

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Лечение эссенциальной артериальной гипертензии (в случае неэффективности телмисартана или гидрохлортиазидов в виде монотерапии).

**СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

**Взрослые:** Таблетки Телзап Плюс предназначены для перорального применения вне зависимости от приема пищи, принимаются один раз в день и должны заливаться водой. Индивидуальное титрование дозы каждого из двух компонентов рекомендуется перед переходом на комбинацию фиксированной дозы. При клиническом соответствии, может быть рассмотрен прямой переход от монотерапии к фиксированной комбинации. **Применение у пожилых людей:** Корректировка дозы не требуется.

**Пациенты с почечной недостаточностью:** Рекомендуется периодический контроль функции почек.

**Пациенты с печеночной недостаточностью:** У пациентов с легкой и умеренной печеночной недостаточностью дозировка не должна превышать Телзап Плюс 40 мг/12,5 мг один раз в день. Телзап Плюс не показан пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Тиазиды следует использовать с осторожностью у больных с нарушениями функции печени.

**ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ**

**Часто:** головокружение  
**Нечасто:** гипокалиемия, чувство беспокойства, тревоги, обморок, парестезии, головокружение (нарушение со стороны органа слуха и вестибулярного аппарата), тахикардия, аритмия, гипотония, ортостатическая гипотензия, одышка, диарея, метеоризм, сухость во рту, боль в спине, мышечные спазмы, миалгия, зрительная дисфункция, боль в груди, повышение уровня мочевой кислоты в крови.

**Редко:** отек Квинке, эритема, зуд, сыпь, потливость, крапивница, бронхит, фарингит, синусит, обострение или активация системной красной волчанки, гиперурикемия, пилонатриемия, депрессия, бессонница, нарушение сна, нарушение зрения, нечеткое зрение, дыхательная недостаточность (включая пневмонию и отек легких), боль в животе, запор, диспепсия, рвота, гастрит, артралгия, мышечные судороги, боли в конечностях, аномальные расстройства функции печени, трифоллодобное состояние, повышение уровня креатинина, креатининфосфокиназы, печеночных ферментов.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- повышенная чувствительность к активным веществам или к любому из вспомогательных веществ
- повышенная чувствительность к другим сульфонамидсодержащим веществам (так как гидрохлортиазид является сульфонамидсодержащим лекарственным средством)
- II и III триместры беременности и период лактации
- холестаза и obstructивные заболевания желчевыводящих путей
- нарушение функции печени

- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл / мин)
- стабильная гипокалиемия, гиперкальциемия
- совместный прием с алискиреном у пациентов с сахарным диабетом или почечной недостаточностью (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м2)
- наследственная непереносимость фруктозы, галактозы (галактоземия)
- детский и подростковый возраст до 16 лет

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

Одновременное применение лития и Телзап Плюс не рекомендуется. Если эта комбинация является необходимой, рекомендуется проводить во время лечения тщательный мониторинг уровня сывороточного лития. При назначении лекарственных средств, вызывающих потерю калия и гипокалиемию (например, другие калиуретические мочегонные, слабительные, кортикостероиды, АКГТ, амфотерицин, карбеноксолон, пенициллин G натрия, салициловая кислота и ее производные) рекомендуется мониторинг уровня калия в крови. При назначении лекарственных средств, повышающих уровень калия крови и вызывающие гиперкалиемию (например, ингибиторы АПФ, калийсберегающие диуретики, добавки калия, соли, содержащие калий, циклоспорин или другие лекарственные средства, такие как гепарин натрия) рекомендуется мониторинг уровня калия в крови. Одновременное применение средств, ингибирующих систему ренин-ангиотензин может привести к увеличению уровня калия в сыворотке и, следовательно, не рекомендуется для применения. Периодический контроль уровня калия в сыворотке крови и ЭКГ рекомендуется при назначении лекарственных средств, реагирующими на изменения содержания калия в сыворотке крови (например, сердечные гликозиды, антиаритмические средства), а также с лекарственными препаратами, индуцирующими трепетание и мерцание желудочков (например некоторые антиаритмические средства), при этом гипокалиемия является предрасполагающим фактором к трепетанию и мерцанию желудочков.

- антиаритмические препараты класса Ia (например, хинидин, гидрохинидин, диопиририд)
  - антиаритмические препараты класса III (например, амлодарон, соталол, дофетилдид, ибутилдид)
  - некоторые антипсихотические препараты (например, тиоридазин, хлорпромазин, левопромазин, трифлуоперазин, цизамемазин, сульпирид, сультоприд, амисульприд, тиаприд, лимозид, галоперидол, дроперидол)
- Телмисартан может увеличить гипотензивное действие других гипотензивных препаратов. Может потребоваться регулирование дозировки противодиабетических лекарственных средств. Алкоголь, барбитураты, наркотические средства, антидепрессанты могут усугублять ортостатическую гипотензию.

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК** По рецепту

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО ПРИМЕНЕНИЮ**

- РК-ПС-5№121970 от 21.01.2016 г. до 21.01.2021 г.
- РК-ПС-5№121971 от 21.01.2016 г. до 21.01.2021 г.
- РК-ПС-5№121972 от 21.01.2016 г. до 21.01.2021 г.

ТОО «Санofi-авентис Казахстан»  
Республика Казахстан, 050013, г. Алматы, пр. Н. Назарбаева 187 Б  
телефон: +7(727) 244-50-96; факс: +7 (727) 258-25-96;  
e-mail: quality.info@sanofi.com