

# Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал**

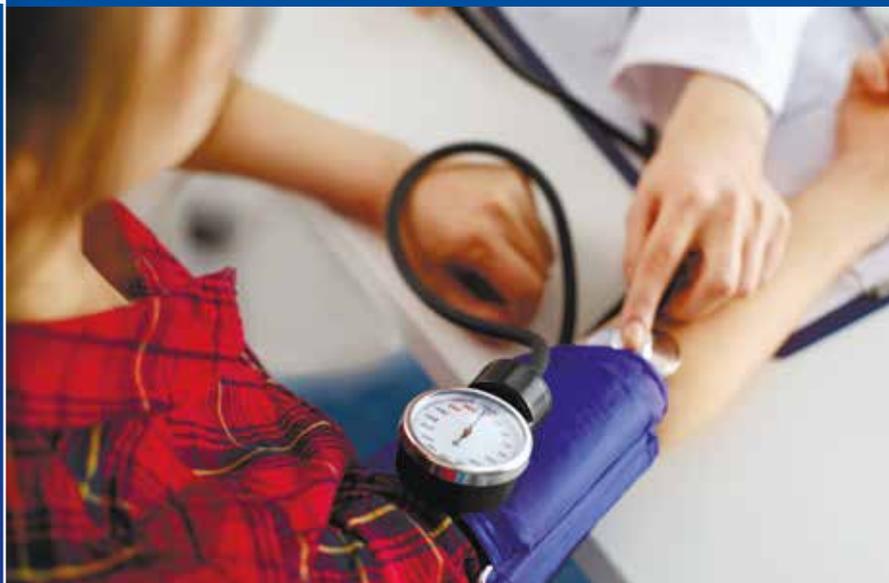
**Первичная профилактика  
кардиоваскулярных  
заболеваний при сахарном  
диабете**

**Риск развития  
коронарных осложнений  
при фибрилляции  
предсердий**

**Лекарственно–  
индуцированные аритмии**

**Варианты течения  
хронической сердечной  
недостаточности у больных  
с сердечно–сосудистой  
патологией**

**Применение  
в ревматологической  
практике Международной  
классификации  
функционирования,  
ограничения  
жизнедеятельности  
и здоровья**



**№1 (144), 2021**

**Кардиология  
Ревматология**



# SANTO

Member of Polpharma Group



## Забота о сердцах ваших близких

ВТОРИЧНАЯ  
ПРОФИЛАКТИКА

КИШЕЧНОРАСТВОРИМАЯ  
ОБОЛОЧКА ПРЕПАРАТА

ОТПУСКАЕТСЯ  
БЕЗ РЕЦЕПТА ВРАЧА

РК-ЛС-5N024261 от 20.08.2019 г. до 20.08.2024 г.

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ  
С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА!  
САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ.**

**Торговое название:** Тромболол Нео®.

**Международное непатентованное название:** Ацетилсалициловая кислота. **Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 75 мг. **Показания к применению:** Острый инфаркт миокарда; вторичная профилактика инфаркта миокарда; профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ишемической болезнью сердца (стенокардией); нестабильная стенокардия (за исключением острой фазы); профилактика окклюзии трансплантата после аортокоронарного шунтирования (АКШ); коронарная ангиопластика (за исключением острой фазы); вторичная профилактика транзитной ишемической атаки (ТИА) и ишемических инфарктов мозга (ИИМ), при исключении интрацеребральных кровоизлияний.

**Способ применения и дозы:** Таблетки следует принимать после еды, запивая достаточным количеством жидкости (½ стакана воды). **Острый инфаркт миокарда:** Рекомендуемая нагрузочная доза составляет 150-450 мг. Нагрузочная доза применяется как можно скорее после появления симптомов.

**Вторичная профилактика инфаркта миокарда, Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, с ишемической**

**болезнью сердца (стенокардией), Профилактика окклюзии трансплантата после аортокоронарного шунтирования (АКШ), Коронарная ангиопластика (за исключением острой фазы):** Рекомендуемая доза составляет 75-150 мг один раз в сутки. **Вторичная профилактика транзитной ишемической атаки (ТИА) и ишемических инфарктов мозга (ИИМ), при исключении интрацеребральных кровоизлияний:** Рекомендуемая доза составляет 75-300 мг один раз в сутки.

**Побочные действия:** Симптомы диспепсии (изжога, тошнота, рвота), боль в животе.

**Противопоказания:** Геморрагический диатез, язвенная болезнь желудка и 12 пер. кишки, бронхиальная астма, повышенная чувствительность к действующему веществу — ацетилсалициловой кислоте, превышение дозы более 100 мг в день в III триместре беременности и период лактации, детям до 16 лет.

**Условия отпуска из аптек:** Без рецепта.

**В РК претензии от потребителей по качеству продукции:**

АО «Химфарм», РК, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81,  
тел.: +7 725 256 1342, факс: +7 725 256 1342, [informed@santo.kz](mailto:informed@santo.kz)

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

Главный редактор:  
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

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

Выпускающий редактор:  
к.м.н. Тебенова Гульмира

Журналисты:

Супрун Элина, Скворцов В.В.  
Владимирская Валентина

Технический редактор:  
Абаева Лаура

Выпускающий дизайнер:  
Тарадай Татьяна

Фотограф:  
Рустемова Диана

Все права защищены. Перепечатка  
текстов возможна только с согласия  
авторов.  
При использовании материалов ссылка  
на источник обязательна.  
Ответственность за достоверность  
информации несут авторы и  
рекламодатели.  
Полученные от авторов научные статьи  
не рецензируются и не возвращаются.  
Редакция может не разделять мнения  
авторов и консультантов.  
Редакция не несет ответственности  
за этику соблюдения авторских прав  
в статьях.  
Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.  
Рекламодатели предупреждены  
редакцией об ответственности за  
рекламу незарегистрированных,  
не разрешенных к применению  
Министерством здравоохранения  
и социального развития РК  
лекарственных средств и различных  
предметов медицинского назначения.

По вопросам распространения  
обращаться в редакцию.

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

Журнал не для продаж.

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

# Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал для врачей

№ 1 (144), 2021

Кардиология. Ревматология

*Уважаемые читатели!*

*Перед вами второй в этом году номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», который посвящен такой области медицины, как кардиология и ревматология.*

*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. Так, на страницах этого номера вы найдете Рекомендации Европейского кардиологического общества по дислипидемиям и Европейские рекомендации по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов.*

*На страницах издания опубликованы работы ведущих клиницистов Казахстана и СНГ, в которых представлены новейшие достижения в профилактике, диагностике, лечении и фармакотерапии заболеваний сердечно-сосудистой системы.*

*Очевидно, что журнал «Человек и Лекарство – Казахстан» за девять лет своего существования стал популярным, о чем свидетельствуют отзывы наших читателей. Мы открыли бесплатную подписку на нашем сайте – [www.chil.kz](http://www.chil.kz), где вы можете выбрать интересующий вас тематический номер.*

*В этом номере мы постарались осветить вопросы диагностики и лечения таких заболеваний ССС, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, а также же проблемы сексуальной дисфункции в кардиологии.*

**Желаем вам приятного и познавательного чтения!**

**С уважением, Дуйсеева Гульмира**



# СОДЕРЖАНИЕ

## АКТУАЛЬНАЯ ТЕМА

Рекомендации Европейского кардиологического общества по дислипидемиям: новое для практикующего врача. <i>В.В. Каиталап, А.И. Ершова, А.Н. Мешков, О.Л. Барбараш</i> .....	6
Современные препараты ацетилсалициловой кислоты в профилактике инсульта у больных гипертонической болезнью и возможности применения при COVID-19. <i>В.В. Скворцов, С.С. Байманкулов, Е.М. Скворцова, Е.В. Белякова</i> .....	12
Новые Европейские рекомендации 2019 года по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов (обзор). <i>В.П. Лупанов</i> .....	16

## НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Клиническая эффективность питавастатина. <i>Д.М. Аронов, М.Г. Бубнова</i> .....	24
Лекарственно-индуцированные аритмии. <i>М.В. Леонова</i> .....	36
Розувастатин: фармакоэкономические аспекты высокоинтенсивной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. <i>Э.В. Супрун</i> .....	52

## ОБЗОРЫ

Варианты течения хронической сердечной недостаточности у больных с сердечно-сосудистой патологией. Фокус на пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. <i>Ю.Н. Еремينا, Ю.Н. Федулаев, В.В. Ломайчиков, Н.Г. Артамонова, С.Э. Аракелов</i> .....	62
Вариабельность артериального давления. Коротко о важном. <i>О.Д. Остроумова, А.И. Кочетков</i> .....	68

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Несердечно-сосудистая коморбидность при хронических коронарных синдромах (обзор новых Европейских рекомендаций – 2019 по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов). <i>В.П. Лупанов</i> .....	72
Мозг как орган-мишень у пациентов с АГ в практике терапевта. <i>А.М. Мукатова</i> .....	78
Риск развития коронарных осложнений при фибрилляции предсердий. <i>Ж.Д. Кобалава, П.В. Лазарев</i> .....	82
Первичная профилактика кардиоваскулярных заболеваний при сахарном диабете: стратегия-2020. <i>В.И. Новиков, К.Ю. Новиков</i> .....	93

## КЛУБ КАРДИОЛОГОВ. ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ: НОВОЕ В ЛЕЧЕНИИ

Сравнительная эффективность приема эдоксабана и варфарина у больных с фибрилляцией предсердий: результаты рандомизированного исследования ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation – Thrombolysis in Myocardial Infarction 48). <i>Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., et al.</i> .....	101
Профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. <i>В.В. Скворцов, В.Д. Шевченко, Д.А. Штонда, Г.И. Малякин</i> .....	109

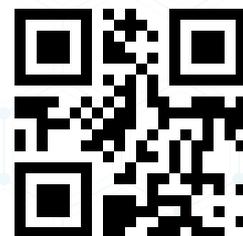
## КЛУБ РЕВМАТОЛОГОВ. СОВРЕМЕННАЯ РЕВМАТОЛОГИЯ

Перспективы анти-В-клеточной терапии в ревматологии. <i>Е.Л. Насонов</i> .....	115
Применение в ревматологической практике Международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья. <i>Р.Р. Ахунова, Г.Р. Ахунова</i> .....	129

НОВОСТИ .....	134
---------------	-----

# Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал для врачей



ТЕМАТИЧЕСКИЕ ИЗДАНИЯ  
ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ В МЕДИЦИНЕ



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

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

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

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

# Рекомендации Европейского кардиологического общества по дислипидемиям 2019 года: новое для практикующего врача



В.В. Кашталап<sup>1,2</sup>, А.И. Ершова<sup>3</sup>, А.Н. Мешков<sup>3</sup>, О.Л. Барбараш<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово, Россия

<sup>3</sup> ФГБУ НМИЦПМ Минздрава России, Москва, Россия

Прошло три года с момента выхода последних рекомендаций по ведению пациентов с дислипидемиями Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества атеросклероза (EAS). За это время крупные клинические исследования продемонстрировали эффективность терапии моноклональными антителами к PCSK9 в снижении уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) сверх уровней, достигнутых при интенсивном лечении статинами, что привело к значительному снижению сердечно-сосудистых событий (ССС) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) атеросклеротического генеза, в т. ч. с острым коронарным синдромом (ОКС) [1]. Важно отметить, что в этих исследованиях, по-видимому, не было нижнего порога уровня ХС-ЛПНП, при котором отсутствовала клиническая польза от лечения [2].

Исследование IMPROVEIT с эзетимибом показало большую пользу комбинированной терапии у пациентов с сахарным диабетом (СД), нежели у пациентов без СД, что отражает более высокий абсолютный риск ССС у пациентов с СД [3]. К настоящему времени, в основном по данным исследований с менделевской рандомизацией, появилось больше информации о генетических факторах, влияющих на уровни ХС-ЛПНП и риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) [4]. Все это привело к выходу в 2019 г. новых рекомендаций по ведению пациентов с дислипидемиями и пересмотру целого ряда ключевых аспектов диагностики и лечения таких пациентов. Информирование врачей и научных сотрудников об основных нововведениях в рекомендациях 2019 г. является целью данной работы.

## Нововведения в оценке сердечно-сосудистого риска

МСКТ коронарных артерий. Благодаря распространению

мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) коронарных артерий для оценки выраженности атеросклероза в коронарном русле и получению новых данных о прогностической значимости той или иной степени поражения коронарного бассейна [5] в новых рекомендациях по диагностике и лечению дислипидемий уделено отдельное внимание интерпретации результатов МСКТ коронарных артерий. Теперь лица с многососудистым поражением коронарного бассейна, по данным МСКТ коронарных артерий, а именно со стенозами >50% как минимум в двух коронарных артериях должны быть отнесены к категории очень высокого ССР, что было показано при 6-летнем наблюдении за асимптомными пациентами в исследовании CONFIRM [5].

**Сахарный диабет.** Необходимо четкое определение органов-мишеней, акцент на длительность заболевания. Ранее всех пациентов с СД относили к категории высокого и очень высокого риска. Теперь определение риска зависит от воз-

раста пациента и длительности СД. Ряд пациентов может быть отнесен даже к группе умеренного риска: молодые пациенты (моложе 35 лет с СД 1 типа, моложе 50 лет с СД 2 типа) без дополнительных факторов риска с длительностью СД <10 лет. Согласно новым рекомендациям по дислипидемиям пациенты с СД (1 или 2 типа) и поражением органа-мишени или тремя большими факторами риска относятся к категории очень высокого ССР, при этом в рекомендациях четко прописано, что подразумевается под поражением органов-мишеней: микроальбуминурия, ретинопатия, нейропатия. Лица с СД 1 типа и длительностью заболевания >20 лет также имеют очень высокий ССР. В других случаях, при течении СД ≥10 лет или наличии как минимум одного какого-либо фактора риска, пациенты относятся к категории высокого ССР. Кроме традиционных факторов риска учитывают такой фактор, как неалкогольная жировая болезнь печени [6].

**Семейная гиперхолестеринемия.** Больные с семейной ги-

перхолестеринемией безусловно относятся к категории как минимум высокого ССР, при этом давно известно, что популяция лиц с семейной гиперхолестеринемией весьма неоднородна: при наличии других факторов риска, независимых от гиперлипидемии, прогноз хуже, чем у лиц без дополнительных факторов риска [7]. В итоге в новых рекомендациях по диагностике и лечению дислипидемий к категории очень высокого риска отнесены не только те больные с семейной гиперхолестеринемией, у кого уже есть развившееся ССЗ атеросклеротического генеза, но и больные с дополнительными большими факторами риска (артериальная гипертензия, курение, ожирение, низкий уровень ХС-ЛПВП, повышенный уровень липопротеина (а), СД [7]).

**Атеросклеротические бляшки в сонных и/или бедренных артериях.** В рекомендациях 2019 г. по сравнению с предыдущими больше внимания уделено визуализирующим методам обследования, позволяющим точнее установить низкий или умеренный ССР. Если в предыдущей версии было рекомендовано рассматривать атеросклеротические бляшки сонных артерий как модификатор риска (класс рекомендаций IIb), то теперь при выявлении бляшек в сонных или бедренных артериях при проведении УЗИ артерий, несмотря на низкий или умеренный ССР по шкале SCORE, пациента следует отнести к категории высокого ССР (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B). Ряд крупных исследований, в т. ч. мета-анализ, подтверждают связь атеросклеротических бляшек в сонных или бедренных артериях с риском развития крупных ССС [8–10], в то же время возникает вопрос о правомерности одинакового подхода к пациентам, например, с единственной и множественными бляшками, с гиперэхогенной и гипоэхогенной бляшкой и т. д. Так, U. Vaber et al. при наблюдении за асимптомными лицами (средний возраст 69 лет) показали, что риск

развития крупных ССС увеличивается со степенью поражения каротидных артерий, однако не отличается от риска у пациентов с минимальным поражением каротидных артерий (1-я тертиль суммарной площади бляшек в сонных артериях) и пациентов без атеросклеротических изменений в сонных артериях [11].

**Индекс коронарного кальция >100.** В новых рекомендациях к модификатору ССР, более сильному, чем атеросклеротическая бляшка в периферических артериях, отнесен индекс коронарного кальция. Если раньше лиц с индексом Агатсона >400 относили к категории более высокого ССР, то согласно новым рекомендациям индекс Агатсона >100 у лиц низкого или умеренного ССР по шкале SCORE свидетельствует о высоком ССР (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) [12].

**ХС-ЛПНП >4,9 ммоль/л.** Доказано, что лиц с выраженным повышением уровня холестерина следует относить к категории высокого риска, однако и в шкале SCORE, и в предыдущей версии рекомендаций по дислипидемиям в оценке риска использовался только общий холестерин. Согласно последней версии рекомендаций все пациенты с уровнем ХС-ЛПНП >4,9 ммоль/л (>190 мг/дл) вне зависимости от наличия ССЗ атеросклеротического генеза относятся к категории высокого риска, а следовательно, требуют назначения гиполипидемической терапии. В post-hoc анализе исследования WOSCOPS было показано преимущество такого подхода в первичной профилактике: снижение риска ИБС на 28%, сердечно-сосудистой смертности на 25% и общей смертности на 18% в результате лечения правастатином 40 мг/сут в течение 20 лет [13].

**Липопротеин (а) >180 мг/дл.** Повышенный уровень липопротеина (а) ассоциирован с увеличением риска развития ССЗ атеросклеротического генеза. Результаты одного из последних исследований показали, что уровень липопротеина

(а) >180 мг/дл по риску развития ССЗ атеросклеротического генеза является эквивалентом семейной гиперхолестеринемии [14], в связи с чем вне зависимости от риска, определенного по шкале SCORE, у пациента с повышенным уровнем липопротеина (а), согласно новым рекомендациям, как минимум высокий ССР.

**Новая шкала SCORE.** В рекомендациях по ведению больных с дислипидемиями 2019 г. представлена обновленная версия широко применяемой шкалы SCORE, позволяющей оценить риск развития фатального ССЗ в течение ближайших 10 лет. Новая шкала позволяет определять риск у лиц в возрасте до 70 лет, а не 65, как это было ранее. В новом варианте SCORE пересмотрено сочетанное влияние факторов и возраста на ССР, в результате снижена завышенная оценка риска у пожилых людей в исходной диаграмме SCORE [15]. Кроме того, в новую версию SCORE не включен уровень общего холестерина (ОХС) 8 ммоль/л, т. к. лица с таким уровнем ОХС автоматически должны быть отнесены как минимум к категории высокого ССР.

### Целевые уровни атерогенных компонентов липидограммы

В новой версии рекомендаций по дислипидемиям ESC и EAS представлены обновленные целевые уровни атерогенных фракций липидограммы, которые одновременно являются маркерами ССР [липопротеины низкой плотности (ХС-ЛПНП), триглицериды (ТГ), липопротеины невысокой плотности (ХС-нЛПВП)] и факторами, которые подлежат активной медикаментозной коррекции.

В частности, для ХС-ЛПНП (при первичной цели терапии) у пациентов очень высокого ССР определена цель снижения <1,4 ммоль/л и ≥50% снижение от исходного уровня [16–18].

У пациентов высокого риска целевые значения ХС-ЛПНП должны в настоящее время, со-

гласно рекомендациям, составлять  $<1,8$  ммоль/л и  $\geq 50\%$  снижение от исходного уровня (ранее в предыдущей версии европейских клинических рекомендаций эта цель была определена для категории очень высокого риска) [17, 18]. Важно отметить значимость добавления цели снижения ХС-ЛПНП на 50% и более. Эта цель автоматически достигается у всех пациентов с высоким уровнем ХС-ЛПНП, если у пациента достигнуты соответствующие целевые уровни:  $<1,4$  ммоль/л или  $<1,8$  ммоль/л. Однако у лиц с очень высоким ССР и исходно невысоким уровнем ХС-ЛПНП, например 2,2 ммоль/л, недостаточно снизить уровень ХС-ЛПНП  $<1,4$  ммоль/л, необходимо снизить ХС-ЛПНП на 50% и более, т. е. ниже 1,1 ммоль/л. Это же относится и к лицам с высоким ССР.

В новых рекомендациях также снизился целевой уровень ХС-ЛПНП для лиц с умеренным риском –  $<2,6$  ммоль/л. Важно отметить, что впервые в европейских рекомендациях появился целевой уровень ХС-ЛПНП для лиц с низким риском и составил менее 3,0 ммоль/л.

Целевые уровни ХС-неЛПВП (вторичная цель терапии, редко используется в реальной клинической практике в России):  $<2,2$ ;  $<2,6$ ;  $<3,4$  ммоль/л для пациентов очень высокого, высокого и умеренного риска соответственно [19, 20]. ХС-неЛПВП как ориентир эффективности терапии играет важную роль у лиц с уровнем ТГ более 4,5 ммоль/л, когда расчетным методом уровень ХС-ЛПНП получить нельзя, а возможности измерить уровень ХС-ЛПНП прямым методом нет.

В новой версии европейских рекомендаций определены целевые уровни и для аполипопротеина В в качестве вторичной цели терапии:  $<65$ ;  $<80$ ;  $<100$  мг/дл для пациентов очень высокого, высокого и умеренного риска соответственно [21]. У лиц с гипертриглицеридемией показатель аполипопротеина В даже более

информативен, чем ХС-неЛПВП. Целевые значения ТГ не указаны, однако значение ТГ  $<1,7$  ммоль/л соответствует более низкому ССР.

Впервые в рекомендациях определено так называемое правило 2x2 (так его назвали отечественные эксперты), а именно: у пациентов с наличием ССЗ, у которых в течение 2 лет наблюдения на фоне приема максимально переносимой дозы статинов развивается второе ССС (необязательно в одном сосудистом бассейне, это могут быть и инфаркт миокарда и ишемический инсульт), целевой уровень ХС-ЛПНП должен быть  $<1,0$  ммоль/л (IIbV) [1]. Основанием для такой рекомендации послужили, в частности, результаты исследования FOURIER, в котором более 80% участников имели инфаркт миокарда в анамнезе: в результате достижения уровня ХС-ЛПНП 0,8 ммоль/л на фоне терапии ингибитором PCSK9 (эволюкумабом) было достигнуто снижение относительного риска развития ССС на 15% [22].

#### Новшества в подходах к гиполипидемической терапии

Как и во всех предыдущих версиях клинических рекомендаций, посвященных дислипидемиям, новые рекомендации предлагают активно убеждать пациентов в изменении образа жизни, а также применять медикаментозную терапию для первичной профилактики в зависимости от уровня риска по SCORE и исходного уровня ХС-ЛПНП. При вторичной профилактике медикаментозная терапия предлагается всем пациентам с уровнем ХС-ЛПНП от 1,4 ммоль/л и более (IIaA).

В качестве основного компонента медикаментозной терапии в текущей версии клинических рекомендаций рассматриваются статины. При этом указывается, что для достижения целей терапии у пациентов в зависимости от ССР необходимо применять высокоинтенсивные статины в

максимально переносимых дозах (IA). Если с помощью монотерапии статинами в максимально переносимых дозах не удастся добиться обозначенных в рекомендациях целей, необходимо использовать комбинированный подход к терапии и присоединить эзетимиб (I B). Если и в этом случае целей не удастся достичь, то необходимо использование комбинации статина, эзетимиба и третьей группы препаратов – ингибиторов PCSK9 (IA для вторичной профилактики и IIbV – для первичной). Такой подход к терапии позволяет суммарно снизить исходный уровень ХС-ЛПНП на 85% [23].

При подтвержденной непереносимости любых доз статинов в качестве терапевтического агента для лечения дислипидемий необходимо использовать эзетимиб (IIaC). Если на фоне применения эзетимиба целевые уровни не достигнуты, при подтвержденной непереносимости статинов может обсуждаться присоединение к лечению ингибитора PCSK9 (IIbC).

В отношении пациентов с гипертриглицеридемией (ТГ  $>2,3$  ммоль/л) в качестве терапии первой линии для снижения ССР у пациентов с высоким риском рекомендуется использование статинов (IB). У пациентов с высоким и очень высоким риском и уровнем ТГ 1,5–5,6 ммоль/л, несмотря на использование статинов, следует применять эйкозапентаеновую кислоту в дозе 4 г/сут в комбинации со статином (IIaB).

Для первичной профилактики у пациентов с целевыми значениями ХС-ЛПНП и уровнем ТГ  $>2,3$  ммоль/л может обсуждаться применение фенофибрата и безафибрата в комбинации со статинами (IIbV). Такой же подход предлагается для пациентов с высоким риском (IIbC).

В рекомендациях также описываются подходы к ведению дислипидемий у пациентов отдельных категорий, включая семейную гиперхолестеринемию,

СД, хроническую болезнь почек, ОКС. Новой и принципиально важной рекомендацией по ведению больных с ОКС является назначение ингибиторов PCSK9 лицам с недостигнутым целевым уровнем на фоне высокоинтенсивной терапии статином в максимальной дозе и эзетимибом еще во время госпитализации, т. е. как можно быстрее после развития острого ССС (ИаС). В экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что развитие инфаркта миокарда сопровождается повышением уровня PCSK9 [24]. В свою очередь, повышение уровня PCSK9 у пациентов с ОКС ассоциировано с увеличением риска ССС в течение последующего года, что и послужило основанием для включения рекомендации по назначению ингибиторов PCSK9 в первые дни после развития ОКС [25].

Общая идеология рекомендаций исходит из того, что на начальном этапе необходима прицельная и строгая стратификация ССР при первичной профилактике с учетом отягощающих риск факторов. Все пациенты, имеющие: индекс по шкале SCORE  $\geq 10\%$ ; СД с поражением органов-мишеней; тяжелые проявления хронической болезни почек; семейную гиперхолестеринемию с атеросклеротическими ССЗ; установленный диагноз атеросклеротического ССЗ либо морфологические проявления атеросклероза (бляшка  $>50\%$ ), выявленные с помощью любой визуализационной технологии, относятся к категории очень высокого риска и требуют для достижения строго установленного уровня ХС-ЛПНП агрессивной и чаще всего комбинированной терапии статинами в максимально переносимых дозах, эзетимибом и ингибиторами PCSK9, если использование предыдущих двух опций терапии не увенчалось достижением установленных целей. Таким образом, с нарастанием тяжести ССР усиливается агрессивность гиполипидемической

терапии. Назначая липидснижающую терапию, врач снижает ССР. Эффективность такого подхода оценивают, соотнося достигнутые показатели липидограммы с установленными ранее целями терапии. Это базовое послание текущей редакции Европейских рекомендаций по ведению дислипидемий 2019 г.

### **Возможности использования высокоинтенсивной терапии статинами**

Основой липидснижающей терапии являются высокоэффективные статины в максимально переносимых дозах (обеспечивающих снижение исходного уровня ХС-ЛПНП  $\geq 50\%$ ). К таковым относятся аторвастатин в дозе 40–80 мг/сут и розувастатин в дозе 20–40 мг/сут.

Розувастатин – это холестеринснижающий лекарственный препарат из группы ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы, синтетический статин IV поколения. К достоинствам этого препарата относится то, что он лишь на 10% подвергается метаболизму системой цитохрома P450 – его изоферментом CYP2C9. Основная активность обусловлена действием неизменной молекулы розувастатина. При этом изофермент CYP2C9 участвует в метаболизме других лекарственных препаратов в гораздо меньшей степени, чем другие изоферменты, что обеспечивает очень низкий риск неблагоприятных лекарственных взаимодействий при приеме розувастатина.

Розувастатин в качестве высокоинтенсивного медикаментозного препарата для липидснижающей терапии доказал свою эффективность в целом ряде крупных международных рандомизированных клинических исследований (РКИ). В РКИ METEOR [26] показан эффект розувастатина в дозе 40 мг в отличие от плацебо в отношении атеросклероза сонных артерий у 984 пациентов без ИБС. По истечении 2 лет на-

блюдения в группе розувастатина отмечена регрессия исходно выявленных атером, оцененная по уменьшению максимальной толщины комплекса интима-медиа ( $p < 0,001$ ). Эти изменения ассоциировались со снижением значений ХС-ЛПНП почти на 49% от исходного уровня. Результаты РКИ METEOR подтвердили не только высокий липидснижающий эффект розувастатина, но и его способность замедлять прогрессирование атеросклероза и снижать общий ССР.

В исследовании STELLAR розувастатин 10 мг снижал уровень ХС-ЛПНП на 46%, ТГ на 20% и повышал уровень ХС-ЛПВП («хорошего» холестерина) на 8% [27]. При этом эффективность дозировок розувастатина 10–40 мг составила 52–63% в отношении снижения ХС-ЛПНП, тогда как другие статины (аторвастатин, правастатин, симвастатин в различных дозировках) не показывали таких эффектов.

Эффект розувастатина, применяемого для первичной профилактики, был оценен в РКИ JUPITER [28] с участием 17 802 пациентов без ИБС, инсульта, СД, со значениями ХС-ЛПНП  $< 130$  мг/дл, высокочувствительного С-реактивного белка  $\geq 2$  мг/дл, ТГ  $< 500$  мг/дл. Пациентов рандомизировали в группу розувастатина 20 мг или плацебо. В течение среднего периода наблюдения 1,8 года (максимальный период – 5 лет) в группе розувастатина значительно меньше развивались фатальные и нефатальные инфаркты миокарда, фатальные и нефатальные ишемические инсульты. Таким образом, высокий эффект розувастатина для первичной профилактики у пациентов с дислипидемией не вызывает сомнений.

То, что розувастатин в настоящее время все активнее используется и для вторичной профилактики, объясняется его высокой эффективностью в отношении снижения уровня ХС-ЛПНП. Доказательными в этом отношении являются результаты

РКИ ASTEROID [29], где пациенты с ИБС (по данным проведенной коронарографии) получали розувастатин в дозе 40 мг/сут или плацебо в течение 2 лет. По итогам исследования уровень ХС-ЛПНП снижался на 53,2% в группе розувастатина, значения ХС-ЛПВП повышались почти на 15%, а также уменьшался объем индексной атеромы в коронарных артериях на 9% (по данным повторного проведения коронарографии). Важно подчеркнуть идеальный профиль

безопасности розувастатина. За 2 года приема розувастатина в максимальной терапевтической дозировке не было выявлено ни одного клинически значимого случая гепатотоксического влияния, миопатии или рабдомиолиза. Таким образом, розувастатин в дозах от 10 до 40 мг/сут является высокоэффективным средством для коррекции дислипидемии у пациентов различного ССЗ, безопасным в отношении риска лекарственных взаимодействий и побочных эффектов.

### Заключение

Рекомендации по ведению пациентов с дислипидемиями 2019 г. содержат целый ряд новых положений, направленных на дальнейшее снижение бремени ССЗ в европейских странах. Строгое выполнение практикующими врачами основных положений новых рекомендаций является необходимым условием, которое позволит снизить заболеваемость и смертность от ССЗ в Российской Федерации, что является стратегической задачей отечественного здравоохранения [30].

### Список литературы:

1. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C. et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;76:1713–1722.
2. Giugliano R.P., Pedersen T.R., Park J.G. et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet.* 2017;390:1962–1971.
3. Giugliano R.P., Cannon C.P., Blazing M.A. et al. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: vytorin Efficacy International Trial). *Circulation.* 2018;137:1571–1582.
4. Benn M. and Nordestgaard B.G. From genome-wide association studies to Mendelian randomization: novel opportunities for understanding cardiovascular disease causality, pathogenesis, prevention, and treatment. *Cardiovasc. Res.* 2018;114:1192–1208.
5. Cho I., Al'Aref S.J., Berger A. et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography findings in asymptomatic individuals: a 6-year follow-up from the prospective multicentre international CONFIRM study. *Eur Heart J.* 2018;39:934–941.
6. Targher G., Lonardo A., Byrne C.D. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14:99–114.
7. Watts G.F., Sullivan D.R., Poplawski N. et al. Familial hypercholesterolaemia: a model of care for Australasia. *Atheroscler Suppl.* 2011;12:221–263. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.001.
8. Nambi V., Chambless L., Folsom A.R. et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(15):1600–1607. DOI:10.1016/j.jacc.2009.11.075.
9. Inaba Y., Chen J.A., Bergmann S.R. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: a meta-analysis. *Atherosclerosis.* 2012;220(1):128–133. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.044.
10. Held C., Hjemdahl P., Eriksson S.V. et al. Prognostic implications of intima-media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J.* 2001;22(1):62–72. DOI:10.1053/euhj.1999.2006.
11. Baber U., Mehran R., Sartori S. et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the BioImage study. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65:10651074.
12. Mortensen M.B., Falk E., Li D. et al. Statin trials, cardiovascular events, and coronary artery calcification: implications for a trial-based approach to statin therapy in MESA. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11:221230.
13. Vallejo-Vaz A.J., Robertson M., Catapano A.L. et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering for the primary prevention of cardiovascular disease among men with primary elevations of low-density lipoprotein cholesterol levels of 190 mg/dL or above: analyses from the WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) 5-year randomized trial and 20-year observational follow-up. *Circulation* 2017;136:1878–1891.
14. Burgess S., Ference B.A., Staley J.R. et al. European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition Cardiovascular Disease (EPIC-CVD) Consortium. Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for lipoprotein(a)-lowering therapies: a Mendelian randomization analysis. *JAMA Cardiol.* 2018;3:619–627.
15. Cooney M.T., Selmer R., Lindman A. et al. SCORE and CONOR investigators. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. *Eur J Prev Cardiol.* 2016;23:1093–1103.
16. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P. et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372:2387–2397.
17. Baigent C., Blackwell L., Emberson J. et al. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a metaanalysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376:1670–1681.

18. Fulcher J., O'Connell R., Voysey M. et al. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385:1397–1405.
19. Charlton-Menys V., Betteridge D.J., Colhoun H. et al. Targets of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Clin Chem*. 2009;55:473–480.
20. Thompson A., Danesh J. Associations between apolipoprotein B, apolipoprotein AI, the apolipoprotein B/AI ratio and coronary heart disease: a literature-based meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med*. 2006;259:481–492.
21. Robinson J.G., Wang S., Smith B.J., Jacobson T.A. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:316–322.
22. Sabatine M.S., Leiter L.A., Wiviott S.D. et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:941–950.
23. Schwartz G.G., Steg P.G., Szarek M. et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097–2107.
24. Navarese E.P., Kolodziejczak M., Kereiakes D.J. et al. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Monoclonal Antibodies for Acute Coronary Syndrome: A Narrative Review. *Ann Intern Med*. 2016;164(9):600–607. DOI: 10.7326/M15-2994.
25. Navarese E.P., Kolodziejczak M., Winter M.P. et al. Association of PCSK9 with platelet reactivity in patients with acute coronary syndrome treated with prasugrel or ticagrelor: The PCSK9-REACT study. *Int J Cardiol*. 2017;227:644–649. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.10.084.
26. Crouse J.R. 3rd, Raichlen J.S., Riley W.A. et al. METEOR Study Group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA*. 2007;297(12):1344–1353.
27. McKenney J.M., Jones P.H., Adamczyk M.A. et al. STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin*. 2003;19(8):689–698.
28. Ridker P.M., Danielson E., Fonseca F.A. et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195–2207. DOI: 10.1056/NEJMoa0807646.
29. Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I. et al. ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA*. 2006;295(13):1556–1565.
30. Мосейчук К.А., Воробьев А.В., Лукьянов М.М. и др. Пациент с дислипидемией: проблемы диагностики и лечения по данным регистра РЕКВАЗА. Профилактическая медицина. 2017;20(1–2):15. [Moseychuk K.A., Vorobyov A.V., Lukyanov M.M. et al. Patient with dyslipidemia: problems of diagnosis and treatment according to the REQUASE register. *Preventative medicine*. 2017;20 (1–2):15 (in Russ.)].

Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ (Русский медицинский журнал): [https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Rekomendacii\\_Evropeyskogo\\_kardiologicheskogo\\_obschestva\\_po\\_dislipidemiyam\\_2019\\_goda\\_novoe\\_dlya\\_praktikuyuschego\\_vracha/#ixzz6mHv9ij7D](https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Rekomendacii_Evropeyskogo_kardiologicheskogo_obschestva_po_dislipidemiyam_2019_goda_novoe_dlya_praktikuyuschego_vracha/#ixzz6mHv9ij7D)

Контент доступен под лицензией Creative Commons «Attribution» («Атрибуция») 4.0 Всемирная.

# Современные препараты ацетилсалициловой кислоты в профилактике инсульта у больных гипертонической болезнью и возможности применения при COVID-19



В.В. Скворцов – д.м.н., доцент, С.С. Байманкулов, Е.М. Скворцова, Е.В. Белякова  
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ

**Резюме:** на данный момент основой вторичной профилактики инсультов является антитромбоцитарная терапия. Основным антиагрегантом в лечении является ацетилсалициловая кислота (АСК). В этой статье проведена оценка применения нового лекарственного средства Тромбопол Нео в профилактике инсультов, а также влияние ацетилсалициловой кислоты на снижение смертности от COVID-19, исходя из работы врачей Мэрилендского университета и других исследовательских центров США. Стоит отметить, что эти результаты еще предстоит подтвердить в более масштабных исследованиях.

**Ключевые слова:** инсульт, ацетилсалициловая кислота, НПВП-ассоциированная гастропатия, антиагреганты, COVID-19.

**Summary:** At the moment, the basis of secondary prevention of strokes is antiplatelet therapy. The main antiplatelet agent in the treatment is acetylsalicylic acid (ASA). This article evaluates the use of the new drug Thrombopol Neo in the prevention of strokes, as well as in reducing death from COVID-19, based on the work of doctors at the University of Maryland and other US research centers. It is worth noting that these results have yet to be confirmed in larger studies.

**Keywords:** stroke, acetylsalicylic acid, NSAIDs-associated gastropathy, antiplatelets, COVID-19.

По оценке Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной инвалидизации и смертности во всем мире. Ни по одной другой причине ежегодно не умирает столько людей, сколько от ССЗ. Помимо других заболеваний в эту группу входит и цереброваскулярная болезнь (инсульты). Пациенты, перенесшие эти события, нуждаются в последующем пожизненном лечении, требующем высоких затрат. Поэтому инфаркты и инсульты ложатся не только социальным, но и экономическим бременем как на самого пациента и его семью, так и на систему здравоохранения и общество в целом [1, 2].

Тромбообразование играет ключевую роль в развитии и прогрессировании большинства сердечно-сосудистых заболеваний.

Применение антиагрегационной (антитромботической) терапии направлено на одно из важнейших патогенетических звеньев заболеваний сердечно-сосудистой системы – лечение и профилактику атеротромбоза, морфологически характеризующегося наличием разрыва, трещины или эрозии на поверхности атеросклеротической бляшки, которые «прикрыты» тромбами различных размеров, от пристеночного до полностью окклюзирующего просвет артерии.

На протяжении многих лет основой профилактики тяжелых гипертонических кризов, транзиторных ишемических атак (ТИА), инсультов является антитромбоцитарная терапия. Основным препаратом в лечении антиагрегантами является ацетилсалициловая кислота (АСК).

Большинство фармакологических эффектов АСК связаны с

ингибированием фермента циклооксигеназы (ЦОГ). ЦОГ является катализатором одного из этапов метаболизма арахидоновой кислоты, являющейся составной частью фосфолипидов мембран различных клеток, в том числе тромбоцитов и эндотелия сосудов. После стимуляции клетки (например, повреждением) арахидоновая кислота высвобождается из мембранных фосфолипидов и превращается в результате каскада ферментативных реакций во множество активных соединений. Эти превращения идут по двум путям: циклооксигеназному (катализатор – циклооксигеназа, основные продукты – простаноиды, включая простагландин и тромбоксан А<sub>2</sub>) и липоксигеназному (катализатор – липоксигеназа, основные продукты – лейкотриены).

ЦОГ существует в виде, по крайней мере, двух изомеров: ЦОГ-1

оказывает влияние на целостность слизистой оболочки, функцию тромбоцитов и почечный кровоток; ЦОГ-2 контролирует продукцию простаглицина в эндотелии сосудов и других простаглицлинов при воспалительных состояниях.

В дозах более 300 мг АСК подавляет оба изомера ЦОГ, а в низких дозах – воздействует, в основном, на ЦОГ-1 тромбоцитов. Тромбоксан А<sub>2</sub>, синтезирующийся, главным образом, тромбоцитами, способствует агрегации тромбоцитов и обладает сосудосуживающими свойствами.

Простаглицлин, образующийся, в основном, клетками эндотелия сосудов, напротив, подавляет агрегацию тромбоцитов и вызывает расширение сосудов. АСК подавляет синтез как тромбоксана, так и простаглицлина, однако синтез тромбоксана ингибируется более эффективно, чем синтез простаглицлина, вследствие большей чувствительности ЦОГ тромбоцитов к влиянию АСК [5, 6, 7].

Образуя в процессе ацетилирования ковалентную связь с ЦОГ, АСК необратимо блокирует активность фермента, поэтому возобновление действия ЦОГ возможно только путем синтеза новых порций ЦОГ, что и происходит во всех тканях, кроме тромбоцитов. Причиной является отсутствие ядра в тромбоцитах, а следовательно – способности синтезировать белки. Таким образом, тромбоциты теряют способность продуцировать тромбоксан до конца своей жизни (в среднем 7–10 дней).

В отличие от тромбоцитов клетки эндотелия кровеносных сосудов способны ресинтезировать ЦОГ, поэтому недостаток простаглицлина быстро компенсируется. Даже при употреблении высоких доз АСК активность ЦОГ эндотелия и синтез простаглицлина в значительной мере восстанавливается в течение 3–6 [5, 7].

Во время и после всасывания ацетилсалициловая кислота превращается в главный метаболит – салициловую кислоту, которая метаболизируется, главным образом,

в печени под влиянием ферментов печени с образованием таких метаболитов, как фенилсалицилат, глюкуронида салицилат и салициловая кислота, обнаруживаемых во многих тканях и в моче. У женщин процесс метаболизма проходит медленнее (меньшая активность ферментов в сыворотке крови). Ацетилсалициловая кислота и салициловая кислота в высокой степени связываются с белками плазмы крови (от 66 до 98%, в зависимости от дозы) и быстро распределяются в организме [5, 6].

T<sub>1/2</sub> ацетилсалициловой кислоты из плазмы крови составляет около 15–20 мин. В отличие от других салицилатов, при многократном приеме препарата негидролизованная ацетилсалициловая кислота не накапливается в сыворотке крови. Только 1% принятой внутрь ацетилсалициловой кислоты выводится почками в виде негидролизованной ацетилсалициловой кислоты, остальная часть выводится в виде салицилатов и их метаболитов. У пациентов с нормальной функцией почек 80–100% разовой дозы препарата выводится почками в течение 24–72 ч. [5].

Эффективность и безопасность АСК изучалась во многих рандомизированных контролируемых исследованиях. Мета-анализ 7 таких исследований применения антитромбоцитарных препаратов у пациентов с ТИА (вторичная профилактика) показал значительную редукцию риска (на 40–90%) повторных ТИА, инсульта или смерти.

Мета-анализ клинических испытаний, проведенный в рамках Сотрудничества по испытаниям антитромбоцитарных препаратов (1994), объединил 18 рандомизированных контролируемых исследований продолжительностью не менее месяца, в которых участвовало 11 707 пациентов, имеющих в анамнезе ТИА, малый или большой инсульт, нестабильную стенокардию или инфаркт миокарда.

Результаты мета-анализа показали, что длительное (в среднем около 3 лет) применение АСК в дозах от 30 до 1500 мг в сутки стати-

стически достоверно снижало риск повторных нефатальных сосудистых событий, таких как инсульт, на 22%, а сосудистую смертность – на 15%. Частота несмертельных инсультов снижалась на 23%. Суммарный риск развития первичного или повторного инсульта и смертельного инсульта при лечении аспирином больных, имеющих атеросклеротическое заболевание сосудов мозга, снижается примерно на 25%, что является статистически и клинически значимым результатом [1, 4, 6, 7, 8].

К настоящему времени многочисленные рекомендации ориентированы на применение АСК в качестве меры по первичной профилактике ССЗ. К ним относятся:

- Европейские рекомендации по предотвращению ССЗ (2007 г.)
- Рекомендации Американской ассоциации сердца (<http://americanheart.org>)
- Совместные рекомендации Американской ассоциации сердца и Американской ассоциации кардиологов по предотвращению осложнений ССЗ у пациентов с коронарными и другими атеросклеротическими сосудистыми болезнями (2006 г.)
- Базовое руководство Американской ассоциации сердца по предотвращению ССЗ у женщин (2007 г.)
- Рекомендации Новозеландского сердечно-сосудистого общества (2005 г.)
- Европейские рекомендации по управлению артериальной гипертензией (2007 г.)
- Объединенные британские рекомендации (2005 г.)
- Руководство для клинической профилактической службы 2008 г.: рекомендации для американских профилактических целевых групп (USPSTF)
- Руководство Американского пульмонологического колледжа по клинической практике антиагрегантных лекарств (2008 г.)

Согласно Национальным рекомендациям (РФ) по эффективности и безопасности лекарственной терапии при первичной и вторич-

ной профилактике ССЗ антиагреганты относятся к лекарственным средствам для первичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Для снижения риска смерти у пациентов с подозрением на острый инфаркт миокарда применяют препарат в дозе 100-300 мг в сутки. В течение 30 дней после инфаркта продолжают принимать поддерживающую дозу 75-300 мг в сутки. Через 30 дней следует рассмотреть вопрос о дальнейшей профилактике рецидива инфаркта миокарда.

Для профилактики инфаркта миокарда пациентам с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (сахарный диабет, контролируемая артериальная гипертензия) и лицам с многофакторным риском сердечно-сосудистых заболеваний (гиперлипидемия, ожирение, табакокурение, пожилой возраст и др.) применяют 100 мг в сутки.

Для снижения риска развития заболевания и смерти у пациентов со стабильной и нестабильной стенокардией: 50 мг в сутки.

Для вторичной профилактики инсульта применяют препарат в дозе 75 мг в сутки.

Для снижения риска транзиторных ишемических атак (ТИА) и инсульта у пациентов с ТИА применяют 100-300 мг в сутки.

Для профилактики тромбоэмболии после операций на сосудах (чрескожная транслюминарная катетерная ангиопластика (РТСА), эндартерэктомия сонной артерии, аортокоронарное шунтирование (САВГ), артериовенозное шунтирование) применяют препарат в дозе 50 мг в сутки ежедневно.

Для профилактики тромбоза глубоких вен и эмболии легочной артерии после длительного состояния иммобилизации (после хирургических операций) – 50-100 мг в сутки через день [1, 2, 5, 7, 8].

### О препарате Тромбопол Нео

При доказанной клинической эффективности существует про-

блема отказа от применения препаратов АСК. Это связано с тем, что, как и все нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), АСК оказывает побочные действия, негативно влияя на слизистые оболочки ЖКТ. Такие эффекты принято называть НПВП-ассоциированными гастропатиями. НПВП-гастропатия – собирательный термин, включающий в себя, по разным источникам данных, эффекты неблагоприятного воздействия нестероидных противовоспалительных препаратов на слизистые ЖКТ, начиная с диспепсии, заканчивая желудочно-кишечными кровотечениями. Гастротоксический эффект является дозозависимым [6] и обусловлен накоплением в клетках эпителия желудочно-кишечного тракта НПВП. Для обеспечения баланса между терапевтическим действием и возможными побочными эффектами со стороны ЖКТ, доза АСК должна быть минимально эффективной. Оптимальная доза ацетилсалициловой кислоты составляет 50-100 мг/сут. [6, 7, 8]. В связи с этим, усилия фармакологов направлены на создание препаратов АСК, в минимальной степени воздействующих на слизистую оболочку желудка [8, 9].

Тромбопол Нео – препарат, покрытый кишечнорастворимой оболочкой, устойчивой к воздействию желудочного сока и не раздражающей слизистую желудка. [5]. Данный препарат позволяет минимизировать риск развития осложнений со стороны желудка, и упаковка на 120 таблеток в дозировке 75 мг, подходит для длительного применения. Также в препарате Тромбопол Нео имеются частицы «Натрия крахмала гликолят», являющиеся дезинтегрантом.

В ходе проведенного фармакоэкономического исследования было установлено, что:

1. Терапия ЛС Тромбопол Нео согласно результатам анализа «минимизации затрат» является доминантной и позволяет снизить сумму прямых затрат при лечении пациентов с пере-

несенными ССЗ, а также уменьшает риски развития осложнений со стороны желудка.

2. Проведенный анализ «влияния на бюджет» показал, что использование Тромбопол Нео может приводить к экономии бюджетных средств, по сравнению с использованием других ЛС АСК [4, 5, 9].

### Применение АСК при COVID-19

У пациентов с критическим течением COVID-19 развивается васкулярная эндотелиальная дисфункция, коагулопатия, тромбозы с наличием антител к фосфолипидам, с клинической картиной, напоминающей катастрофический антифосфолипидный синдром. Клинические и патологические изменения трудно дифференцировать с полиорганом тромбозом, развивающимся при ДВС и тромботической микроангиопатии (ТМА).

В патогенезе COVID-19 поражение микроциркуляторного русла играет важнейшую роль. Для поражения легких при COVID-19 характерны выраженное полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, а также ветвей легочных артерий и вен, со сладжами эритроцитов, свежими фибриновыми и организующимися тромбами; внутрибронхиальные, внутрибронхиолярные и интраальвеолярные кровоизлияния, являющиеся субстратом для кровохарканья, а также периваскулярные кровоизлияния. Выраженный альвеолярно-геморрагический синдром характерен для большинства наблюдений, вплоть до формирования, фактически, геморрагических инфарктов (хотя и истинные геморрагические инфаркты не редки).

Тромбы сосудов легких важно отличать от тромбоэмболов, так как тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) также характерна для COVID-19. Тромбоз легочных артерий иногда прогрессирует до правых отделов сердца, описан тромбоз артерий разных органов с развитием их инфарктов (миокарда,

головного мозга, кишечника, почек, селезенки), описана также гангрена конечностей. Это отличает изменения в легких при COVID-19 от ранее наблюдавшихся при гриппе А/Н1N1 и других коронавирусных инфекциях. Несмотря на выраженный альвеолярно-геморрагический синдром, значительных отложений гемосидерина не наблюдается. Описанные поражения легких и других органов являются причиной смерти без присоединения бактериальной или микотической суперинфекции. Ее частота не превышает 30-35%, в основном у больных при длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ).

В исследовании, опубликованном в журнале *Anesthesia & Analgesia*, были включены 420 пациентов. Средний возраст составил 55 лет.

Девяносто восемь пациентов (23,7 %) получали АСК, а 314 пациентов (76,3%) – нет. Из тех, кто получал АСК, 75,5% принимали его до поступления и 86,7% получали его в течение 24 часов после госпитализации [11].

При поступлении жизненные и лабораторные показатели не различались между группами, за исключением фибриногена, который был значительно ниже у пациентов, принимающих АСК.

Выяснилось, что у таких пациентов риск оказаться в отделении интенсивной терапии был снижен на 43%, необходимость искусственной вентиляции легких появлялась на 44% реже, а также они на 47% реже умирали в больнице.

Таким образом, данное исследование позволяет предположить, что применение АСК может иметь положительный эффект у пациентов с COVID-19, принимая во внимание необратимый антитромбоцитарный эффект АСК и гиперкоагулятивность пациентов с данным инфекционным заболеванием [1, 10, 11].

### Список литературы:

1. Всемирная организация здравоохранения. Сердечно-сосудистые заболевания // Информационный бюллетень №317. –2015.
2. Всемирный атлас сердечно-сосудистых заболеваний и борьбы с ними. Всемирная организация здравоохранения – 2013 г. – 163 с.
3. МЗ РФ Заболеваемость всего населения в 2014 году // Статистические материалы. – 2014.
4. Antithrombotic Trialists' Collaboration Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients // *BMJ* – 2002. – V.324 – P.71-86.
5. Кропачева Е.С. Практические основы терапии ацетилсалициловой кислотой // *Атмосфера. Новости кардиологии*. – 2014. – No2. С.28–32.
6. Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф. Сравнительный анализ основных и побочных эффектов различных форм ацетилсалициловой кислоты // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2014. – No13. С. 1-4.
7. Говорин А.В., Филёв А.П. Ацетилсалициловая кислота в профилактике атеротромбоза // *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. – 2013. – No9(4).
8. Задионченко В. М. Тромбо АСС в терапии сердечно-сосудистой патологии // *Медицинский совет*. – 2011. – No11-12. – С.110–113.
9. Хабриев Р.У., Куликов А.Ю., Арина Е.Е. Методологические основы фармакоэкономического анализа. М.: Медицина. – 2011. – 128 с.
10. Всемирная Организация Здравоохранения. Вспышка коронавирусной болезни. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019...> Опубликовано в 2020 году.
11. *Anesthesia & Analgesia Journal* Publish Ahead of Print. DOI:10.1213/ANE.0000000000005292. Aspirin Use is Associated with Decreased Mechanical Ventilation, ICU Admission, and In-Hospital Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19.

doi: 10.21518/2079-701X-2020-14- 90-96

# Новые Европейские рекомендации 2019 года по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов (обзор)



ФГБУ  
НМИЦ кардиологии  
Минздрава России

В.П. Лупанов, д.м.н., профессор,  
Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии

В обзоре рассматриваются основные положения новых Европейских рекомендаций 2019 г. по диагностике и лечению больных с хроническими коронарными синдромами (ХКС). ХКС определяются как различные эволюционные фазы ИБС, исключая ситуации, при которых определяются и доминируют клинические признаки острого коронарного тромбоза (ОКС).

Наиболее часто встречаются следующие клинические сценарии ХКС: 1) пациенты с подозрением на ИБС и «стабильными» синдромами стенокардии и/или одышкой; 2) пациенты с впервые появившимися признаками сердечной недостаточности или дисфункцией левого желудочка и подозрением на ИБС; 3) симптоматичные пациенты со стабильными симптомами менее 1 года после острого коронарного синдрома или пациенты с недавней реваскуляризацией миокарда; 4) асимптоматичные или симптоматичные пациенты со стабилизацией симптомов меньше 1 года после начального установления диагноза или реваскуляризации; 5) пациенты со стенокардией и подозрением на вазоспастическую стенокардию или микроциркулярную стенокардию; 6) асимптоматичные пациенты, у которых ИБС определяется при скрининге.

Рассмотрены новые технологии, позволяющие улучшить диагностику и результаты лечения пациентов с ХКС, наиболее часто встречающимися у больных ИБС, определить клиническую вероятность обструктивного коронарного атеросклероза, высокий риск неблагоприятных событий для различных методов тестирования. Приводится ступенчатая стратегия длительной антиишемической лекарственной терапии больных ХКС со специфическими основными характеристиками (ЧСС, АД, функция левого желудочка).

Показано действие лекарственных препаратов как в плане уменьшения клинических проявлений, так и улучшения прогноза заболевания.

Выделяют препараты первой линии (бета-блокаторы, антагонисты кальциевых каналов, короткодействующие нитраты) и второй линии (длительно действующие нитраты, ивабрадин, никорандил, ранолазин, триметазидин). Препараты второй линии назначаются пациентам с ХКС в случаях противопоказаний или плохой переносимости препаратов первой линии. Пациенты со стенокардией, обусловленной коронарной болезнью сердца, должны также принимать низкие дозы аспирина и статины. Рациональное сочетание медикаментозного и инвазивного лечения (чрескожное коронарное вмешательство или аортокоронарное шунтирование) у пациентов с ХКС позволяет значительно снизить риск сердечно-сосудистых осложнений и улучшить их качество жизни.

**Ключевые слова:** хронические коронарные синдромы, стабильная стенокардия, диагностика, медикаментозная терапия, вторичная профилактика, прогноз.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Лупанов В.П. Новые Европейские рекомендации 2019 года по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов (обзор). Медицинский совет. 2020;(4):30–36. doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-30-36.

## New 2019 ESC Guidelines for Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes (review)

Vladimir P. Lupanov, e-mail: lupanovvp@mail.ru National Medical Research Center of Cardiology;

15A, 3-ya Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

Chronic stable angina (CCS) is the most prevalent symptom of ischaemic heart disease and its management is a priority. CCS are defined by the different evolutionary phases of CAD, excluding situations in which an acute coronary artery thrombosis dominates the clinical presentation (i.e. ACS).

The most frequently encountered clinical scenarios in patients with suspected or established CCS are: 1) CAD patients with suspected CAD and "stable" anginal symptoms, and/or dyspnoea; 2) patients with new onset of heart failure or left ventricular dysfunction and suspected CAD; 3) asymptomatic and symptomatic patients with stabilized symptoms <1 year after ASC or patients with recent revascularization; 4) asymptomatic and symptomatic patients >1 year after initial diagnosis or revascularization; 5) patients with

angina and suspected vasospastic or microvascular disease; 6) and asymptomatic subjects in whom CAD is screening. The new technologies improve the results of treatment of these patients. Authors used determinants of the clinical likelihood of obstructive coronary artery disease and suggested stepwise strategy for long-term anti-ischemic drug therapy in patients with CCS and specific baseline characteristics.

Current guidelines recommend pharmacological therapy with drugs classified as being first line (beta blockers, calcium channel blockers, short acting nitrates) or second line (long-acting nitrate, ivabradine, nicorandil, ranolazine and trimetazidine). Second line drugs are indicated for patients who have contraindications to first line agents, do not tolerate them or remain symptomatic. Patients with angina pectoris due coronary artery disease should also be treated with low dose aspirin and a statin. The demonstrated effect of the drugs include disease clinical manifestation, reduction and decrease of cardiovascular incidence and mortality rates.

**Keywords:** chronic coronary syndromes, stable angina, diagnostics, drug therapy, secondary prevention, prognosis.

**Conflict of interest:** The author declare no conflict of interest.

## Введение

Чтобы сосредоточиться на хронических коронарных синдромах (ХКС) вместо стабильной ишемической болезни сердца (ИБС), клинические рекомендации 2013 г. [1, 2] были пересмотрены. Это изменение подчеркивает тот факт, что клинические проявления ИБС могут быть классифицированы как острые коронарные синдромы (ОКС) или ХКС. Коронарная болезнь сердца – это динамический процесс накопления атеросклеротических бляшек и функциональные изменения коронарного кровообращения, которые могут быть изменены с помощью образа жизни, фармакологической терапии, реваскуляризации миокарда и которые приводят к стабилизации заболевания или регрессии.

## Новые европейские рекомендации по ХКС (2019)

В новых Европейских рекомендациях по ХКС [3] определены **шесть клинических сценариев**, наиболее часто встречающихся у амбулаторных больных: 1) пациенты с подозрением на КБС и стабильным ангинальным синдромом и/или одышкой; 2) пациенты с впервые возникшей сердечной недостаточностью или дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и подозрением на КБС; 3) бессимптомные пациенты и пациенты со стабильными симптомами сроком менее 1 года после ОКС или пациенты с недавней реваскуляризацией миокарда; 4) стабильные бессимптомные пациенты и пациенты с болями в груди, сохраняющимися более 1 года после первоначально установленного диагноза ИБС или после реваскуляри-

зации; 5) пациенты со стенокардией и подозрением на вазоспастическую или микрососудистую коронарную болезнь; 6) бессимптомные пациенты, у которых при скрининге обнаруживается ИБС.

Претестовая вероятность ИБС на основании возраста, пола и характера симптомов претерпела значительные изменения. Кроме того, введено новое понятие «кли-

ническая вероятность ИБС», которое используют при рассмотрении различных факторов ее риска как модификаторов. В рекомендациях обновлено применение различных диагностических тестов в разных группах пациентов для определения или исключения ИБС.

В табл. 1 и 2 показаны классы рекомендаций и уровни доказательств.

Таблица 1. Классы рекомендаций (Европейские рекомендации [3])

Классы	Определение	Показания для применения
Класс I	Доказательства и/или общее согласие, что данное лечение или процедура рекомендуется, полезна и эффективна	Рекомендуется или показана к использованию
Класс II	Спорные доказательства или различные мнения о пользе, эффективности этого лечения или процедуры	
Класс IIa	Доказательства/мнения должны быть рассмотрены	Могут быть рассмотрены
Класс IIb	Вес доказательства/мнения менее установлен	Могут быть рассмотрены
Класс III	Доказательство или общее согласие, что данное лечение или процедура не полезна/ не эффективна, а в некоторых случаях может быть вредной	Не рекомендуется

Таблица 2. Уровни доказательств (Европейские рекомендации 2019 г. [3])

Уровень доказательств	Источник
Уровень доказательств А	Данные получены из нескольких рандомизированных клинических испытаний или мета-анализа
Уровень доказательств В	Данные получены из одного рандомизированного клинического исследования или больших нерандомизированных исследований
Уровень доказательств С	Консенсус мнений экспертов и/или небольших исследований, ретроспективные исследования, регистры

**Основная часть  
Базовое тестирование,  
диагностика и оценка  
рисков**

Биохимическое тестирование в диагностике и ведении пациентов с подозрением на ИБС. Если оценка предполагает клиническую нестабильность или ОКС, необходимы: повторные измерения тропонина, предпочтительно с использованием высокочувствительного тропонина или сверхчувствительных методов для исключения повреждения миокарда, связанного с ОКС (I A). У всех пациентов рекомендуются следующие анализы крови:

- полный анализ крови (включая гемоглобин) (I B);
- измерение креатинина и оценка почечной функции (I A);
- липидный профиль (в том числе ХС ЛПНП (I A).

Рекомендуется провести скрининг на сахарный диабет 2-го типа у пациентов с установленной гипергликемией и повышением гликированного гемоглобина (HbA1c), с изменениями уровня глюкозы в плазме натощак, а также при оральном тесте на толерантность к глюкозе, если HbA1C и результаты измерения глюкозы в плазме натощак неубедительные (I B). Оценка функции щитовидной железы рекомендуется в случаях, когда имеется клиническое подозрение на нарушение функции щитовидной железы (I C).

Для оценки контроля симптомов и ишемии у пациентов, проходящих лечение, регистрируется ЭКГ (Ib C).

При подозрении на ИБС регистрируют ЭКГ в 12 отведениях в состоянии покоя. ЭКГ рекомендуется всем пациентам с болью в груди (I C).

**ЭКГ в 12 отведениях в покое** рекомендуется всем пациентам во время или сразу после приступа стенокардии (предположительно клиническая нестабильность ИБС) (I C). Изменения сегмента ST, зарегистрированные во время суправентрикулярной тахикардии, не должны использоваться в качестве доказательства ИБС (III C). ЭКГ не

рекомендуется для диагностических целей у пациентов с исходной депрессией сегмента ST >0,1 мВ на ЭКГ в покое или у пациентов, принимающих препараты наперстянки (дигоксин).

**Амбулаторное мониторирование ЭКГ** рекомендуется пациентам с болью в груди и подозрением на аритмию (I C) или вазоспастическую стенокардию (II A). Метод не должен использоваться в качестве рутинного обследования у пациентов с подозрением на ХКС (III C).

**Трансторакальная эхокардиограмма в состоянии покоя** рекомендуется всем пациентам для исключения альтернативных причин стенокардии, выявления региональных аномалий движения стенок, измерения фракции выброса левого желудочка с целью стратификации риска, оценки диастолической функции сердца (I B).

**Рентгенография грудной клетки** рекомендуется у пациентов с симптомами сердечной недостаточности или подозрением на болезнь легких.

**Нагрузочная ЭКГ-проба** рекомендуется для оценки переносимости к нагрузке, симптомов, аритмии, реакции АД и риска событий в селективных группах больных (I C). Нагрузочный ЭКГ-тест может рассматриваться как альтернативный тест для подтверждения или исключения ИБС, когда неинвазивные методы визуализации изображения не доступны (Ib B). Нагрузочный ЭКГ-тест может рассматриваться у пациентов на лечении с целью адекватного контроля симптомов и ишемии (Ib C).

Нагрузочный ЭКГ-тест не рекомендуется в диагностических целях у пациентов с изменениями на ЭКГ в покое, которые препятствуют интерпретации изменений сегмента ST при нагрузке (блокада левой ножки пучка Гиса, навязанный ритм электрокардиостимулятора, синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта), депрессия сегмента ST  $\geq$  1mV на ЭКГ в покое, прием препаратов дигиталиса). В этих случаях результаты теста не всегда совпадают с клинической информацией

и не должны быть использованы в оценке прогноза больных [3–6].

**Неинвазивная функциональная визуализация для диагностики миокардиальной ишемии**

На рис. 1 показаны методы исследования больных с обструктивным коронарным атеросклерозом. **Коронарная компьютерная томографическая ангиография (КТА)** рекомендуется в качестве начального теста диагностики ИБС у пациентов с симптомами, у которых ИБС не может быть исключена только на основе жалоб больного I B. Коронарная КТА не рекомендуется при обширной коронарной кальцификации, нерегулярном сердечном ритме, значительном ожирении, невозможности взаимодействия с командами исследователя по задержке дыхания или любыми другими условиями, что делает получение изображения хорошего качества маловероятным (III C) [7, 8].

Обнаружение кальция в коронарных артериях с помощью компьютерной томографии не рекомендуется для выявления лиц с обструктивным поражением коронарных артерий. Выбор начального неинвазивного диагностического теста должен быть сделан на основе клинической вероятности ИБС и других характеристик пациента, которые влияют на эффективность теста, с учетом знаний исследователя и доступности нагрузочных тестов. КТА следует рассматривать как альтернативу инвазивной ангиографии, если другой неинвазивный тест является недиагностическим (IIa B).

**Инвазивная коронарная ангиография (ИКА)** рекомендуется в качестве альтернативного метода: для диагностики ИБС при неэффективности медикаментозной терапии, при типичной стенокардии и низкой толерантности к физической нагрузке, если клиническая оценка указывает на высокий риск неблагоприятных событий. Инвазивная функциональная оценка должна быть доступной и

использоваться для оценки степени стенозов и возможной реваскуляризации, особенно при многососудистом поражении.

ИКА с доступностью инвазивной функциональной оценки (коронарного резерва кровотока или моментального резерва кровотока) должна рассматриваться для подтверждения диагноза ИБС у пациентов с неопределенным диагнозом при неинвазивном тестировании [10–13]. ИКФ не показана: 1) пациентам, которые отказываются от инвазивной процедуры и реваскуляризации, 2) пациентам, которые в силу тех или иных причин не могут быть кандидатами для чрескожного коронарного стентирования, 3) пациентам, у которых реваскуляризация не улучшит функциональный статус [3].

### Лечение больных с хроническими коронарными синдромами

Медикаментозное лечение пациентов с симптомами требует одного или нескольких препаратов для облегчения стенокардии/ишемии в сочетании с препаратами для предотвращения неблагоприятных событий (I B). Рекомендуются, чтобы

## Претестовая вероятность, основанная на поле, возрасте и наличии симптомов

↓	
<p><b>Снижение вероятности:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Нормальный нагрузочный тест</li> <li>• Отсутствие коронарного кальция при КТ (Agatston score = 0)*</li> </ul>	<p><b>Увеличение вероятности:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Факторы риска КБС (дислипидемия, ЭКГ-тест*, диабет, гипертензия, курение, семейная история ИБС)</li> <li>• Изменения ЭКГ в покое (Q-зубец или изменения сегмента ST, изменения зубца T)</li> <li>• Дисфункция левого желудочка, свидетельствующая об ИБС</li> <li>• Положительный нагрузочный тест*</li> <li>• Коронарный кальций при КТ*</li> </ul>
↓	

## Клиническая вероятность САД

**Примечания:** ИБС – ишемическая коронарная болезнь сердца, КТ – компьютерная томография, \* если методика доступна.

**Рисунок 1.** Определение клинической вероятности обструктивного коронарного атеросклероза и ИБС [3, 8, 9]

пациенты были проинформированы о заболевании, факторах риска и стратегии лечения (I C). Рекомендуется ступенчатая стратегия длительной антиишемической лекарственной терапии (рис. 2).

Необходим также своевременный анализ реакции пациента на медикаментозную терапию (например, через 2–4 недели после введения препарата (I C).

	Стандартная терапия	Высокая ЧСС (более 80 уд/мин)	Низкая ЧСС (менее 50 уд/мин)	Дисфункция ЛЖ или сердечная недостаточность	Низкое артериальное давление
1-я ступень	ББ или любой класс БКК	ББ или дигидропиридиновые (ДГП) блокаторы кальциевых каналов (БКК)	ДГП БКК	ББ	Низкие дозы ББ или низкие дозы ДГП БКК
	↓	↓	↓	↓	↓
2-я ступень	ББ + ДГП БКК	ББ и не-ДГП БКК	Долгодействующие нитраты (ДДН)	Добавить ДДН или ивабрадин	Добавить низкие дозы ДДН
	↓	↓	↓	↓	↓
3-я ступень	Добавить препарат 2-й линии	Добавить ивабрадин	ДГП БКК + ДДН	Добавить любой из препаратов 2-й линии	Добавить ивабрадин, ранолазин или триметазидин
			↓		
4-я ступень			Добавить никорандил, ранолазин или триметазидин		

**Примечание:** ББ – бета-блокаторы, БКК – блокаторы кальциевых каналов, ДГП БКК – дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, ДДН – долгодействующие нитраты.

**Рисунок 2.** Рекомендуемая ступенчатая стратегия длительной антиишемической лекарственной терапии больных с хроническими коронарными синдромами и специфическими основными характеристиками [3]

**Короткодействующие нитраты** (таблетки нитроглицерина 0,9–0,6 мг под язык или ингаляционно 0,2 мг (2 нажатия клапана), изосорбида динитрата (1,25 мг ингаляционно) назначаются для быстрого купирования приступа стенокардии. Нитраты противопоказаны больным с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией или при одновременном назначении ингибиторов фосфодиэстеразы (Виагра и др.) (Ш В).

К первой линии лечения относятся бета-блокаторы и/или дигидропиридиновые антагонисты кальция для контроля ЧСС и симптомов (I А) [3, 14, 15].

Для лечения ИБС рекомендуются следующие препараты *второй линии*: пролонгированные нитраты (изосорбид динитрат, изосорбид мононитрат), ивабрадин (5–7,5 мг 2 р/д), никорандил (10–20 мг 3 р/д) или ранолазин (500 мг 2 р/д). Они добавляются в зависимости от частоты сердечных сокращений (ЧСС), уровня АД и переносимости лечения. Нитраты длительного действия следует рассматривать как лечение второй линии при варианте, когда начальная терапия бета-блокатором и/или дигидропиридиновым блокатором кальциевых каналов противопоказана, плохо переносится или неадекватна в контроле симптомов стенокардии (Ша). Триметазидин может считаться препаратом второй линии (Шб).

Никорандил, ранолазин, ивабрадин или триметазидин (35 мг 2 р/д) следует рассматривать в качестве лечения второй линии для снижения частоты приступов стенокардии и улучшения толерантности к физической нагрузке у пациентов, которые не переносят или имеют противопоказания, либо у которых симптомы не контролируются должным образом бета-адреноблокаторами, антагонистами кальциевых каналов и нитратами длительного действия (Шб).

### Рекомендации по предотвращению событий (I) у пациентов с ХКС и синусовым ритмом

*Антитромбоцитарная терапия.* Аспирин 75–100 мг в день рекомендуется пациентам с перенесенным инфарктом миокарда (ИМ) или реваскуляризацией (I А). Клопидогрел 75 мг в день рекомендуется в качестве альтернативы аспирину у пациентов с его непереносимостью (I В) и может рассматриваться как предпочтение аспирину у больных с симптомами или бессимптомных пациентов с поражением периферических сосудов, или историей ишемического инсульта, либо транзиторной ишемической атаки в анамнезе (Шб В) [16]. Аспирин 75–100 мг ежедневно может рассматриваться у пациентов без перенесенного в анамнезе ИМ или реваскуляризации, но с определенными данными за ИБС по данным методов визуализации (Шб С). Добавление второго антитромботического препарата к аспирину для долгосрочной вторичной профилактики может быть рассмотрено как минимум у пациентов с умеренно повышенным риском развития ИБС и без высокого риска кровотечения (Шб А).

Высокий риск кровотечений отмечается у пациентов с историей в анамнезе внутримозгового кровоизлияния или ишемического инсульта, других внутричерепных патологий, с недавним желудочно-кишечным кровотечением и анемией, возможно связанной с желудочно-кишечной патологией, с печеночной недостаточностью, требующей диализа, кровоточащим диатезом или коагулопатией.

*Антитромботическая терапия после ЧКВ у пациентов с ХКС и синусовым ритмом.* Ежедневно рекомендуется после коронарного стентирования (I А), после соответствующей нагрузки (например, 600 мг или более 5 дней поддерживающей терапии), в до-

бавление к аспирину в течение 6 месяцев после коронарного стентирования независимо от типа стента. Более короткая продолжительность лечения (1–3 мес.) назначается из-за риска или возникновения опасного для жизни кровотечения (I А) ежедневно после соответствующей нагрузки (например, 600 мг или более 5 дней поддерживающей терапии) в течение 1 месяца у пациентов с очень высоким риском угрожающего жизни кровотечения (Шб С) или может рассматриваться в качестве начальной терапии в особых ситуациях повышенного риска: элективное коронарное стентирование (например, субоптимальное раскрытие стента) или другие процедурные характеристики, связанные с высоким риском тромбоза стента, больным с поражением основного ствола левой коронарной артерии или многососудистым стентированием), если двойную антиагрегационную терапию нельзя использовать из-за непереносимости аспирина (Шб С).

При антитромботической терапии у пациентов с ХКС и фибрилляцией предсердий предпочтение отдается оральным антикоагулянтам по сравнению с антагонистами витамина К (варфарин и др.) (I А).

**Высокий риск ишемических событий** определяется как диффузная многососудистая ИБС, в сочетании по крайней мере с одним из следующих заболеваний: сахарный диабет, требующий лекарственных препаратов, рецидивирующий инфаркт миокарда, атеросклероз периферических артерий, сердечная недостаточность или хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 15–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

**Умеренно повышенный риск ишемических событий** определяется как наличие, по крайней мере, одного из следующих заболеваний: диффузное поражение коронарных артерий, ИБС, сахарный диабет, требующий лекарственных препаратов, реци-

Таблица 3. Определение высокого риска событий для различных методов тестирования у пациентов с установленными хроническими коронарными синдромами [3]

Метод тестирования	Высокий риск коронарных событий
ЭКГ с физической нагрузкой	Сердечно-сосудистая смертность >3% по шкале Duke treadmill
Однофотонная эмиссионная компьютерная томография или позитронно-эмиссионная томография	Область ишемии $\geq 10\%$ миокарда левого желудочка
Стресс-Эхокардиография	$\geq 3$ из 16 сегментов с вызванной стрессом гипокинезией или акинезией
Сердечный магнитный резонанс	$\geq 2$ из 16 сегментов со стрессовыми перфузионными дефектами или $\geq 3$ , вызванных добутамином дисфункциональных дефектов
Инвазивная коронарная ангиография	Заболевание трех сосудов с проксимальными стенозами. Поражение основного ствола левой коронарной артерии или проксимальное поражение передней нисходящей коронарной артерии
Инвазивное функциональное тестирование	Фракционный резерв кровотока при введении вазодилататоров (аденозина или папаверина) $\leq 0,8$ . Моментальный резерв кровотока при определении функциональной значимости поражения коронарных артерий $\leq 0,89$

дивергующий инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий или хроническая почечная недостаточность со СКФ 15–59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

### Рекомендации по предотвращению событий II

*Липидснижающие препараты (Ib)/аторвастатин 40–80 мг, розувастатин 20–40 мг и другие назначаются до снижения ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л (менее 70 мг %) или снижения на 50% и более от исходного уровня) [3]. Если у пациента эта цель не достигается при максимально переносимой дозе статина, рекомендуется его комбинация с эзетимибом (I B) [17]. Для пациентов с очень высоким риском, которые не достигают своей цели в максимально допустимой дозе статина и эзетимиба, рекомендуется комбинация с ингибитором протеин конвертазы субтилизин-кесин типа 9 (эволюкумаб и алирокумаб) (I A) [18].*

**Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА)** рекомендуется назначать при сопутствующих заболеваниях (например, сердечная недостаточность, гипертония или диабет) (I A). **Ингибиторы АПФ** следует рассматривать у пациентов с ХКС с очень высоким риском сердечно-сосудистых событий (IIa A).

**Бета-блокаторы** (дозы препаратов подбирают до снижения ЧСС 55–60 уд/мин) рекомендуются пациентам с дисфункцией ЛЖ или систолической сердечной недостаточностью (I A) [3, 19]. У пациентов с ранее перенесенным ИМ с подъемом сегмента ST следует рассмотреть возможность длительного перорального лечения бета-блокатором (IIa B).

В Европейских клинических рекомендациях 2019 г. подчеркивается решающая роль здорового образа жизни и других профилактических мер в снижении риска последующего сердечно-сосудистого заболевания, событий и смертности, которые включают: 1) отказ от курения, использование фармакологических и поведенческих стратегий, помогающих пациентам бросить курить, избегать пассивного курения; 2) здоровая диета с содержанием овощей, фруктов и цельнозерновых, ограничение алкоголя (менее 100 г в неделю или 15 г в сутки); 3) физическая активность: 30–60 минут умеренной физической активности большинство дней, но даже нерегулярная активность выгодна; 4) нормальный вес: добиться и поддерживать здоровый вес (менее 25 кг/м<sup>2</sup>) или уменьшить вес за счет рекомендуемого ограничения потребления калорий и увеличения физической активности; 5) другие меры: принимать лекарства как предписано.

Сексуальная активность является низким риском для стабильных пациентов, но не у симптомных при низких или средних уровнях нагрузки. В табл. 3 показан высокий риск неблагоприятных событий при различных методах тестирования больных с ХКС.

### Заключение

Рекомендации Европейского общества кардиологов 2013 г. ссылались на «стабильную ишемическую болезнь сердца», однако в поправках 2019 г. терминология изменилась на «хронические коронарные синдромы». Хотя ишемическая болезнь сердца может казаться стабильной между двумя острыми событиями, тем не менее течение основного заболевания совсем не стабильное. Накопление и формирование атеросклеротической бляшки – это динамический процесс, который может меняться в течение всего периода заболевания, включая рост, стабилизацию и регрессию, а также изменения в составе бляшек или тромбов в зависимости от образа жизни, контроля факторов риска и медикаментозной терапии. Термин «хронические коронарные синдромы» лучше характеризует различные клинические проявления и многосторонние синдромы и позволяет легко классифицировать острый или хронический коронарный синдром, более точно охватывая различные стадии болезни.

## Список литературы

1. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 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(29):2949–3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehz296.
2. Адашева Т.В., Саморукова Е.В., Ахмедярова Л.Б., Одинцова Д.В. Стабильная ишемическая болезнь сердца. На пороге пересмотра тактики ведения и классификации – мы ждем перемен. Разбор клинического случая. *Consilium Medicum*. 2019;21(10):20–26. Режим доступа: [https://consilium.orscience.ru/archive/2019/vol-21-10-2019/stabilnaya-ishemicheskaya-bolezn-serdtsa-na-poroge-peresmotra-taktiki-vedeniya-i-klassifikatsii-my-zh\\_6347/](https://consilium.orscience.ru/archive/2019/vol-21-10-2019/stabilnaya-ishemicheskaya-bolezn-serdtsa-na-poroge-peresmotra-taktiki-vedeniya-i-klassifikatsii-my-zh_6347/).
3. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano Ch. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2020;41(3):407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
4. Juarez-Orozco L.E., Saraste A., Capodanno D., Prescott E. et al. Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(11):1198–1207. doi: 10.1093/ehjci/jez054.
5. Knuuti J., Ballo H., Juarez-Orozco L.E., Saraste A., Kolh P. et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J*. 2018;39(35):3322–3330. doi: 10.1093/eurheartj/ehy267.
6. Smulders M.W., Jaarsma C., Nelemans P.J., Bekkers S., Bucerius J. et al. Comparison of the prognostic value of negative non-invasive cardiac investigations in patients with suspected or known coronary artery disease – a meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(9):980–987. doi: 10.1093/ehjci/jex014.
7. Lubbers M., Dedic A., Coenen A., Galema T., Akkerhuis J., Bruning T. et al. Calcium imaging and selective computed tomography angiography in comparison to functional testing for suspected coronary artery disease: the multicentre, randomized CRESCENT trial. *Eur Heart J*. 2016;37(15):1232–1243. doi: 10.1093/eurheartj/ehv700.
8. Sehestedt T., Hermann T., Hansen K.W., Simonsen L., Galatius S., Prescott E. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J*. 2018;40(18):1426–1435. doi: 10.1093/eurheartj/ehy806.
9. Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Кухарчук В.В. Дислипидемии, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ПатиСС; 2018. 242 с. Режим доступа: [https://noatero.ru/sites/default/files/pf\\_final.pdf](https://noatero.ru/sites/default/files/pf_final.pdf).
10. Johnson N.P., Toth G.G., Lai D., Zhu H., Acar G., Agostoni P. et al. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(16):1641–1654. doi: 10.1016/j.jacc.2014.07.973.
11. Лупанов В.П., Нуралиев Э.Ю. Функциональные методы исследования в диагностике и оценке прогноза больных стабильной ишемической болезнью сердца. М.: Медпрактика-М; 2018. 360 с. Режим доступа: <https://www.mmbook.ru/catalog/funktsionalnaja-diagnostika/109232-detail>.
12. Лупанов В.П. Современная стратегия, тактика ведения и прогноз пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(1):77–83. doi: 10.15829/1728-8800-2016-1-77-83.
13. Кириченко А.А. Вторичная профилактика при стабильной стенокардии. *Consilium Medicum*. 2019;21(10):27–33. Режим доступа: <https://consilium.orscience.ru/upload/iblock/648/648ef030318c65e89d5dffaf2f52db1.pdf>.
14. Ferrati R., Pavasini R., Camici PG., Crea F., Danchin N., Pinto F. et al. Anti-anginal drugs – beliefs and evidence: systematic review covering 50 years of medical treatment. *Eur Heart J*. 2019;40(2):190–194. doi: 10.1093/eurheartj/ehy504.
15. Лупанов В.П. Современное медикаментозное лечение хронической стабильной стенокардии (обзор). *Медицинский совет*. 2017;(12):68–74. doi: 10.21518/2079-701X-2017-12-68-74.
16. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A. et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213–260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
17. Catapano A., Graham I., De Backer G. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*. 2016;37(39):2999–3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehx180.
18. Sabatine M.S., Giugliano R.P., Keech A.C., Honarpour N., Wiviott S.D., Murphy S.A. et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *New Engl J Med*. 2017;376(18):1713–1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664.
19. Dahl Aarvik M., Sandven I., Dondo T.B., Gale C.P. et al. Effect of oral beta-blocker treatment on mortality in contemporary post-myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2019;5(1):12–20. doi: 10.1093/ehjcvp/pvy034.

Информация об авторе: Лупанов Владимир Павлович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела проблем атеросклероза, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15А; e-mail: lupanovvp@mail.ru  
 Information about the author: Vladimir P. Lupanov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Lead Researcher, Atherosclerosis Department, Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Cardiology” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 15A, 3-ya Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; e-mail: lupanovvp@mail.ru

Впервые опубликовано: МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ Кардиология 2020;(4):30–36, <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/5597/5098>

Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.

# 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, зависит от дозы лекарственного препарата.

**Часто:** макулопапулезная сыпь, аллергические реакции

**Противопоказания**

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

**Лекарственные взаимодействия**

Нерекомендуемые комбинации

Препараты лития.

Комбинации, требующие осторожности при использовании

- Лекарственные препараты, способные вызвать желудочно-кишечную 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, имипраминоподобные 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.

Телска377/1, Михле

140 00 Прага 4

Чешская Республика

**Владелец регистрационного удостоверения:**

ПРО МЕД ЦС Прага а.о.

Телска377/1, 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-5№010136 от 25.01.2017 г.

Без ограничения срока действия.



# Клиническая эффективность питавастатина



Д.М. Аронов, М.Г. Бубнова  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической  
медицины» Минздрава России.

**В обзорной статье рассматриваются антигиперлипидемические эффекты нового синтетического статина – питавастатина в сравнении с подобными эффектами других статинов. Обращается внимание на способность препарата значительно увеличивать концентрацию холестерина липопротеидов высокой плотности (на 19,3 %!). Рассматривается ряд важных, в том числе ранее неизвестных плеiotропных эффектов препарата.**

**Ключевые слова:** питавастатин, статины, атеросклероз.

**Для цитирования:** Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Клиническая эффективность питавастатина. CardioСоматика. 2018; 9 (1): D.M. Aronov, M.G. Bubnova, National Medical Research Center of Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101000, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10, str. 3 mbubnova@gnicPM.ru  
**For citation:** Aronov D.M., Bubnova M.G. Cardiosomatics. 2018; 8 (1):

Считается, что после открытия пенициллина наиболее важной фармакотерапевтической разработкой являются статины. Их создание и внедрение в практику – это выдающееся достижение фармако-терапии атеросклеротических заболеваний. Дальнейшее освоение статинов показало, что их гиполипидемический и антиатеросклеротический эффекты являются только большей частью терапевтических свойств. Вскоре после начала применения статинов выяснились их многочисленные клинические эффекты не только при кардиологических заболеваниях, но и при патологических состояниях некардиоваскулярного происхождения. Оказалось, что у статинов имеется целый ряд важнейших свойств, направленных на другие органы и системы организма, так

называемые плеiotропные (дополнительные) свойства, воздействующие при целом ряде заболеваний и синдромов, не связанных с сердечно-сосудистой патологией.

Начало этой группе лекарств было положено открытием в 1976 г. грибковых метаболитов, ингибирующих 3-гидрокси-3-метил-глутарил коэнзим-А редуктазу. Исходным соединением, которое было открыто японским исследователем А. Эндо, явился компактин. Его аналог, созданный через 4 года американскими учеными М. Brown и J. Goldstein (1986 г.), был мевинолин. На базе мевинолина в 1987 г. было зарегистрировано первое лекарственное средство ловастатин.

В настоящее время в России к шести уже хорошо знакомым нам статинам (ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин и розувастатин) присоединился японский препарат питавастатин (зарегистрированный в России в 2015 г. как препарат Ливазо, компания «Рекордати»). Следует добавить, что японцы – первые разработчики статинов. А. Эндо, открывший первым компактин, понимал, что он сделал очень важное открытие, которое может победить

атеросклероз – основу распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Он обратился к руководству крупной японской фирмы с предложением создать на основе компактина противоатеросклеротическое средство. Но руководство фирмы отказалось от его предложения, сославшись на то, что у японского народа достаточно низкий уровень холестерина (ХС) и атеросклероз у них не является значимой проблемой. Через много лет, поняв, что они упустили возможность стать первооткрывателями, японцы создали правастатин и в 2003 г. – питавастатин.

Фармакокинетические и фармакодинамические свойства питавастатина отличают его от большинства других статинов. Он является синтетическим липофильным препаратом, что позволяет ему проникать в разные ткани организма и взаимодействовать с ними. Питавастатин в неизменном виде быстро выводится из печени с желчью, но подвергается энтеро-печеночной рециркуляции, что обуславливает длительность его действия. Через почки выводится не более 3 % вещества. В клинических исследованиях доказана нейтраль-

ность питавастатина в отношении воздействия на функцию почек. У пациентов с нарушенной функцией почек именно питавастатин, наряду с аторвастатином и флувастатином, рассматривается в качестве препарата выбора [1, 2].

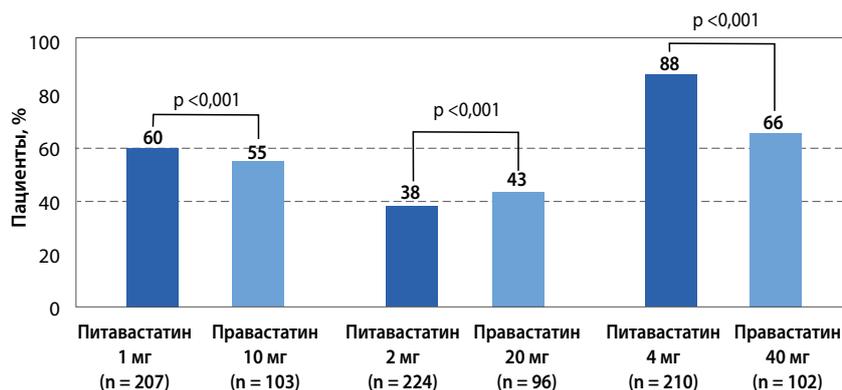
В отличие от большинства статинов в метаболизме питавастатина минимальное участие принимает CYP2C9 и совсем не участвует CYP3A4, в основном он подвергается лактонированию при помощи фермента уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы [2]. Это обеспечивает низкую частоту взаимодействия данного статина с другими лекарственными препаратами. Важной особенностью питавастатина, отличающей его от других статинов, является отсутствие взаимодействия с антиретровирусными препаратами и азоловыми антимикотиками. Это дает основание рассматривать его в качестве препарата выбора при лечении гиперлипидемии (ГЛП) у пациентов с иммунодефицитным состоянием. Нет также межлекарственного взаимодействия питавастатина с эзетимибом, интраконазолом, грейпфрутовым соком и дигоксином [3].

В клинических исследованиях III и IV фазы установлена эквивалентность питавастатина в снижении уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) по отношению к симвастатину, правастатину, аторвастатину и розувастатину. При этом сопоставимый клинический эффект наблюдался при назначении питавастатина в более низких терапевтических дозах [4].

Для окончательной оценки эффективности любого статина учитывают следующие важные свойства:

1) степень положительного влияния на липиды и липопротеиды крови, что является главным в лечении атеросклеротического процесса;

2) наличие дополнительных (плейотропных) свойств, направленных на нелипидные факторы развития атеросклероза и атеротромбоза: сопутствующий ему вос-



**Рисунок 1.** Частота достижения целевого уровня ХС ЛПНП под влиянием питавастатина и правастатина в сопоставимых дозах

палительный процесс, нарушение эндотелиальной функции, антитромботические и антиоксидантные свойства;

3) тип метаболизма активного действующего вещества, имеющий значение во взаимодействии препарата с другими лекарствами и экскреции его из организма;

4) безопасность препарата.

Сумма всех этих качеств статинов дает возможность влиять на течение болезни и сокращать так называемые конечные клинические точки: смерть кардиальную, смерть от общих причин, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), инсульт, крупные сердечно-сосудистые осложнения (ССО), госпитализации, особенно при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Все перечисленное составляет меру эффективности статинов.

Питавастатин широко используется практически во всех странах мира. С 2010 г. препарат стал применяться в США, а с 2011 г. – в Европе. За короткий срок своего существования он прошел интенсивное исследование по эффективности и безопасности. Особое значение ученые придавали детальному сравнительному анализу его эффективности в сопоставлении со «старыми» статинами. Другая особенность состояла в том, что японские исследователи интенсивно изучают особенности реакции азиатских народов на лечение, в первую очередь, у японцев. Национальные и этнические различия при фармакотерапии с при-

менением многих лекарственных средств существовали всегда.

### Влияние питавастатина на липидный спектр крови

К настоящему времени накоплен большой опыт по изучению благоприятного влияния питавастатина не только на уровни общего ХС и ХС ЛПНП, но и на другие липидные параметры – ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ) и некоторые аполипопротеины (Апо), коррекция которых вносит свой вклад в уменьшение остаточного сердечно-сосудистого риска, фиксируемого после снижения уровня ХС ЛПНП. Установлено, что питавастатин – достаточно эффективное и хорошее лекарство при лечении больных с первичной ГЛП и комбинированной дислипидемией (ДЛП) [5]. Этот препарат особенно необходим при лечении указанных больных с низким уровнем ХС ЛПВП и/или повышенным риском межлекарственных взаимодействий в случае назначения многокомпонентного лечения.

Питавастатин зарегистрирован в дозах 1, 2 и 4 мг. Снижение уровня ХС ЛПНП при его назначении в дозе 2 мг составляет 38,2 % и в дозе 4 мг – 46,5 %, ТГ – 17,4 и 21,2 % соответственно, и основного белка ЛПНП – АпоВ – 30,4 и 36,1 %, и повышение содержания ХС ЛПВП – на 9,0 и 8,3 % [4, 5]. Следует отметить сравнимую динамику фармакокинетических и липидных параметров у японцев и европейцев, получавших питавастатин [6, 7].

Питавастатин прошел сравнение с разными статинами. Производилась количественная оценка его влияния на все липидные и липопротеидные показатели, а также на нелипидные факторы, участвующие в атероматозе и атеротромбозе. Уверенно можно констатировать, что питавастатин в сопоставимых дозах с другими статинами либо превосходил разные эффекты сравниваемых препаратов, либо был равноценен им.

Например, это касается снижения уровня общего ХС, ХС ЛПНП, ХС липопротеидов очень низкой плотности, ТГ и АпоВ в сопоставимых дозах 1, 2, 4 мг питавастатина и 10, 20, 40 мг правастатина. Число включенных в исследование больных равно 832. На рис. 1 видно, что в сопоставимых дозах уровень ХС ЛПНП снижается в большей степени на терапии питавастатином, чем при применении правастатина [8]. Значительное снижение уровня ХС ЛПНП произошло за непродолжительный срок наблюдения (всего 12 нед). Питавастатин также сильнее уменьшает уровень ТГ ( $p < 0,001$ ) и достоверно увеличивает концентрацию ХС ЛПВП ( $p < 0,05$ ). Отмечается, что во всех использованных дозах двух статинов переносимость их хорошая, в том числе у лиц старше 65 лет.

У больных с ГЛП и ДЛП в 12-недельном исследовании показано, что 2 мг питавастатина ( $n = 307$ ) превосходят 2 мг симвастатина ( $n = 107$ ) в снижении уровня общего ХС и ХС ЛПНП ( $p < 0,05$ ), а 4 мг питавастатина ( $n = 319$ ) и 40 мг симвастатина ( $n = 110$ ) имеют схожий гипохолестеринемический эффект [5]. Лечение питавастатином в дозе 4 мг приводило к сопоставимому с аторвастатином 20 мг снижению уровней общего ХС, ХС ЛПНП и ТГ, но с большим процентом повышения концентрации ХС ЛПВП на питавастатине [9].

### Эффективность и безопасность питавастатина

При оценке нового фармпрепарата особую ценность представ-

ляют работы по изучению клинической эффективности в крупных продолжительных исследованиях. Такие крупные исследования позволяют более точно определить клиническую эффективность, безопасность и переносимость изучаемого препарата. В исследовании LIVES-study (Livazo Effectiveness and Safety Study) в течение 1 года наблюдали за 20 279 больными с ДЛП, а после этого срока установили наблюдение за 6605 больными из этой когорты до 5 лет [7, 10]. Ставилась цель изучить эффективность и безопасность питавастатина по признакам кардиальной и цереброваскулярной патологии. Наблюдалось комплексное улучшение липидного спектра крови через 12 и 104 нед: снижение уровня ХС ЛПНП на 29 и 31,3 % соответственно, ТГ на 6,1 и 6,1 % (при ТГ > 1,7 ммоль/л на 22,7 и 24,2 %) и повышение концентрации ХС ЛПВП на 3,8 и 5,9 %, но особенно у лиц с исходно низким (< 1,0 ммоль/л) уровнем (на 19,3 и 24,6 %). Такой высокий процент роста ХС ЛПВП редко встречается в клинической практике. ХС ЛПВП и взаимодействующий с ним АпоА1 имеют конкурентные отношения с ХС ЛПНП и АпоВ. Нарушение соотношения уровней этих липидных субстанций формирует атеросклероз и его многие клинические осложнения. У значительного числа больных за 2 года был достигнут целевой уровень ХС ЛПНП: у 88,2 % лиц с низким сердечно-сосудистым риском ( $n = 796$ ), у 82,7 % лиц среднего риска ( $n = 7729$ ) и в меньшем проценте случаев у лиц высокого ( $n = 4713$ ) и очень высокого ( $n = 1107$ ) – у 66,5 и 50,3 % пациентов соответственно.

Большой контингент больных (более 20 тыс.) в исследовании LIVES позволяет более точно определить безопасность и переносимость питавастатина. Нежелательные явления (НЯ) или случаи непереносимости препарата в сравнении с осложнениями от других статинов оказались самыми низкими как при учете более корот-

ких сроков наблюдения (до 1 года), так и при продолжительных (до 5 лет). Многовариантный анализ (6582 больных) с учетом возраста (старше 65 лет), пола, наличия артериальной гипертензии, сахарного диабета (СД), перенесенных коронарных инцидентов, уровней ХС ЛПНП и ХС ЛПВП показал, что комплекс указанных факторов является хорошим предиктором патологии сердечно-сосудистой и цереброваскулярной систем. Но самое главное заключается в том, что питавастатин обладает весьма ценными клиническими эффектами – возможностью комплексного подхода к лечению сочетанных нарушений липидного спектра крови как за счет снижения атерогенных липидов, так и за счет достаточно сильного воздействия на низкий уровень ХС ЛПВП – показатель повышался на 24,6 %! [7]

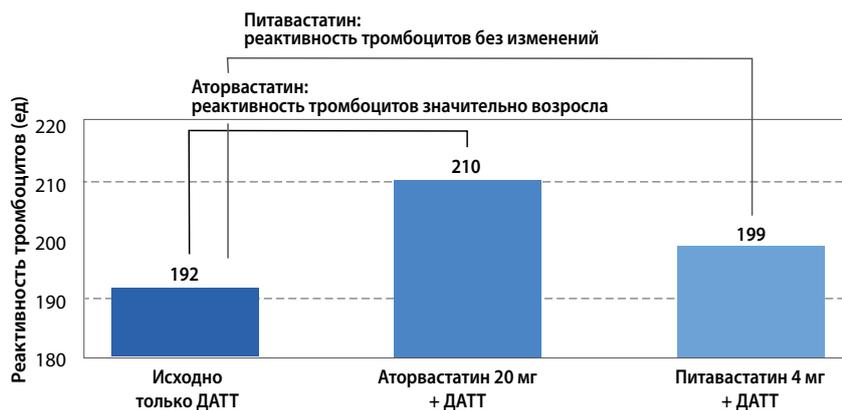
В исследовании LIVES показано, что питавастатин не способствует развитию гипергликемии и СД, напротив, он умеренно снижает уровень гликированного гемоглобина (HbA1C) на 0,28 % ( $p < 0,001$ ) у больных СД, получавших гипогликемические препараты ( $n = 922$ ) [11]. Также установлено, что у больных с хроническими заболеваниями почек терапия питавастатином увеличивает скорость клубочковой фильтрации (на 10,5 %,  $p < 0,001$ ) [12].

Хорошая эффективность и безопасность питавастатина в лечении больных СД типа 2 была продемонстрирована в ряде клинических исследований. Есть все основания рекомендовать применение питавастатина больным СД типа 2 с нарушениями липидного обмена. В рандомизированном исследовании Т. Motomura и соавт. ( $n = 65$ ) при приеме в течение 6 мес 2 мг/сут питавастатина было установлено достаточно хорошее воздействие на нарушенный липидный обмен у больных с СД типа 2, а также благоприятное влияние на уровень С-реактивного белка (СРБ), исследованного высокочувствительным методом [13]. Результаты 6-летнего проспек-

тивного крупного (n = 1120) рандомизированного исследования J-PRE-DICT (Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance) свидетельствуют, что прием питавастатина (1-2 мг/сут) пациентами с нарушенной толерантностью к глюкозе сопряжен с достоверным снижением относительного риска (ОР) развития СД (0,82; 95 % доверительный интервал – ДИ 0,68 –0,99, p = 0,041) против изменения образа жизни [14].

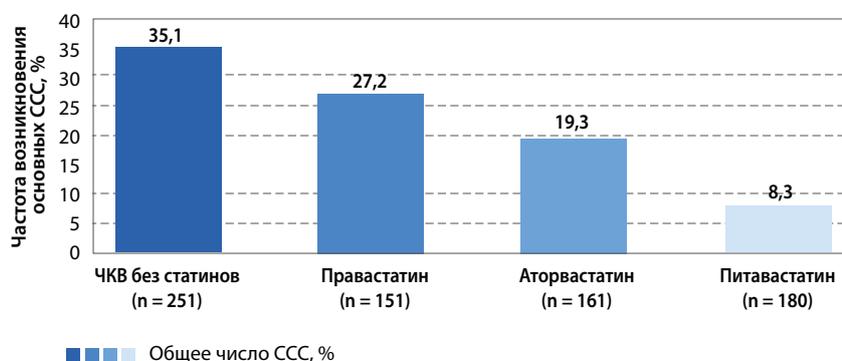
Доказательства низкого диабетогенного эффекта высокой дозы питавастатина (4 мг/сут) у больных с метаболическим синдромом и ДЛП были подтверждены в исследованиях CAPITAIN (Chronic and Acute effects of PITAvastatin on monocyte phenotype, endothelial dysfunction and HDL atheroprotective function in patients with metabolic syndrome) и PREVAIL-US (Pitavastatin compared with pravastatin in Lowering LDL-C in the USA) [15]. В исследовании C. Huang и соавт. показано, что 6-месячное лечение больных СД типа 2 питавастатином снижает уровень HbA1c, в том числе у пациентов, у которых предшествующий прием аторвастатина провоцировал ухудшение гликемического профиля [16].

Y. Wang и соавт. изучали влияние интенсивной терапии питавастатином (в дозе 4 мг) на углеводный обмен больных с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST и успешным чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) в сравнении с терапией аторвастатином (в дозе 20 мг/сут [19]. Через 6 мес при сопоставимом снижении уровней общего ХС, ХС ЛПНП, ТГ, ApoB достоверное (p < 0,05) снижение показателей углеводного обмена (уровня глюкозы, показателя инсулинорезистентности – HOMA-IR и HbA1c) произошло только на фоне питавастатина, но не в группе аторвастатина. Сегодняшние данные исследований указывают на наименьшую вероятность питавастатина инициировать развитие диабета. Механизмы, снижающие

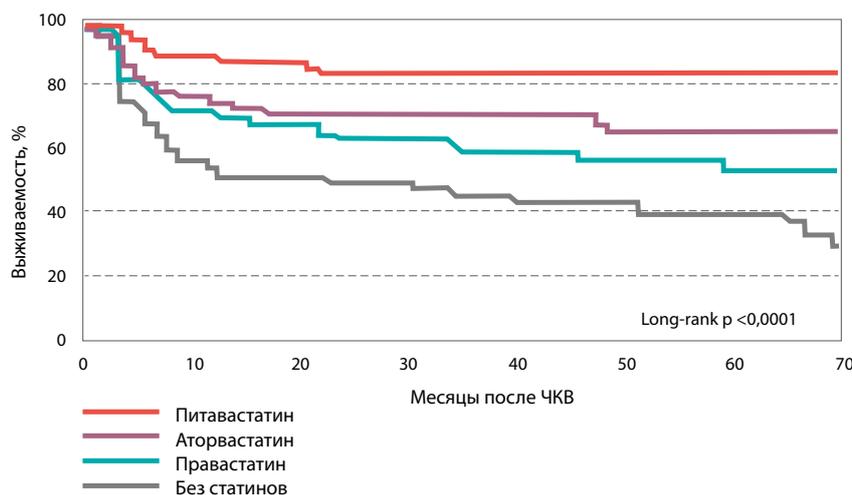


Примечание: ДАТТ – двойная антиагрегационная терапия

**Рисунок 2.** Питавастатин предотвращает усиление тромбоцитарной реактивности



**Рисунок 3.** Частота развития основных ССС у больных, принимавших разные статины, и у лиц, перенесших ЧКВ и не принимавших статины



**Рисунок 4.** Кривые выживаемости Каплана–Мейера у больных, принимавших разные статины, и у лиц, перенесших ЧКВ и не принимавших статины

риск диабетогенеза на терапии питавастатином, активно обсуждаются. Недавние исследования указывают на потенциальную роль в этом процессе ЛПВП, обеспечивающих выведение ХС из клеток поджелудочной железы, что может

улучшать секрецию инсулина [19].

Имеются сообщения о том, что низкий уровень ApoA1 (наряду с повышенным индексом массы тела и гликемией натощак) является независимым предиктором развития новых случаев СД типа 2 (по дан-

ным 4-летнего исследования). Снижение АпоА1 на одно стандартное отклонение (SD, на 0,25 ммоль/л) увеличивает риск развития СД типа 2 на 97 % ( $p < 0,002$ ) среди городских жителей Китая [18]. Известно, что АпоА1 влияет на метаболизм глюкозы через многие механизмы, включая повышение секреции инсулина, увеличение инсулиннезависимого поглощения глюкозы в мышцах и жировой ткани, улучшение чувствительности к инсулину периферических тканей, предотвращение дисфункции адипоцитов и восстановление экспрессии адипонектина.

Клиническую полезность при ОКС и ЧКВ может иметь наблюдаемое в исследовании Y. Wang и соавт. достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение агрегации тромбоцитов в большей степени на питавастатине, чем на аторвастатине [19]. В краткосрочном исследовании PORTO при ОКС на фоне стандартной антитромбоцитарной терапии (клопидогрел 75 мг + ацетилсалициловая кислота 100 мг) перекрестным способом с интервалом в 1 нед больным назначали аторвастатин или питавастатин на 30 дней с целью изучения реактивности тромбоцитов [20].

Оказалось, что реактивность тромбоцитов после курса приема 20 мг аторвастатина была достоверно выше, чем после приема 4 мг питавастатина (рис. 2). Особенно это было заметно у пациентов с исходно высокой активностью тромбоцитов: на аторвастатине она достоверно росла (с 232 до 258 ед,  $p < 0,004$ ), а на питавастатине стабилизировалась и не изменялась. По результатам этого исследования авторы делают вывод, что при высокой степени реактивности тромбоцитов возможен вариант переключения больного на прием питавастатина.

Т. Магуяма и соавт. представили эффективность правастатина, аторвастатина, питавастатина в сравнении с отсутствием приема статинов у больных, прошедших ЧКВ (рис. 3) [21]. Видно, что в сравнении с отсутствием приема статинов частота серьезных сердечно-

Таблица. Частота НЯ в исследовании REAL-CAD

Случаи, n (%)	Питавастатин 1 мг (n = 6,428)	Питавастатин 4 мг (n = 6,390)	p
Рабдомиолиз	1 (0,0)	2 (0,0)	0,62
Мышечные жалобы	45 (0,7)	121 (1,9)	<0,001
Новый случай СД	279 (4,3)	285 (4,5)	0,76
Рост печеночных ферментов $\geq 3$ раз	174 (2,7)	187 (2,9)	0,46
Рост креатинфосфокиназы $\geq 5$ раз	40 (0,6)	42 (0,7)	0,83
Прекращение лечения	503 (8,1)	610 (9,8)	<0,001

сосудистых событий (ССС) у лиц, принимавших статины, достоверно ниже, а выживаемость достоверно выше (рис. 4). Наименьшее число СССР отмечено у больных, принимавших питавастатин.

Н. Hagiwara и соавт. исследовали проблему снижения атерогенных липопротеидов крови с помощью монотерапии питавастатином (в дозе 1-4 мг) в сравнении с комбинированием его с эзетимибом в дозе 10 мг (исследование HIJ-PROPER) [22]. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании участвовали 1734 больных с ОКС и ДЛП из 19 японских больниц. Медиана наблюдения составила 3,86 года. Больные на комбинированной терапии достигли снижения ХС ЛПНП до 1,68 ммоль/л (на - 51,7 % при средней дозе питавастатина 2,36 ± 0,90 мг/сут и эзетимиба 10,0 ± 0,61 мг/сут) и на монотерапии до 2,19 ммоль/л (на - 37,6 % при средней дозе питавастатина 2,02 ± 0,91 мг/сут). Разница между достигнутыми уровнями ХС ЛПНП составила 0,5 ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Изучение конечных клинических точек показало, что питавастатин в сочетании с эзетимибом против монотерапии снизил ОР госпитализации из-за ХСН на 53 % (95 % ДИ 0,27-0,81,  $p = 0,006$ ), а также развитие первичной комбинированной точки (любой смерти, основных СССР или нефатального инсульта) на 29 % (95 % ДИ 0,56-0,91,  $p = 0,010$ ), но только у больных с повышенной абсорбцией ХС в кишечнике (с исходно высоким уровнем ситостерола 2,2 мг/мл и более).

В проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании REAL-CAD (Randomized Evaluation of Aggressive or moderate Lipid lowering therapy with pitavastatin in Coronary Artery Disease) изучалась эффективность разных доз питавастатина в снижении риска ССО при стабильном течении ишемической болезни сердца (ИБС) [23]. Когорта состояла из 14 774 больных в 733 медицинских центрах Японии, а после рандомизации в ней остались 13 074 пациента. Одна группа принимала 1 мг питавастатина (n = 6214), другая - 4 мг питавастатина (n = 6199). Средняя продолжительность наблюдения в обеих группах была одинаковой - по 3,9 года.

Средний возраст включенных в исследование больных в обеих группах составил 68 лет, они имели почти идеальную массу тела - 24,6 кг/м<sup>2</sup> (в каждой группе), курящих было всего лишь по 16 % в каждой группе. Это перечисление явно положительных характеристик. А теперь нежелательные характеристики: у 75-76 % больных была артериальная гипертензия, у 40 % - СД, 72 % имели в анамнезе ОКС. 91% больных прошел реваскуляризацию миокарда до включения в исследование. Ацетилсалициловую кислоту принимали 93-92 % больных, статины до госпитализации - 91 % больных в каждой группе. Основные показатели липидов крови во всех случаях значительно изменились на 4 мг питавастатина: ХС ЛПНП с 87,7 снизился до 76,6 мг/дл ( $p < 0,0001$ ),

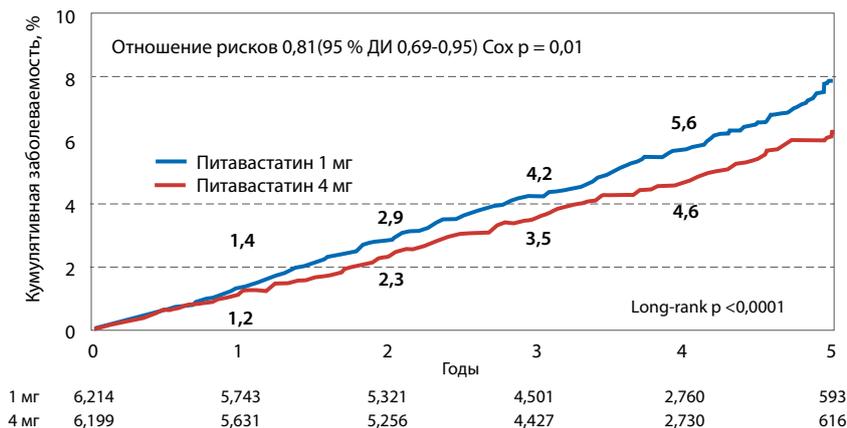
ТГ с 127 до 114,5 мг/дл ( $p < 0,0001$ ). Важные различия выявлены со стороны ХС ЛПВП. Их уровень возрос в обеих группах, но более значительно – в группе с интенсивной терапией. Содержание высокочувствительного СРБ достоверно и значительно снизилось у больных, получавших высокую дозу питавастатина (с 0,59 до 0,49 мг/дл,  $p < 0,0001$ ).

Особенно важны первичные и вторичные конечные точки исследования. На фоне интенсивной статинотерапии отмечалось снижение ОР развития комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ, нефатального ишемического инсульта или нестабильной стенокардии, требующей срочной госпитализации) на 19 % (ОР = 0,81, 95 % ДИ 0,69-0,95,  $p = 0,01$ ). Количество ССС было меньше на питавастатине в дозе 4 мг (4,6 %), чем при приеме 1 мг препарата (5,6 %); рис. 5.

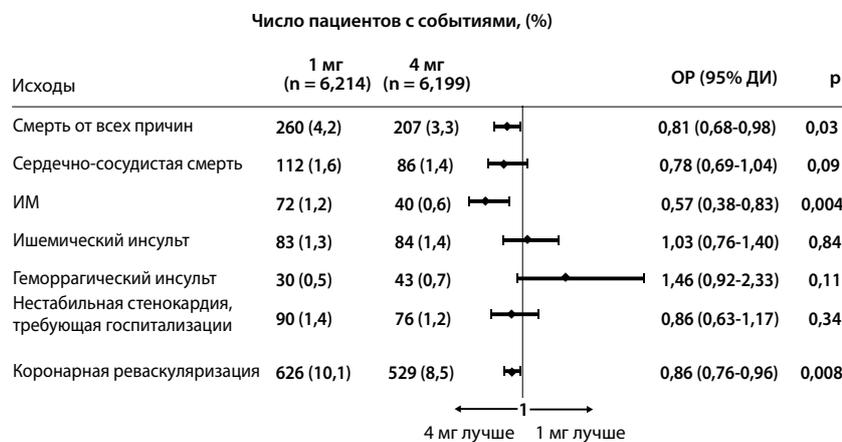
Вторичные конечные точки были значительно выше в группе больных с малоинтенсивной терапией (1 мг). Так, ОР развития основной вторичной конечной точки (первичная конечная точка + коронарная реваскуляризация) снижался под влиянием интенсивной терапии на 17 % (ОР=0,83; 95 % ДИ 0,73–0,93,  $p = 0,002$ ) с развитием событий у 7,9 % пациентов на дозе 4 мг и у 9,7 % пациентов на дозе 1 мг. Интенсивная статинотерапия сопровождалась снижением ОР развития ИМ на 43 % (0,6% против 1,2 % на малоинтенсивной терапии,  $p = 0,004$ ), всех коронарных реваскуляризаций на 16 % (8,5 % против 10,1 %,  $p = 0,008$ ) и смерти от всех причин на 19 % (рис. 6).

Авторы исследования подчеркивают, что речь идет о японских больных. Действительно, у японцев имеется достаточно отличий от других народов. У них значительно ниже холестеринемия, значительно ниже общая смертность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и самая высокая продолжительность жизни.

В большинстве случаев боль-



**Рисунок 5.** Кумулятивная заболеваемость (первичная конечная точка) на терапии разными дозами питавастатина у больных со стабильной ИБС в исследовании REAL-CAD



**Рисунок 6.** Вторичные конечные клинические точки в исследовании REAL-CAD

ные, находившиеся на лечении большей дозой препарата, оказывались в выигрыше по результатам клинического сравнения. Другое дело – ожидание возможных НЯ при большей дозировке препарата. Результаты изучения числа НЯ и побочных действий в исследовании REAL-CAD особенно важны, поскольку когорта больных (12 818) и срок наблюдения за ними (5 лет) дают возможность получить наиболее точные данные, особенно относительно редко встречающихся побочных явлений (см. таблицу).

Важным является практически отсутствие случаев развития рабдомиолиза (1 и 2 случая во всей когорте при 1 и 4 мг лекарства). Мышечные жалобы встречались редко (у 0,7 % пациентов на дозе 1 мг/сут vs 1,9 % пациентов на дозе 4 мг/сут), что не выходит за рамки по-

добных жалоб при использовании любых других статинов в максимальной дозе. Прерывание лечения произошло у 8,1 % пациентов на интенсивной терапии и у 9,8 % пациентов на малоинтенсивной терапии ( $p < 0,001$ ).

В последние 15 лет мы становились свидетелями возрастания числа НЯ при намерении некоторых компаний увеличить максимальную дозу своего препарата в расчете на больший лечебный эффект. Например, при увеличении дозы симвастатина с 40 до 80 мг, ивабрадина с 15 до 20 мг и т.д. В обоих случаях компании были вынуждены отказаться от такой идеи. При применении питавастатина даже в максимальной дозе увеличения числа и видов НЯ не произошло, за исключением несколько большего числа миалгий у принимавших препарат

в дозе 4 мг. К счастью, миалгии не сопровождались ростом креатинфосфокиназы.

Мы указывали, что авторы исследования наблюдали за переносимостью и эффективностью питавастина у лиц азиатского происхождения. Считалось, что им не показаны максимальные дозы лекарства. Тем не менее, по мнению авторов, когорта больных перенесла максимальную дозу данного препарата вполне удовлетворительно, что подтверждает высокую безопасность питавастина. Они полагают, что больные азиатского происхождения при клинической необходимости спокойно могут лечиться питавастином даже в максимально разрешенной дозе (4 мг/сут) в течение многих лет.

Интересными оказались результаты рандомизированного исследования PEARL (Pitavastatin Heart Failure Study), оценивающие эффекты питавастина у японцев ( $n = 288$ ) с ХСН и фракцией выброса левого желудочка, равной или менее 45 % против группы контроля ( $n = 286$ ) [24]. ИБС была диагностирована у 28 % пациентов в группе статина и у 26,7 % больных в группе контроля, дилатационная кардиомиопатия – у 52,1 и 55,9 %, соответственно. Только у пациентов с фракцией выброса левого желудочка в пределах 30 % и более и 45 % и менее на терапии питавастином наблюдалось достоверное снижение ОР развития первичной конечной точки – кардиальной смерти и госпитализации из-за ухудшения ХСН на 42,5 % (95 % ДИ 0,308–0,896,  $p = 0,018$ ), госпитализации из-за ХСН на 40,8 % (95 % ДИ 0,282–0,915,  $p = 0,024$ ) и смерти от всех причин на 38,5 % (95 % ДИ 0,238–0,989,  $p = 0,046$ ).

Клиническая польза предоперационного назначения питавастина в дозе 4 мг изучалась в исследовании EPOCH-CAS (Effect of Pitavastatin On preventing isCHemic complications with Carotid artery stenting) у пациентов ( $n = 61$ ) с уровнем ХС ЛПНП  $\geq 120$  мг/дл ( $\geq 3,1$  ммоль/л), подвергнутых каротидному стентированию (из-

стеноза сонной артерии 50 % и более просвета при наличии симптомов или 80 % и более при их отсутствии) через 4 нед от начала статинотерапии [25]. Пациенты в группе контроля с уровнем ХС ЛПНП  $< 120$  мг/дл ( $< 3,1$  ммоль/л) не получали статин. Новые ишемические повреждения после стентирования сонных артерий были идентифицированы у 8 (25,8 %) пациентов из группы питавастина против 16 (53,3 %) пациентов из группы контроля ( $p = 0,028$ ), а цереброваскулярные события – у 0 пациентов против 3 (10 %) пациентов соответственно ( $p = 0,071$ ). Многофакторный анализ показал, что лечение питавастином является независимым фактором для снижения риска развития ишемических повреждений в послеоперационный период ( $b = 0,74$ , 95 % ДИ 0,070–1,48,  $p = 0,042$ ).

### Морфофункциональные эффекты питавастина

Т. Nakamura и соавт. продемонстрировали возможность стабилизации «нестабильной» каротидной бляшки под влиянием 4 мг питавастина, принимаемого в пределах 1 мес [26]. К. Nattori и соавт. показали, что питавастин в такой дозе инициирует благоприятные морфологические изменения в атероме, связанные с увеличением толщины фиброзной покрышки у больных со стабильной ИБС [27].

В проспективном рандомизированном исследовании JAPAN-ACS (Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome) с участием 33 центров у 307 пациентов с ОКС, подвергнутых успешной ЧКВ, посредством внутрисосудистого ультразвукового исследования оценивалось (через 8–12 мес) влияние терапии 4 мг питавастина и 20 мг аторвастина на атероматоз [28]. Был выявлен сопоставимый эффект 2 препаратов в отношении степени регресса атеромы: средний процент изменения ее объема составлял –  $16,9 \pm 13,9$  % на питавастатине и –  $18,1 \pm 14,2$  % на аторвастатине ( $p = 0,05$ ).

В исследовании Extended JAPAN-ACS изучалась взаимосвязь между регрессом атеромы и клиническими исходами [29]. Многофакторный анализ позволил выяснить, что хорошим предиктором конечных клинических точек являются 2 показателя: исходный уровень ХС ЛПВП (он должен быть 1,2 ммоль/л и более) и объем (%) наружной эластической мембраны (степень его регресса должна составлять  $< 6,56$  %) стенки коронарной артерии. Интенсивная терапия максимальной дозой питавастина в течение 3 лет, приведшая к разной степени регрессирования атероматоза, сама по себе не служит ориентиром в возможности развития серьезных ССО. Прогностическую роль играет степень случившегося регресса бляшки. Причем исследователям удалось выяснить, что значимым показателем прогнозирования, ведущего к меньшему числу осложненного течения заболевания, является величина регресса бляшки не менее чем на 18 % от исходного уровня.

Итак, клинические и экспериментальные данные показывают, что питавастин задерживает прогрессирование атеросклероза за счет высокой гиполипидемической активности и существенного повышения уровня ХС ЛПВП, т.е. осуществляет антилипидемическую защиту. Этот эффект сопоставим по эффективности с действием аторвастина и симвастина, но превышает эффективность правастатина. Большое значение в достижении клинической полезности и регрессе атеромы играют плеiotропные эффекты питавастина.

### Плейотропные эффекты питавастина

У питавастина, как и у других статинов, выявлены многочисленные свойства, которые не имеют отношения к гиполипидемической активности препарата. Ввиду многообразия этих свойств целесообразно остановиться на наиболее важных из них:

- восстановление дисфункции артериального эндотелия;

- подавление воспалительного процесса в сосудистой стенке;
- подавление оксидативного стресса;
- предупреждение тромбообразования.

Установлено, что разные плейотропные эффекты питавастатина вносят свой вклад в сокращение летальности и заболеваемости вне зависимости от его основного действия – гиполипидемического [30]. Из большого ряда разных плейотропных эффектов питавастатина следует обратить внимание на результаты работы М. Katsumoto и соавт. [31]. Авторы с помощью разных новых и сложных методов исследования пришли к выводу, что питавастатин имеет возможность влиять на ангиогенез через два разных механизма в метаболизме мевалоната. В частности, питавастатин усиливает процесс миграции, пролиферации и живучести эндотелиальных клеток микрососудистого русла, но угнетает эту активность при большей концентрации препарата. 1 мкмоль/л питавастатина подавляет ангиогенез, а меньшая концентрация (0,3 мкмоль/л), напротив, его усиливает.

По данным К. Sakabe и соавт., восстановление эндотелиальной функции при сравнении питавастатина и аторвастатина в сопоставимых дозах происходило раньше и в большей степени при питавастатине [32]. Следует отметить, что улучшение эндотелийзависимой вазодилатации после терапии питавастатином наблюдается и у курящих пациентов [33].

В исследовании Н. Ohbayashi 25 больных с выраженной гиперхолестеринемией получали в течение 6 мес питавастатин в дозе 2 мг/сут [34]. Было установлено, что он нормализовал уровень пентраксина-3 (нового маркера воспалительного процесса при атерогенезе). За счет противовоспалительного эффекта питавастатин снижает активность воспалительного процесса и тем самым уменьшает жесткость аортальной стенки. Сравнение уровня СРБ с показателями пентраксина-3

выявило более значительную чувствительность к воспалению со стороны пентраксина-3.

Этот клинический опыт хорошо согласуется с экспериментальной работой К. Umeji и соавт. [35]. Авторы воспроизвели у белых кроликов атеросклероз путем кормления их однопроцентным ХС. Другая группа кроликов получала антиоксидант пробукол, третья была на обычном питании. Эксперимент длился 14 нед. Основной метод оценки развития атеросклероза заключался в изучении толщины интимы-медии стенки аорты с помощью ультразвукового исследования с высокой разрешающей способностью; уровня супероксиддисмутазы (СОД) плазмы и СРБ. По окончании срока наблюдения за животными их условно выделили в группы с низким, средним и высоким уровнями СОД плазмы. Были выделены кролики, у которых уровень СОД плазмы снизился в наибольшей степени. Эти животные как раз находились в группе, принимавшей питавастатин или пробукол. Поскольку в группе кроликов, принимавших антиоксидант, пробукол, СРБ и СОД плазмы снизились в достаточной степени, как и в группе питавастатина, авторы пришли к выводу, что питавастатин произвел снижение уровня СОД плазмы за счет своего плейотропного действия, что привело к предотвращению утолщения стенки аорты. Жесткость стенки аорты кроликов зависит от толщины стенки аорты, авторы полагают, что питавастатин, как и пробукол, имеет свойство предохранять стенку аорты кроликов от большей жесткости за счет плейотропного противовоспалительного эффекта.

В эксперименте с крысами с ожирением и тощими крысами породы Zucker японские исследователи К. Shinozaki и соавт. установили, что сокращение клеток изолированной аорты крыс с ожирением под воздействием ангиотензина II происходит сильнее, чем у крыс той же породы, но тощих [36]. Пероральное введение питавастатина в течение 8 нед у жирных крыс нор-

мализовало эндотелиальную дисфункцию, способствовало увеличению выработки оксида азота (NO) в 2 раза, нормализовало эндотелиальную функцию и на 60 % снизило выработку эндотелием O<sub>2</sub>- (активной формы кислорода, ведущей к оксидативному стрессу). Экспериментальными исследованиями J. Wang и соавт. установлено, что малые дозы питавастатина активируют в эндотелиальных клетках оксида нитрата синтазу и увеличивают продукцию NO со всеми ее положительными последствиями [37]. Причем усиление процесса происходит через фосфорилирование Ser 1177. Этот процесс может быть подавлен либо мевалоновой кислотой, либо геранилгеранилфосфатом.

Вырисовывается весьма интересная перспектива применения питавастатина в предупреждении и лечении аневризмы мозговых артерий. Экспериментальные исследования показывают, что эндотелиальные клетки стенки мозговых артерий чувствительны к воздействию на них питавастатина. Определено, что при моделировании аневризмы мозговой артерии у крыс питавастатин предупредил ее прогрессирование, ингибируя нуклеарный фактор NF-κB [38]. Питавастатин, кроме этого, ингибирует активность хемотаксического протеина-1, адгезивной молекулы-1 сосудистой клетки, интерлейкина-1β и металлопротеиназы-9. Кстати, металлопротеиназа-9 играет сильную отрицательную роль, она разрушает покрывку стабильной атеромы и запускает процесс тромбообразования. Питавастатин – наиболее вероятный лидер в лечении намечающейся начальной фазы в развитии аневризмы мозговой артерии.

Среди других плейотропных эффектов питавастатина можно выделить следующие: его способность подавлять поглощение окисленных ЛПНП макрофагов за счет повышения экспрессии скавенджер-рецепторов типа В, повышать концентрацию адипонектина, снижать гиперагрегационную ак-

тивность тромбоцитов, повышать экспрессию тромбомодулина на эндотелии сосудов, редуцировать экспрессию тканевого фактора коагуляции и ингибитора тканевого активатора плазминогена 1-го типа, увеличивать экспрессию тканевого активатора плазминогена и тем самым обеспечивать атеротромбогенный и антитромботический эффекты [39, 40].

Таким образом, питавастатин имеет хороший гиполипидемиче-

ский эффект за счет сильного влияния на весь липидный профиль крови (общий ХС, ХС ЛПНП, ТГ, АпоВ) и уникального влияния на возрастание антиатерогенного ХС ЛПВП (на 23%). Этот сильный антидислипидемический эффект в сочетании с отличным спектром положительных плейотропных свойств значительно усиливают антиатерогенное действие препарата и обеспечивают дополнительную возможность предупреждать

и лечить атеросклероз и улучшать морфофункциональное состояние жизненно важных артерий. Все изложенное позволяет (согласно заключению международных и российских экспертов) рекомендовать препарат для лечения пациентов любой категории сердечно-сосудистого риска, включая очень высокий риск и случаи осложнений при применении высоких доз или непереносимости традиционно используемых статинов.

### Список литературы

1. Kajinami K, Takekoshi N, Saito Y. Pitavastatin: efficacy and safety profiles of a novel synthetic HMG-CoA reductase inhibitor. *Cardiovasc Drug Rev* 2003; 21: 199–215.
2. Catapano AL. Pitavastatin: a different pharmacological profile. *Clin Lipidol* 2012; 7 (3): 3–9.
3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ливазо, РУ ЛП-002855–090215. / *Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu lekarstvennogo preparata Livazo, RU LP-002855–090215.* [in Russian]
4. Катапано А., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Питавастатин – современный статин для коррекции дислипидемии и риска сердечно-сосудистых осложнений. Резолюция экспертного совета. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017; 2: 104–6. / *Katapano A., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V. i dr. Pitavastatin – sovremennyi statin dlia korrektsii dislipidemii i riska serdechno-sosudistykh oslozhnenii. Rezoliutsiia ekspertnogo soveta. Ateroskleroz i dislipidemii*. 2017; 2: 104–6. [in Russian]
5. Ose L, Budinski D, Hounslow N, Arneson V. Comparison of pitavastatin with simvastatin in primary hypercholesterolaemia or combined dyslipidaemia. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2755–64.
6. Warrington S, Nagakawa S, Hounslow N. Comparison of the pharmacokinetics of pitavastatin by formulation and ethnic group: an open-label, single-dose, two-way crossover pharmacokinetic study in healthy Caucasian and Japanese men. *Clin Drug Investig* 2011; 31: 735–43.
7. Kastelein JJ, Braamskamp M. Pitavastatin: an overview of the LIVES study. *Clin Lipidol* 2012; 7 (3sup1): 25–31.
8. Stender S, Budinski D, Gosho M, Hounslow N. Pitavastatin shows greater lipid-lowering efficacy over 12 weeks than pravastatin in elderly patients with primary hypercholesterolaemia or combined (mixed) dyslipidaemia. *Eur J Prev Cardiol* 2013; 20 (1): 40–53.
9. Budinski D, Arneson V, Hounslow N, Gratsiansky N. Pitavastatin compared with atorvastatin in primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. *Clin Lipidol* 2009; 4 (3): 291–302.
10. Teramoto T. Pitavastatin: clinical effects from the LIVES Study. *Atheroscler Suppl* 2011; 12: 285–8.
11. Teramoto T, Shimano H, Yokote K, Urashima M. New evidence on pitavastatin: efficacy and safety in clinical studies. *Exp Opin Pharmacother* 2010; 11: 817–28.
12. Kimura K, Shimano H, Yokote K et al. Effects of pitavastatin (LIVA- LO tablet) on the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in hypercholesterolemic patients with chronic kidney disease. Subanalysis of the LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Study. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17: 601–9.
13. Motomura T, Okamoto M, Kitamura T et al. Effects of pitavastatin on serum lipids and high sensitivity C-reactive protein in type 2 diabetic patients. *J Atheroscler Thromb* 2009; 16 (5): 546–52.
14. J-PREDICT Study Group: Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance (J- PREDICT) <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00301392>.
15. Chapman MJ, Orsoni A, Robillard P et al. Effect of high-dose pitavastatin on glucose homeostasis in patients at elevated risk of new-onset diabetes: insights from the CAPITAIN and PREVAIL-US studies. *Curr Med Res Opin* 2014; 1–10.
16. Huang C, Huang Y, Hsu B. Pitavastatin improves glycosylated hemoglobin in patients with poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Investig* 2016; 7: 769–76.
17. Drew BG, Rye KA, Duffy SJ et al. The emerging role of HDL in glucose metabolism. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8: 237–45.
18. Wu X, Yu Z, Su W et al. Low levels of ApoA1 improve risk prediction of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Lipidol* 2017. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
19. Wang Y, Fu X, Gu X et al. Effects of intensive pitavastatin therapy on glucose control in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiovasc Dis* 2017; 7 (4): 89–96.
20. Pelliccia F et al. Pharmacodynamic comparison of pitavastatin versus atorvastatin on platelet reactivity in patients with coronary artery disease treated with dual antiplatelet therapy. *Circ J* 2014; 78 (3): 679–84.
21. Maruyama T, Takada M, Nishibori Y et al. Comparison of preventive effect on cardiovascular events with different statins. The CIRCLE study. *Circ J* 2011; 75 (8): 1951–9.
22. Hagiwara N, Kawala-Wayanabe E, Koyanagi R et al. Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin + ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidemia: the HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized

- trial. *Eur Heart J* 2017; 38 (29): 2264–76.
23. Randomized Evaluation of Aggressive or Moderate Lipid Lowering Therapy With Pitavastatin in Coronary Artery Disease (REAL-CAD). *ClinicalTrials.gov*, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01042730>.
  24. Takano H, Mizuma H, Kuwabara Y et al on behalf of the PEARL Study Investigators Effects of Pitavastatin in Japanese Patients With Chronic Heart Failure. The Pitavastatin Heart Failure Study (PEARL Study). *Circ J* 2013; 77: 917–25.
  25. Takayama K, Taki W, Toma N et al. Effect of Pitavastatin on Preventing Ischemic Complications with Carotid Artery Stenting: A Multicenter Prospective Study – EPOCH-CAS Study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2014; 37: 1436–43.
  26. Nakamura T, Obata JE, Kitta Y et al. Rapid stabilization of vulnerable carotid plaque within 1 month of pitavastatin treatment in patients with acute coronary syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 51: 365–71.
  27. Hattori K, Ozaki Y, Ismail TF et al. Impact of statin therapy on plaque characteristics as assessed by Serial OCT, grayscale and integrated backscatter-IVUS. *JACC Imag* 2012; 5: 169–77.
  28. Hiro T, Kimura T, Morimoto T et al for the JAPAN-ACS Investigators. Effect of Intensive Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Coronary Syndrome A Multicenter Randomized Trial Evaluated by Volumetric Intravascular Ultrasound Using Pitavastatin Versus Atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome] Study). *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 293–302.
  29. Miyauchi K, Daida H, Morimoto D et al and Japan-ACS Investigators. Reverse vessel remodeling but not coronary plaque regression could predict future cardiovascular events in ACS patients with intensive statin therapy – the extended JAPAN-ACS study. *Circ J* 2012; 76 (4): 825–32.
  30. Davignon J. Pleiotropic effects of pitavastatin. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 73 (4): 518–35.
  31. Katsumoto M, Shingu T et al. Biphasic effect of HMG-CoA reductase inhibitor, pitavastatin, on vascular endothelial cells and angiogenesis. *Circ J* 2005; 69 (12): 1547–55.
  32. Sakabe K, Fukuda N, Fukuda Y et al. Comparisons of short-and intermediate-term effects of pitavastatin versus atorvastatin on lipid profiles, fibrinolytic parameter, and endothelial function. *Int J Cardiol* 2008; 125 (1): 136–8.
  33. Yoshida O, Kondo T, Kureishi-Bando Y et al. Pitavastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor ameliorates endothelial function in chronic smokers. *Circ J* 2010; 74 (1): 195–202.
  34. Ohbayashi H, Miyazawa C, Miyamoto K. Pitavastatin improves plasma pentraxin 3 and arterial stiffness in atherosclerotic patients with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2009; 16 (4): 490–500.
  35. K Umemoto S, Itoh S, Tanaka M et al. Comparative effects of pitavastatin and probucol on oxidative stress, Cu/Zn superoxide dis- mutase, PPAR-gamma, and aortic stiffness in hypercholesterolemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291 (5): H2522–32.
  36. Shinozaki K, Nishio Y, Ayajiki K et al. Pitavastatin restores vascular dysfunction in insulin-resistant state by inhibiting NAD (P) H oxidase activity and uncoupled endothelial nitric oxide synthase-dependent superoxide production. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 49 (3): 122–30.
  37. Wang J, Tokoro T, Matsui K et al. Pitavastatin at low dose activates endothelial nitric oxide synthase through PI3K-AKT pathway in endothelial cells. *Life Sci* 2005; 76 (19): 2257–68.
  38. Aoki T, Kataoka H, Ishibashi R et al. Pitavastatin suppresses formation and progression of cerebral aneurysms through inhibition of the nuclear factor kappaB pathway. *Neurosurgery* 2009; 64 (2): 357–65.
  39. Masamura K, Oida K, Kanehara H et al. Pitavastatin-induced thrombomodulin expression by endothelial cells acts via inhibition of small G proteins of the Rho family. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 512–7.
  40. Markle RA, Han J, Summers BD et al. Pitavastatin alters the expression of thrombotic and fibrinolytic proteins in human vascular cells. *J Cell Biochem* 2003; 90: 23–32.

#### Сведения об авторах

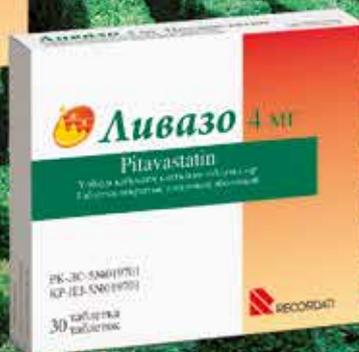
Аронов Давид Меерович – д-р мед. наук, проф., заслуженный деятель науки РФ, руководитель лаборатории ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины»

Бубнова Марина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины». E-mail: mbubnova@gnicPM.ru



# ЛИВАЗО

## ПИТАВАСТАТИН



# ЛИВАЗО

# УНИЛ

 RECORDATI

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- первичная гиперхолестеринемия (для снижения повышенного содержания холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, включая гетерозиготную наследственную гиперхолестеринемия)
- комбинированная (смешанная) дислипидемия (при неэффективности диетотерапии и других немедикаментозных мер).

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ  
С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

## ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА

Ливазо

## МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Питавастатин

## СОСТАВ

Одна таблетка содержит:

питавастатин кальция 1.045 мг эквивалентно питавастатину 1.0 мг  
питавастатин кальция 2.090 мг эквивалентно питавастатину 2.0 мг  
питавастатин кальция 4.180 мг эквивалентно питавастатину 4.0 мг

## СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Для перорального приема. Таблетку не следует разжевывать. Ливазо можно принимать в любое время суток, независимо от приема пищи. Желательно, чтобы пациент принимал таблетку в одно и то же время ежедневно. Терапия статинами, как правило, является более эффективной вечером в связи с циркадным ритмом липидного обмена. Пациенты должны находиться на диете со сниженным содержанием холестерина до начала лечения. Важно, чтобы пациенты продолжали соблюдать диету во время лечения. Обычная начальная доза составляет 1 мг 1 раз в сутки. Коррекцию дозы необходимо проводить с интервалом в 4 недели или более. Дозы следует подбирать индивидуально согласно уровню ЛПНП-Х, схеме терапии и состоянию пациента. Для большинства пациентов оптимальным является доза 2 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 4 мг.

## ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Часто:

- головная боль
- запор, диарея, расстройство пищеварения, тошнота
- миалгия, боль в суставах

Нечасто:

- анемия
- анорексия
- бессонница
- головокружение, притупление вкусовых ощущений, сонливость
- звон в ушах
- боль в животе, сухость во рту, рвота
- повышение трансаминаз (аспартат-аминотрансфераза, аланиновая аминотрансфераза)
- кожный зуд, сыпь
- мышечные спазмы
- поллакиурия, астения, недомогание, слабость
- периферические отеки

Редко:

- снижение остроты зрения
- синдром жжения рта, острый панкреатит
- холестатическая желтуха, нарушение функции печени, нарушение со стороны печени
- миопатия, рабдомиолиз
- крапивница, эритема

Следующие побочные эффекты были выявлены при применении некоторых статинов:

- нарушение сна, включая кошмары
- потеря памяти
- сексуальная дисфункция
- депрессия
- единичные случаи интерстициального заболевания легких, особенно при длительной терапии.

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к компонентам препарата и другим статинам
- активные заболевания печени, устойчивое повышение трансаминазы сыворотки неизвестной этиологии (в 3 раза превышающие верхнюю границу нормы)
- миопатия
- одновременный прием циклоспорина
- беременность и период лактации
- женщины детородного возраста, не принимающие соответствующие контрацептивные средства
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- наследственный синдром непереносимости галактозы, синдром мальабсорбции

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

**Циклоспорин:** Ливазо противопоказан пациентам, получающим лечение циклоспорином.

**Эритромицин:** Рекомендуется приостановить применение Ливазо на время лечения эритромицином или другими макролидными антибиотиками.

**Гемфиброзил и другие фибраты:** Ливазо следует принимать с осторожностью одновременно с фибратами.

**Ниацин:** монотерапия ниацином ассоциировалась с развитием миопатии и рабдомиолизом. Следует с осторожностью назначать Ливазо одновременно с ниацином.

**Фузидовая кислота:** Рекомендуется приостановить применение Ливазо на время лечения фузидовой кислотой.

**Рифампицин:** одновременное применение Ливазо приводило к увеличению AUC питавастатина в 1.3 раза вследствие снижения всасывания в печени. (концентрация AUC уменьшается на 20 %).

**Ингибиторы протеаз:** одновременное применение Ливазо может привести к незначительным изменениям в AUC питавастатина.

**Атазанавир** является ингибитором OATP1B1 и глюкуронилтрансфераз печени UGT1A3 и UGT2B7 (отвечают за метаболизм питавастатина). Одновременный прием атазанавира и Ливазо приводило к увеличению AUC питавастатина в 1.3 раза, но не влияло на концентрацию атазанавира (увеличение AUC в 1.1 раза).

**Зетимиб** Одновременное применение с питавастатином не влияет на уровень концентрации зетимиба или его метаболита глюкуронида в плазме крови, а зетимиб не влияет на концентрацию питавастатина в плазме крови.

**Ингибиторы CYP3A4:** исследования лекарственного взаимодействия с итраконазолом и соком грейпфрута, известными ингибиторами CYP3A4, не оказали клинически значимого эффекта на концентрацию питавастатина в плазме крови.

Дигоксин, не взаимодействует с питавастатином.

**Варфарин:** равновесные фармакокинетические и фармакодинамические свойства (INR и PT) варфарина у здоровых добровольцев не зависели от одновременного применения Ливазо в дозе 4 мг/сут. Однако, как и в случае применения других статинов, у пациентов, принимающих варфарин, необходимо контролировать протромбиновое время или международное нормализованное соотношение при включении препарата Ливазо в схему терапии.

## ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

### Влияние на мышцы

Наряду с другими ингибиторами ГМФКоА-редуктазы (статины) вызывает развитие миалгии, миопатии, реже рабдомиолиза. Пациентов необходимо предупредить о том, что им следует немедленно обратиться к врачу при появлении каких-либо симптомов в мышцах. При появлении у пациентов мышечных болей или мышечной слабости, особенно если они сопровождаются недомоганием или лихорадкой, требуется определение уровня креатинкиназы.

Креатинкиназу не следует измерять после физических нагрузок или при наличии каких-либо других возможных причин увеличения креатинкиназы, которые могут ввести в замешательство при интерпретации результатов. После выявления повышенной концентрации креатинкиназы (более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы) в течение 5-7 дней требуется провести контрольный анализ и при необходимости прекратить прием препарата.

### До лечения

Ливазо назначают с осторожностью пациентам с предрасполагающими факторами риска развития рабдомиолиза. В следующих случаях требуется измерение уровня креатинкиназы для установления стандартных исходных данных:

- почечная недостаточность
- пониженная функция щитовидной железы
- личный или семейный анамнез наследственных мышечных нарушений
- предыдущий случай мышечной токсичности от фибратов или других статинов
- заболевание печени в анамнезе или злоупотребление алкоголем
- пожилые пациенты (старше 70 лет) с другими предрасполагающими факторами риска рабдомиолиза.

### В процессе лечения

При возникновении тяжелых мышечных симптомов следует прекратить терапию, даже если уровень креатинкиназы меньше чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы. Если симптомы прекращаются, а уровень креатинкиназы возвращается в норму, то можно возобновить прием Ливазо в дозе 1 мг/сут и при тщательном контроле.

### Влияние на печень

Ливазо следует применять с осторожностью у пациентов с заболеванием печени в анамнезе или у пациентов, злоупотребляющих алкоголем. До начала лечения препаратом Ливазо и периодически во время всего курса терапии необходимо контролировать показатели функции печени. Лечение необходимо прекратить пациентам со стойким повышением плазменных трансаминаз (АЛТ и АСТ) более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы.

### Влияние на почки

Ливазо необходимо с осторожностью назначать пациентам с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени. Повышение дозы нужно проводить только при тщательном мониторинге функции почек после постепенного титрования дозы. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью не рекомендуется применять дозу 4 мг.

### Интерстициальное заболевание легких

Сообщалось об интерстициальных заболеваниях легких во время применения некоторых статинов, особенно при длительной терапии. Выраженные признаки могут включать одышку, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния здоровья (усталость, потеря массы тела и лихорадка). В случае подозрения на развитие интерстициального заболевания легких у пациента терапию статинами необходимо прекратить.

**Особенности влияния на способность управлять транспортным средством и потенциально опасными механизмами**

Нет данных относительно влияния на способность к вождению транспортного средства и управлению движущимися механизмами

## УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту

РК-ЛС-5 №019699 от 19.11.2018 до 19.11.2023

РК-ЛС-5 №019700 от 16.11.2018 до 19.11.2023

РК-ЛС-5 №019701 от 19.11.2018 до 19.11.2023

Разрешение №2922 от 27.02.2020

*Наименование, адрес и контактные данные организации, принимающей претензии от потребителей по качеству лекарственных средств, на территории РК:*

Представительство TOO «FIC MEDICAL» (ФИК МЕДИКАЛЪ)

в Республике Казахстан, ул. Толе би 69, офис 33, 050000, Алматы, Казахстан

тел.: +7 (727) 272 93 08

факс: +7 (727) 272 90 25

e-mail: fic\_kz@ficmedical.kz

**САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ**

doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-26-40

# Лекарственно–индуцированные аритмии



М.В. Леонова,  
Ассоциация клинических фармакологов\*

Представлен научный обзор, основанный на материалах консенсуса Американской ассоциации сердца 2020 г. по лекарственным средствам (ЛС), которые могут быть причиной развития аритмий с учетом факторов риска, и руководство по стратегии мониторинга, методов профилактики и подходов к лечению.

Факторы риска лекарственно–индуцированных аритмий разделяют на модифицируемые и немодифицируемые. К немодифицируемым факторам риска относятся врожденные аномалии (изменения проводящей системы, полиморфизм ионных каналов) и заболевания сердца (дилатация полостей, ишемия миокарда). К модифицируемым факторам риска относятся различные электролитные нарушения (гипо–/гиперкалиемия, гипо–/гипермагниемия, гипокальциемия). Ряд ЛС могут приводить к электролитным нарушениям, что требует коррекции препаратами калия и магния. Причиной лекарственных аритмий могут быть состояния, приводящие к изменению фармакокинетики ЛС и повышению плазменных концентраций и метаболитов, обладающих проаритмогенными эффектами, а также межлекарственные взаимодействия.

Наиболее часто лекарственно–индуцированные брадиаритмии вызывают  $\beta$ -блокаторы, недигипропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, другие антиаритмические препараты, ивабрадин, дигоксин, анестетики (бупивакаин, пропофол). Лекарственно–индуцированная фибрилляция предсердий достаточно часто возникает на фоне применения антиаритмиков, различных симпатомиметиков, психотропных и противоопухолевых препаратов, противовоспалительных (НПВП, кортикостероиды) и иммуностропных средств (интерлейкин–2, финголимод). Лекарственно–индуцированные предсердные и узловые тахикардии могут возникать на фоне применения различных симпатомиметиков и инотропных средств, некоторых антипсихотических препаратов.

Лекарственно–индуцированную желудочковую тахикардию могут вызывать антиаритмики, инотропные средства и различные симпатомиметики, антипсихотические и противоопухолевые препараты, а также травяные средства (аконит, гинкго билоба). Список лекарств, вызывающих синдром удлиненного интервала QT, включает антиаритмики, противомикробные препараты (макролиды, фторхинолоны, аминохинолины, флуконазол), антипсихотики, противоопухолевые препараты, противорвотные средства и др. Полный список препаратов, увеличивающих интервал QT, представлен на веб–сайте CredibleMeds (Аризона, США).

Стратегии предотвращения лекарственно–индуцированных аритмий включают информированность врачей о факторах риска и потенциально опасных ЛС, адекватный мониторинг за пациентами с риском развития аритмии (контроль ЭКГ, электролитного баланса, функции почек и печени), поддержание электролитного баланса, прежде всего калия и магния. Тактика лечения включает отмену причинного ЛС; купирование и поддерживающая терапия проводится на основе современных международных клинических рекомендаций по различным формам аритмий.

**Ключевые слова:** лекарственно–индуцированные аритмии, электролитные нарушения, брадиаритмии, предсердные тахикардии, фибрилляция предсердий, желудочковые аритмии, удлинение интервала QT.

**Для цитирования:** Леонова М.В. Лекарственно–индуцированные аритмии. Медицинский совет. 2020;(21):26–40. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-26-40.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

\*М.В. Леонова, ORCID: 0000-0001-8228-1114, e-mail anti23@mail.ru  
Ассоциация клинических фармакологов; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1

## Drug-induced arrhythmias

Marina V. Leonova, Association for Clinical Pharmacology.

**Abstract.** The article provides a scientific review based on the proceedings of the 2020 American Heart Association consensus on drugs that may cause arrhythmias on a risk-sensitive basis and a guidance on strategies for monitoring, prevention methods and therapeutic approaches.

The risk factors for drug-induced arrhythmias are divided into modifiable and non-modifiable. Among the non-modifiable risk factors are congenital anomalies (changes in the conduction system, ion channel polymorphism) and heart diseases (cavity dilatation, myocardial ischemia). Among the modifiable risk factors are various electrolyte disorders (hypo/hyperkalemia, hypo/hypermagnesemia, hypocalcemia). Certain drugs can lead to electrolyte disorders, which require management with potassium and magnesium supplements. The drug-induced arrhythmias can be caused by conditions leading to altered drug pharmacokinetics and increased plasma concentrations and metabolites having proarrhythmogenic effects, as well as drug-drug interactions. Beta-blockers, non-dihydropyridine calcium channel blockers, other antiarrhythmic drugs, ivabradine, digoxin, anesthetics (bupivacaine, propofol) are the most common culprits in causing drug-induced bradyarrhythmias. The drug-induced atrial fibrillation frequently occurs in patients receiving antiarrhythmics, various sympathomimetics, psychotropic and antineoplastic drugs, anti-inflammatory (NSAIDs, corticosteroids) and immunotropic agents (interleukin-2, fingolimod). Various sympathomimetics and inotropic drugs, some antipsychotic drugs can produce drug-induced atrial and nodal tachyarrhythmias.

The drug-induced ventricular tachycardia can be caused by antiarrhythmics, inotropics and various sympathomimetics, antipsychotic and antineoplastic drugs, as well as herbal drugs (aconite, ginkgo biloba). The list of drugs that cause a long QT syndrome includes antiarrhythmics, antimicrobial drugs (macrolides, fluoroquinolones, aminoquinolines, fluconazole), antipsychotics, antineoplastic drugs, antiemetics, etc. For a complete list of drugs that prolong a QT interval, see the CredibleMeds website (Arizona, USA). The drug-induced arrhythmia prevention strategies include rising awareness among doctors about risk factors and potentially dangerous drugs, sufficient monitoring of patients at risk of developing arrhythmias (ECG monitoring, electrolyte balance, kidney and liver function), maintenance of electrolyte balance, primarily potassium and magnesium. The therapeutic approach includes discontinuation of a causative drug; relief and maintenance therapy are carried out based on the modern international clinical guidelines for various forms of arrhythmias.

**Keywords:** drug-induced arrhythmias, electrolyte disorders, bradyarrhythmias, atrial tachycardia, atrial fibrillation, ventricular arrhythmias, QT-prolongation.

**Conflict of interest:** the author declare no conflict of interest.

### Введение

Многие широко используемые лекарства могут вызывать или усугублять различные аритмии. Многочисленные антиаритмические средства, симпатомиметики, психотропные и антимикробные препараты, а также постоянно растущий список из других фармакотерапевтических классов (противоопухолевые препараты, иммунотропные средства, анестетики и мн. др.) могут удлинять интервал QT и провоцировать torsades de pointes (TdP). Лекарства также могут вызывать другие аритмии, включая брадиаритмию, фибрилляцию предсердий (ФП)/трепетание предсердий (ТП), предсердную тахикардию, атриовентрикулярную узловую возвратную тахикардию, желудочковую тахикардию.

В сентябре 2020 г. опубликован консенсус Американской Ассоциации Сердца как научный обзор по ЛС, которые могут быть причиной развития аритмий, с учетом факторов риска, и руководство по стратегии мониторинга, методов профилактики и подходов к лечению [1]. Данный документ лег в основу статьи.

### Факторы риска лекарственно-индуцированной аритмии

Факторы риска развития лекарственной аритмии можно разделить на модифицируемые и немодифицируемые. Главным и наиболее важным немодифицируемым фактором риска являются заболевания сердца. Дилатация сердца из-за длительной сердечной недостаточности может привести к аномальному автоматизму, анаэробный метаболизм в ишемизированном миокарде может повысить мембранный потенциал покоя и привести к нарушению проводимости импульсов (механизм reentry или «повторного входа») [1]. Другие аномалии проводящей системы сердца могут быть причиной развития лекарственно-индуцированной аритмии. Среди них: наличие анатомических изменений нормальной проводящей системы, полиморфизм ионных каналов, врожденный синдром удлиненного интервала QT, которые создают более высокий риск развития аритмий. Кроме того, наличие анамнеза перенесенных аритмий также предрасполагает к

повышенному риску рецидива при приеме определенных ЛС.

К модифицируемым факторам риска развития лекарственно-индуцированных аритмий относятся различные электролитные нарушения, поскольку электролиты являются неотъемлемой частью образования и распространения электрической деполяризации в сердце.

Известно, что нарушение уровня калия вызывает аритмию. Поскольку  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -АТФаза требует присутствия калия для поддержания мембранного потенциала покоя между 70 мВ и 90 мВ, гипокалиемия может вызвать увеличение мембранного потенциала покоя. Это повышение мембранного потенциала в состоянии покоя может повысить автоматизм и формирование аномальных импульсов в кардиомиоцитах. Кроме того, потенциал действия и рефрактерный период могут увеличиваться при гипокалиемии, что способствует развитию аритмии механизма reentry. Напротив, гиперкалиемия обычно приводит к снижению электрической проводимости в сердце. Это сопровождается расширением

комплекса QRS с последующей потерей зубца P. При выраженной гиперкалиемии или при быстром внутривенном введении препаратов калия возможно развитие фибрилляции желудочков и асистолии.

Не менее важную роль играет магний. Магний участвует во многих физиологических функциях и является кофактором 300 ферментативных реакций в организме. Он активирует АТФазу, которая обеспечивает функционирование насоса  $Na^+-K^+-ATP$ аза и способствует внутриклеточному переносу катионов, включая калий и кальций. Гипомагниемия часто может возникать одновременно с гипокалиемией и гипокальциемией. Многие неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты дисбаланса магния могут быть больше связаны с рефрактерной гипокалиемией и гипокальциемией. Таким образом, может быть трудно адекватно восполнить запас калия или кальция без пополнения запасов магния. Следовательно, при коррекции других электролитов важно контролировать уровень магния в физиологическом диапазоне. При тяжелой гипомагниемии может наблюдаться усиление автоматизма, что способствует развитию аритмии TdP, в то время как гипермагниемия может вызвать брадикардию, AV-блокаду 1-й степени и удлинение интервала QT.

Помимо электролитных нарушений, пациенты могут иметь состояния, которые изменяют фармакокинетику ЛС, увеличивая риск лекарственных аритмий. Снижение почечного или печеночного клиренса лекарств может повышать уровни плазменных концентраций и метаболитов, обладающих проаритмогенными эффектами.

Кроме того, межлекарственные взаимодействия могут приводить к фармакокинетическим или фармакодинамическим изменениям ЛС и способствовать возникновению побочных эффектов в виде аритмий.

Многие ЛС могут приводить к различным электролитным нарушениям и косвенно быть причиной развития аритмий. В табл. 1 представлен перечень ЛС, которые могут вызвать

Таблица 1. Перечень ЛС, вызывающих электролитные нарушения, как причина аритмии

Гипокалиемия	Гиперкалиемия
Агонисты $\beta$ -адренорецепторов Инсулин Петлевые диуретики Тиазидные диуретики Теофиллин Аминогликозиды Амфотерицин В Минералокортикоиды	Калий-сберегающие диуретики Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента Блокаторы рецепторов АТII НПВП Блокаторы $\beta$ -адренорецепторов Дигоксин
Гипомагниемия	Гипермагниемия
Тиазидные диуретики Петлевые диуретики Аминогликозиды Амфотерицин В Цисплатин Циклоспорин Дигоксин Маннитол Метотрексат Слабительные	Антациды, содержащие магний Слабительные, содержащие магний Продукты парентерального питания Препараты лития

дисбаланс отдельных электролитов [2, 3]. Агонисты  $\beta$ -адренорецепторов оказывают влияние на гомеостаз калия и являются причиной гипокалиемии у пациентов в критическом состоянии, что в сочетании с их прямым действием на функции миокарда могут часто вызывать аритмии. Прием петлевых и тиазидных диуретиков может приводить к развитию гипокалиемии и гипомагниемии, что требует мониторинга электролитов в плазме крови. Препараты крови, содержащие цитрат, часто вызывают гипомагниемию.

Лечение аритмий, возникающих из-за дисбаланса электролитов, обычно требует поддерживающей терапии препаратами калия и магния и восстановления физиологических концентраций электролита.

В национальных рекомендациях указано, что применение солей калия и магния оправданно при лечении и для профилактики желудочковых аритмий у пациентов со структурно нормальным миокардом при приеме тиазидных диуретиков, на фоне интоксикации сердечными гликозидами, при алкогольных и наркотических интоксикациях [4].

Для профилактики и поддерживающей терапии электролитных расстройств могут применяться ком-

плексные пероральные препараты солей калия и магния, причем органические соли на основе аспарагиновой кислоты (аспараты) отличаются существенно лучшей биодоступностью в сравнении с неорганическими солями и рекомендуются европейской комиссией при EFSA [5]. При этом именно аспарагинат является «транспортным электролитом» из-за высокой аффинности к клеткам и свободному проникновению через клеточные мембраны, что облегчает поступление ионов в составе комплексных соединений [6]. Согласно заключению Экспертного совета, начинать коррекцию электролитного баланса можно с калия и магния аспарагината (Панангин); определены целевые уровни электролитов (табл. 2) [3].

### Лекарственно-индуцированные брадиаритмии

Брадиаритмии классифицируются как дисфункция синусового узла и атриовентрикулярная блокада [7]. ЛС, подавляющие функцию синусового узла, могут вызывать синусовую брадикардию (снижение частоты сердечных сокращений <60 уд/мин), синусовые паузы или остановку синусового узла. Механизмы

Таблица 2. Целевые уровни основных электролитов (калия и магния)

Оптимальный диапазон уровня калия в плазме	Гипокалиемия	Целевой уровень калия в плазме
4,0–5,0 ммоль/л	Ниже 4,0 ммоль/л	Более 4,0 ммоль/л
Оптимальный диапазон уровня магния в плазме	Гипомагниемия	Целевой уровень магния в плазме
0,85–1,10 ммоль/л	Ниже 0,85 ммоль/л	Более 0,85 ммоль/л

Таблица 3. Перечень ЛС, приводящих к лекарственно-индуцированной брадикардии и атриовентрикулярной блокаде

Фармакотерапевтический класс	Препараты	Частота (%)	Механизмы
Антигипертензивные	$\beta$ -адреноблокаторы (в т. ч. глазные капли, используемые при глаукоме)	0,6–25	Угнетение автоматизма синусового узла, замедление проведения атриовентрикулярного узла
	Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (верапамил/дилтиазем)	0–11/4,2–16	То же
	Клонидин	5–17,5	Стимуляция центральных $\alpha_2$ -рецепторов, снижение высвобождения норэпинефрина
	Метилдопа	-	То же
Антиаритмические	Аденозин	1–8	Подавление синоатриального/атриовентрикулярного узла
	Амиодарон	3–20	То же
	Дронедарон	0,7–2,3	То же
	Дизопирамид	0–4	То же
	Соталол	1,5–17,1	То же
	Пропафенон	0,7–10	Подавление синоатриального/атриовентрикулярного узла и системы Гиса – Пуркинье
	Флекаинид	2–13,2	Угнетение атриовентрикулярного узла и системы Гиса – Пуркинье, угнетение синоатриального узла у пациентов с дисфункцией синусового узла
Хинидин	-	-	Подавление синоатриального/атриовентрикулярного узла может уравниваться ваголитическими эффектами
Антиангинальный	Ивабрадин	3,7–15,7	Селективное ингибирование $I_f$ -каналов синусового узла, контролирующих спонтанную диастолическую деполяризацию
Положительный инотропный	Дигоксин	0–7	Повышение тонуса вагуса
Анестетики	Бупивакаин	2–32	Подавление симпатической активности
	Пропофол	14,7	То же
Антидепрессанты, антипсихотические	Циталопрам	-	Ингибирование $Na^+$ - и $Ca^{2+}$ -каналов
	Флуоксетин	-	
Ингибиторы холинэстеразы	Донепезил	0,6–48	Стимуляция активности парасимпатической нервной системы, приводящей к подавлению автоматизма синусового узла
	Неостигмин	ОР 2,7	
Антиагреганты	Дипиридамо́л	0,5–6,7	Повышение уровня аденозина, приводящего к прямому подавлению синоатриального/атриовентрикулярного узла

развития брадиаритмий включают подавление автоматизма, замедление проводимости или удлинение реполяризации в синусовом узле. Атриовентрикулярная блокада возникает, когда проведение импульса через атриовентрикулярный узел и

систему Гиса – Пуркинье подавлено или удлинена рефрактерность. Общая частота лекарственных брадиаритмий неизвестна, но определенные фармакологические классы составляют большинство случаев развития брадиаритмий (табл. 3) [1,

7]. Лекарства, подавляющие активность симпатической нервной системы ( $\beta$ -блокаторы) или стимулирующие парасимпатическую нервную систему (неостигмин, дигоксин), подавляют автоматизм синусового узла. Потенциалы действия обо-

их узлов зависят от тока ионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ , ингибирование которого может привести к брадиаритмии (блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы обратного захвата серотонина). Центральные  $\alpha$ -агонисты (клонидин, метилдопа) снижают высвобождение норадреналина. Ивабрадин оказывает селективное избирательное действие на  $\text{I}_f$ -каналы в синусовом узле, ингибируя деполяризацию.

Следует избегать применения ЛС, подавляющих функцию синусового или атриовентрикулярного узла, у пациентов с уже существующей дисфункцией при отсутствии кардиостимулятора. Комбинации ЛС, ингибирующих функцию синусового и атриовентрикулярного узла, необходимо избегать или не превышать максимальные суточные дозы. У пациентов с заболеваниями печени и почек может повышаться концентрация в плазме ЛС, метаболизм и выведение которых зависят от этих органов, что повышает риск развития брадиаритмий.

Целесообразно проводить мониторинг пациентов, принимающих ЛС, способных подавлять активность синусового или атриовентрикулярного узла, с помощью периодической ЭКГ в 12 отведениях. Атриовентрикулярная блокада 1-й степени не является абсолютным противопоказанием для приема этих препаратов, но следует контролировать интервал PR, чтобы убедиться, что атриовентрикулярная блокада не прогрессирует.

Тактика лечения лекарственно-индуцированной брадиаритмии включает снижение дозы или прекращение приема препаратов, за исключением случаев, когда лекарство является необходимым и замена недоступна. Отмена препарата может привести к разрешению проблемы, но около 50% пациентов могут иметь рецидивы брадикардии и нуждаться в кардиостимуляторе, поэтому оценку пациента следует продолжать даже после прекращения приема причинных лекарств. Пациентам с убедительными показаниями к применению  $\beta$ -блокатора или другого препарата, ингибиру-

ющего синусовый узел, у которых наблюдается брадиаритмия, может потребоваться имплантация постоянного кардиостимулятора для снижения долгосрочного риска.

Следует обратить внимание на другие провоцирующие факторы (электролитные нарушения, инфекции, гипотиреоз). Для краткосрочного лечения холинолитический препарат атропин 0,5 мг можно вводить внутривенно каждые 3–5 мин до максимальной дозы 3 мг. Пациенты, перенесшие трансплантацию сердца без признаков реиннервации вегетативной нервной системы, не должны получать атропин, поскольку он может вызвать парадоксальную блокаду сердца или даже остановку синусового узла. Пациентам с нарушением гемодинамики, но низкой вероятностью коронарной ишемии, могут быть показаны изопроterenол, дофамин, добутамин или адреналин в соответствии с клиническими рекомендациями [1, 8]. При передозировке блокаторов синусового или атриовентрикулярного узлов может быть актуальным промывание желудка или активированный уголь в зависимости от времени приема.

Для пациентов с передозировкой  $\beta$ -адреноблокаторов или блокаторов кальциевых каналов, у которых брадикардия часто сопровождается нестабильной гемодинамикой (гипотония, снижение системного сосудистого сопротивления, кардиогенный шок), целесообразно применение атропина или внутривенное болюсное введение глюкагона в дозе от 3 до 10 мг с последующей непрерывной инфузией от 3 до 5 мг/ч. Пациентам с передозировкой блокатора кальциевых каналов можно вводить препараты кальция (хлорид кальция или глюконат кальция). Внутривенное введение декстрозы может быть дополнительно назначено. Вместе с тем эти методы не могут купировать гемодинамические нарушения. Имеются клинические данные о применении высоких доз инсулина (1 ед/кг) внутривенным болюсом с последующей непрерывной инфузией 0,5 ед/кг/ч при передозировке  $\beta$ -адреноблокаторов или блокаторов кальциевых каналов [9].

## Лекарственно-индуцированные суправентрикулярные аритмии

**Фибрилляция предсердий (ФП) и трепетание предсердий (ТП).** Фибрилляция/трепетание предсердий характеризуются быстрой нерегулярной активностью предсердий. ЛС, которые могут вызывать или усугублять фибрилляцию/трепетание предсердий, включают различные сердечно-сосудистые препараты (симпатомиметики, инотропные, антиаритмические препараты), различные стимуляторы, противовоспалительные средства, противовоспалительные препараты, иммуностропные препараты, антипсихотические препараты, алкоголь (табл. 4) [1]. Механизмы лекарственно-индуцированной фибрилляции предсердий различны в зависимости от фармакологического класса. Многие стимуляторы действуют посредством увеличения катехоламиновой активности, что приводит к стимуляции  $\beta$ -рецепторов, сокращению эффективного рефрактерного периода предсердий, увеличению циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), концентрации внутриклеточного кальция, приводящих к автоматизму предсердий и эктопической деполяризации легочных вен. Аденозин сокращает эффективный рефрактерный период предсердий и способствует эктопии легочных вен. Алкоголь способствует стимуляции симпатической нервной системы, сокращает эффективный рефрактерный период предсердий, увеличивает межпредсердные электромеханические задержки и действует через вагусные пути. В механизме фибрилляции предсердий, индуцированной бисфосфонатами, выделяют роль провоспалительных цитокинов, что сокращает продолжительность потенциала действия предсердий и эффективный рефрактерный период. Механизмы проаритмогенного эффекта на предсердия для многих других агентов остаются неизвестными, в т. ч. для ивабрадина, поскольку он оказывает антиаритмический эффект. Некоторые антиаритмические средства

Таблица 4. Перечень ЛС, приводящих к лекарственно-индуцированной фибрилляции/трепетанию предсердий

Фармакотерапевтический класс	Препараты	Частота (%)	Механизмы
Антиаритмические	Аденозин	1–12	Сокращение эффективного рефрактерного периода предсердий, повышение эктопии легочных вен
	Амиодарон	-	Тиреотоксикоз
	Флекаинид	-	Ингибирование Na <sup>+</sup> -каналов, замедление проводимости в предсердиях
	Пропафенон	До 9	То же
Противоопухолевые	Ингибиторы тирозинкиназы	3,3–6,5	↓ оксида азота, ↑ эндотелин-1, накопление липидов, продукция активных форм кислорода, ингибирование K <sup>+</sup> -каналов, митохондриальные нарушения, апоптоз, артериальная гипертензия
	Антрациклины (доксорубин и др.)	1,4–13,8	Увеличение внутриклеточного Ca <sup>2+</sup> , активация кальмодулина, активные формы кислорода, митохондриальные нарушения, апоптоз
	Алкалиновые (циклофосфамид, цисплатин и др.)	До 15,5	Нарушение синтеза ДНК и РНК, митохондриальные нарушения, апоптоз, активные формы кислорода, воспаление, влияние на ионные каналы, цитотоксические эффекты
	Блокаторы HER2-рецепторов (трастузумаб и др.)	1,23–19,9	Окислительный стресс, активные формы кислорода, воспаление, вызывающее дисфункцию ионных каналов, апоптоз
	Антиметаболиты (5-фторурацил и др.)	2,6	Нарушение синтеза ДНК, коронарный спазм, ишемия миокарда
	Ингибиторы микро-трубочек (паклитаксел и др.)	1–9,4	Нарушение деления клеток, коронарный кровоток, эффекты систолического давления в ЛЖ, возможно, дисфункция синоатриального узла
Антипсихотические	Хлорпромазин	ОР 1,96	Влияние на автономную нервную системы, влияние на M <sub>2</sub> -рецепторы сердца
	Клозапин	ОР 2,81	То же
	Оланзепин	ОР 1,81	То же
	Рисперидон	ОР 1,25	То же
Антидепрессанты	Флуоксетин	-	Не ясно
НПВП	Диклофенак	ОР 1,2	Снижение образования простаглицлина
	Ингибиторы ЦОГ-2 (эторикоксиб)	ОР 1,16–1,35	То же
Кортикостероиды	Метилпреднизолон	1,8	Не ясно
Бисфосфонаты	Алендронат	0,5 (ОР 1,58–1,96)	Сокращение эффективного рефрактерного периода в предсердиях, увеличение провоспалительных цитокинов
	Золедроновая кислота	0,8–2,2	То же
Бронходилататоры	Альбутерол, тербуталин	До 2,5	Стимуляция β <sub>2</sub> -адренорецепторов
	Теofilлин	-	Увеличение автоматизма предсердий
	Ипратропиум бромид, тиотропий	1,7	Холинолитический эффект
Симпатомиметики	Изопротеренол	-	Стимуляция β-адренорецепторов
	Эпинефрин	-	Стимуляция α- и β-адренорецепторов
	Допамин	-	Стимуляция α- и β-адренорецепторов, допаминовых рецепторов
Инотропные	Добутамин	До 18	Стимуляция β <sub>1</sub> -адренорецепторов, усиление трансмембранного тока кальция
	Левосимендан	До 9,1	Увеличение внутриклеточного кальция
	Милренол	2,9–5	Увеличение внутриклеточного кальция
Антиангинальный	Ивабрадин	1,3 (ОР 1,15–1,35)	Не ясно
Иммунотропные	Интерлейкин-2	3,5–6	Провоспалительное действие, влияние на ионные каналы
	Финголимод	0,5	То же
Ингибиторы фосфодиэстеразы	Силденафил	-	Не ясно
	Варденафил	-	Не ясно

могут вызывать или обострять фибрилляцию/трепетание предсердий, в т.ч. препараты, блокирующие натриевые каналы (флекаинид, пропafenон), которые замедляют проведение в предсердиях, увеличивают продолжительность цикла трепетания и могут привести к атриовентрикулярной проводимости 1:1 с широким комплексом QRS. Следовательно, при применении флекаинида или пропafenона пациентам с трепетанием предсердий необходимо назначать препараты, блокирующие атриовентрикулярный узел. У некоторых пациентов амиодарон может вызывать фибрилляцию предсердий из-за его способности вызывать тиреотоксикоз.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) обладают способностью к развитию фибрилляции предсердий. Так, в мета-анализе 5 наблюдательных исследований относительный риск фибрилляции предсердий, ассоциированной с применением не-селективных НПВП, составил 1,12 ( $p < 0,001$ ) и 1,24 для коксибов, в т.ч. для пациентов, повторно начавших прием НПВП, – 1,53 [10]. Вероятным объяснением увеличения риска фибрилляции предсердий на фоне применения НПВП может быть модуляция образования простагландинов (прежде всего тромбоксана A2 и простаглицлина), являющихся медиаторами воспаления, неблагоприятными почечными эффектами, проводящими к электролитным нарушениям (гипонатриемия, гиперкалиемия) [11].

Применение антипсихотических препаратов (антидепрессантов) повышает риск развития лекарственно-индуцированной фибрилляции предсердий на 17% ( $p < 0,001$ ) [12]. Механизм развития фибрилляции предсердий опосредован модуляцией активности вегетативной нервной системы и взаимодействием нейромедиаторов с адренорецепторами ( $\alpha 1$ -,  $\beta 1$ - и  $\beta 2$ -рецепторы сердца) и мускариновыми рецепторами (M2-рецепторы сердца). Причем такие факторы, как высокая аффинность к M2-рецепторам и более высокие дозы препаратов, являются

факторами риска. Так, препараты 2-го поколения имеют больший риск развития фибрилляции предсердий в сравнении с препаратами 1-го поколения (OR 1,61 против OR 1,11,  $p < 0,001$ ).

Противоопухолевые препараты разных групп проявляют кардиотоксичность и могут вызывать лекарственно-индуцированную фибрилляцию предсердий, частота которой может достигать 20% [13]. Описаны новые механизмы развития фибрилляции предсердий противоопухолевыми препаратами: воспаление, окислительный стресс и повышение уровня активных форм кислорода, апоптоз, вызывающие дисфункцию и ремоделирование ионных каналов [13]. Трастузумаб может приводить к развитию лекарственно-индуцированной фибрилляции/трепетания предсердий. Так, по результатам мета-анализа 15 РКИ с участием 8 124 пациентов, получавших трастузумаб, частота развития фибрилляции предсердий составила 1,22%, в сочетании с другими противоопухолевыми препаратами – до 2%, в т.ч. в сочетании с антрациклинами – 1,78% [14].

Стратегии профилактики включают назначение самой низкой эффективной дозы препаратов, вызывающих фибрилляцию/трепетание предсердий, минимизацию или отмену использования стимуляторов, избегание чрезмерного потребления алкоголя (например,  $< 30$  г/день) [1]. Пациенты, принимающие препараты, способные спровоцировать фибрилляцию/трепетание предсердий, должны знать о симптомах; ежедневно контролировать пульс, частоту сердечных сокращений или ритм, возможно, с помощью портативного монитора, если есть высокий риск, и обращаться за медицинской помощью в случае появления стойкой тахикардии, особенно с симптомами.

Тактика лечения лекарственно-индуцированной фибрилляции/трепетания предсердий включает прекращение приема причинного ЛС, что в большинстве случаев способствует спонтанному восстановлению синусового ритма. Контроль ча-

стоты сердечных сокращений может быть достигнут с помощью препаратов, блокирующих атриовентрикулярный узел ( $\beta$ -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов), при неэффективности – амиодарон [1, 15, 16]. Если продолжительность фибрилляции предсердий  $> 48$  ч или давность неизвестна, необходимо оценивать наличие/отсутствие тромба в предсердии с помощью чреспищеводной эхокардиографии или проводить не менее 3 нед. антикоагулянтную терапию до начала кардиоверсии [1]. Гемодинамически нестабильным пациентам может потребоваться срочная кардиоверсия, выполняемая в соответствии с действующими рекомендациями [15]. Долгосрочное лечение может включать антикоагулянтную терапию, другие фармакологические методы лечения или может быть рекомендована катетерная абляция [15, 16]. Если фибрилляция предсердий вызвана передозировкой теофиллина или передозировкой других пероральных препаратов, можно рассмотреть возможность применения активированного угля.

### Предсердная тахикардия

Предсердная тахикардия характеризуется дискретными зубцами Р с частотой от 100 до 250 уд/мин, может быть очаговой, возникающей из одного участка предсердия, характеризующегося однородной морфологией Р-зубца, или мультифокальной, возникающей из нескольких участков предсердия, характеризующихся  $\geq 3$  различными морфологиями Р-зубца. Механизмы развития включают повышенный автоматизм, триггерную активность или микро-риентри. Мультифокальная АТ чаще всего встречается у пациентов с основным легочным или заболеванием сердца, при гипомagneмией.

ЛС, которые могут вызывать предсердную тахикардию, включают симпатомиметики, такие как  $\beta$ -агонисты или ингибиторы фосфодиэстеразы (теофиллин) (табл. 5) [1, 16]. Концентрации теофиллина в сыворотке  $> 20$  мкг/мл связаны с более высоким риском развития предсердной тахикардии, вклю-

Таблица 5. Перечень ЛС, приводящих к лекарственно-индуцированной предсердной тахикардии

Фармакотерапевтический класс	Препараты	Частота (%)	Механизмы
Бронходилататоры	Альбутерол, тербуталин	-	Стимуляция $\beta_2$ -адренорецепторов
	Теofilлин	0–16	Увеличение автоматизма предсердий
Симпатомиметики	Изопротеренол	-	Стимуляция $\beta$ -адренорецепторов
	Эпинефрин	-	Стимуляция $\alpha$ - и $\beta$ -адренорецепторов
Симпатомиметик-деконгестант	Фенилэфрин	-	Стимуляция постсинаптических $\alpha_1$ -адренорецепторов, рефлекторная тахикардия
Инотропные	Дигоксин	0–4	Ингибирование $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФазы, увеличение внутриклеточного кальция, повышение тонуса вагуса
	Добутамин	-	Стимуляция $\beta_1$ -адренорецепторов, усиление трансмембранного тока кальция
	Милренон	-	Увеличение внутриклеточного кальция

чая мультифокальные формы [17]. Токсичность дигоксина может вызывать пароксизмальную предсердную тахикардию в результате ингибирования ионного насоса  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФазы, увеличения обмена  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазой, перегрузки внутриклеточным кальцием и усиления автоматизма предсердий, а также вагомиметической активности. Факторами риска дигоксин-индуцированной предсердной тахикардии являются сывороточная концентрация дигоксина  $>2$  нг/мл, заболевания почек со снижением клубочковой фильтрации, гипомagnesемия и лекарственные взаимодействия (амиодарон, верапамил, хинидин), приводящие к повышенным сывороточным концентрациям дигоксина [1].

Стратегии профилактики или снижения риска лекарственно-индуцированной предсердной тахикардии включают отказ от применения стимуляторов и других причинных ЛС; мониторинг концентрации дигоксина в сыворотке крови, особенно при хроническом заболевании почек или взаимодействующих ЛС; избегание концентраций теofilлина в сыворотке  $>20$  мкг/мл [1].

Лечение лекарственно-индуцированной предсердной тахикардии может включать применение антиаритмических препаратов, урежающих ЧСС ( $\beta$ -блокаторы, недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов); некоторые формы могут быть купированы аде-

нозином; также могут быть эффективны антиаритмические препараты классов IA, IC и III (флекаинид, пропafenон, соталол, амиодарон, ибутилид) [1, 16]. Возможно применение катетерной абляции или синхронизированной кардиоверсии постоянным током при нестабильной гемодинамике в соответствии с международными рекомендациями [16,18]. Кардиоверсия будет неэффективна, если механизм аритмии связан с усилением автоматизма. Лечение мультифокальных форм также должно включать лечение основных заболеваний, применение препаратов магния и препаратов, урежающих ЧСС [16, 18]. Для лечения токсичности дигоксина могут потребоваться фрагменты иммунных антител к дигоксину.

#### Атриовентрикулярная узловая возвратная тахикардия (АУВТ)

АУВТ является наиболее распространенной формой пароксизмальных наджелудочковых тахикардий и характеризуется регулярной узкой тахикардией QRS, часто без видимых зубцов Р или зубца Р, который является частью комплекса QRS [16, 18]. Общая распространенность наджелудочковой тахикардии составляет 2,29 на 1 000 человек, 20 из которых  $\approx 60\%$  составляют АУВТ. Доля случаев лекарственно-индуцированных форм АУВТ неизвестна. По сообщениям о случаях развития АУВТ, вызван-

ных применением ЛС, составлена табл. 6 [1]. Механизм развития АУВТ связан с повторным входом импульса в два пути атриовентрикулярного узла, следовательно, должен присутствовать анатомический субстрат двойных атриовентрикулярных узловых путей [19]. В большинстве случаев антероградное проведение происходит по медленному пути атриовентрикулярного узла, за которым следует ретроградное проведение по быстрому пути. Поскольку скорость атриовентрикулярного узлового проведения у восприимчивых людей зависит от симпатического тонуса и адренергической стимуляции, препараты, усиливающие атриовентрикулярное узловое проведение, могут вызвать развитие АУВТ. Кроме того, препараты, которые производят преждевременные экстрастимулы, могут запускать АУВТ путем диссоциации рефрактерных периодов быстрых и медленных путей, обычно ингибируя быстрый путь, позволяя проводимость по медленным путям, и инициировать повторный вход. Для препаратов, вызывающих АУВТ, возможно присутствие обоих механизмов: увеличение скорости проведения в атриовентрикулярном узле и вызванные лекарством преждевременные экстрастимулы действуют как триггеры.

Первоначальное лечение лекарственно-индуцированной АУВТ заключается в прекращении применения причинного ЛС. Если это

невозможно, то рекомендуется ограничить дозу индуцирующего препарата и контролировать концентрацию препарата в сыворотке, если это возможно.

Для немедленного купирования АУВТ начальными стратегиями применяются вагусные методы и внутривенное введение аденозина [16, 18]. В случае неудачи возможно использовать внутривенное введение дилтиазема, верапамила или β-адреноблокаторов. Катетерная абляция медленного пути атриовентрикулярного узла имеет высокие показатели долгосрочного успеха с низким риском осложнений.

### Лекарственно-индуцированные желудочковые аритмии

#### Мономорфная желудочковая тахикардия (ЖТ)

ЖТ – это обычно регулярный ритм с частотой ≥ 100 уд/мин и широким комплексом QRS (≥120 мсек). Мономорфная ЖТ имеет однородную и стабильную морфологию QRS. Устойчивая ЖТ длится ≥ 30 сек [20]. ЖТ может быть идиопатической, но часто встречается у пациентов с основным заболеванием сердца, таким как ИБС, кардиомиопатия (дилатационная и гипертрофическая), саркоидоз, врожденный порок сердца

[20]. В зависимости от гемодинамической реакции симптомы могут варьировать от легкого сердцебиения до гемодинамического коллапса и внезапной остановки сердца. Иногда мономорфная ЖТ может быть спровоцирована приемом лекарств (табл. 7) [1].

Механизмы развития ЖТ включают активацию или ингибирование натриевых каналов миокарда, перегрузку внутриклеточным кальцием, стимуляцию миокардиальных β<sub>2</sub>-рецепторов и индукцию коронарной ишемии.

Ингибирование натриевых каналов снижает скорость желудочковой проводимости и рефрактерность, что может способствовать повторному входу импульса в желудочковую проводящую систему. Этот механизм становится более важным при наличии очага фиброза или рубца, например, при перенесенном инфаркте миокарда или кардиомиопатии. Значимое подавление натриевых каналов антиаритмическими препаратами класса IC (флекаинидом, пропафеноном) может привести к увеличению смертности от ЖТ у этих пациентов [21]. Внутриклеточная перегрузка кальцием возникает у пациентов на фоне приема дигоксина (ингибирование насоса Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-АТФазы) и токсичностью теofilлина (ингибирование

фосфодиэстеразы), что приводит к постдеполяризации и желудочковой эктопии, запускающей ЖТ. Другие механизмы лекарственно-индуцированной мономорфной ЖТ включают коронарное обкрадывание, связанное с применением аденозина и дипиридамола, которые могут вызвать ишемию миокарда; стимуляцию миокардиальных β<sub>2</sub>-рецепторов (добутамин, адреналин), приводящую к эктопической активности желудочков [1].

Профилактика лекарственно-индуцированной ЖТ может быть достигнута путем исключения причинных ЛС, тщательного отбора пациентов и корректировки дозы ЛС. Антиаритмические препараты класса IC не следует использовать у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда или кардиомиопатией. Необходимо проводить терапевтический мониторинг препаратов с узким терапевтическим диапазоном (дигоксин, теofilлин), особенно у пациентов с нарушением функции почек, гипомagneмией или гипокальциемией. Концентрация дигоксина в сыворотке должна поддерживаться на уровне <2 нг/мл, а концентрация теofilлина в сыворотке должна поддерживаться на уровне <20 мкг/мл [1].

Лечение лекарственно-индуцированной мономорфной ЖТ зави-

Таблица 6. Перечень ЛС, приводящих к лекарственно-индуцированной атриовентрикулярной узловой возвратной тахикардии

Фармакотерапевтический класс	Препараты	Частота (%)	Механизмы
Симпатомиметики	Фенилэфрин	-	Стимуляция постсинаптических α <sub>1</sub> -адренорецепторов, рефлекторная тахикардия
Антипсихотические	Клозапин	-	Влияние на автономную нервную систему, влияние на M <sub>2</sub> -рецепторы сердца
	Флуоксетин	-	Не ясно
Бронходилататоры	Альбутерол	0–21	Стимуляция β <sub>2</sub> -адренорецепторов
	Теofilлин	-	Антагонист аденозиновых рецепторов; ингибитор фосфодиэстеразы
Инотропные	Добутамин	0–12	Стимуляция β <sub>1</sub> -адренорецепторов, усиление трансмембранного тока кальция
Кортикостероиды	Метилпреднизолон	-	Неясный механизм, возможно, изменение внутриклеточных электролитов, нарушения реполяризации
Петлевые диуретики	Фуросемид	-	Наблюдается только у детей; быстрое переключение жидкости

Таблица 7. Перечень ЛС, приводящих к лекарственно-индуцированной желудочковой тахикардии

Фармакотерапевтический класс	Препараты	Частота (%)	Механизмы
Антиаритмические	Аденозин	До 5	Повышение активности симпатической нервной системы за счет увеличения активности артериальных хеморецепторов и барорецепторов; может также спровоцировать ишемию миокарда в результате синдрома обкрадывания
	Амиодарон	-	Ингибирование Na <sup>+</sup> -каналов
	Флекаинид	0–13	То же
	Дизопирамид	-	То же
	Ибутилид	0–9,8	То же
	Пропафенон	0–10	То же
	Прокаинамид	-	То же
	Соталол	-	Не ясно
Инотропные	Дигоксин	До 7	Ингибирование Na <sup>+</sup> -K <sup>+</sup> -АТФазы, увеличение внутриклеточного кальция, что приводит к постдеполяризации и эктопической активности желудочков
	Добутамин	0–15,7	Стимуляция β <sub>1</sub> -адренорецепторов, приводящая к желудочковой эктопической активности
	Милренон	0–9,5	Увеличение внутриклеточного кальция
	Левосимендан	-	Увеличение внутриклеточного кальция
Бронходилататоры	Тербуталин	0–15	Стимуляция β <sub>2</sub> -рецепторов сердца, приводящая к желудочковой эктопической активности
Антиагреганты	Дипиридамо́л	0,03–0,8	Может также спровоцировать ишемию миокарда в результате синдрома обкрадывания
Противоопухолевые	5-фторурацил	-	Коронарный спазм, ишемия
	Антрациклины	-	Некроз миоцитов
	Трастузумаб	-	Развитие сердечной недостаточности
Антидепрессанты	Циталопрам	-	Не ясно
	Дезипрамин, имипрамин	-	Ингибирование Na <sup>+</sup> -каналов
	Препараты лития	-	То же
Антипсихотики	Хлорпромазин	-	То же
	Тиоридазин	-	То же
Симпатомиметики	Эфедрин	-	Стимуляция α- и β-адренорецепторов
Анестетики	Бупивакаин	-	Ингибирование Na <sup>+</sup> -каналов
Травяные средства	Алкалоид аконит	-	Активация Na <sup>+</sup> -каналов миокарда, увеличение проницаемости для натрия и повышение автоматизма желудочков
	Гинкго билоба	-	Не ясно

сит от гемодинамической стабильности пациента. Гемодинамически нестабильных пациентов следует срочно лечить с помощью синхронизированной кардиоверсии в соответствии с рекомендациями [20]. Стабильных пациентов можно лечить внутривенным введением амиодарона, лидокаина или прокаинамида, а при необходимости – синхронизированной кардиовер-

сий. Пациентам с непрекращающейся ЖТ, вызванной флекаинидом, успешно применялись внутривенно лидокаин и амиодарон.

#### Желудочковые арии́и **Torsades de Pointes (TdP)**

Аритмия TdP – это особая форма полиморфной желудочковой тахикардии, связанная с удлинением интервала QT [20, 22]. Синдром удли-

ненного интервала QT может быть наследственным (врожденным) или приобретенным, наиболее частой причиной которого являются ЛС [23]. Лекарственно-индуцированная аритмия TdP характеризуется удлинением интервала QT, скорректированным по ЧСС (QTc), >500 мсек или удлинением QTc на ≥ 60 мсек от значения до лечения [1].

В период 1970–80-х гг. появи-

лись случаи сердечной аритмии вследствие синдрома удлиненного интервала QT на фоне применения антиаритмических препаратов, таких как хинидин, дизопирамид и прокаинамид; в последующие 1990-е гг. стало известно, что некардиальные препараты могут приводить к развитию синдрома удлиненного интервала QT, такие как терфенадин, астемизол, грепафлоксацин, цизаприд, левометадил, которые были изъяты с рынка из-за летальных случаев аритмии TdP [1, 23]. ЛС, которые могут вызывать аритмию TdP, вносятся в регулярно обновляемый список препаратов для оценки интервала QT, который ведется Аризонским центром образования и исследований в области терапии (веб-сайт CredibleMeds) [24]. На данном сайте препараты, удлиняющие интервал QT, классифицируются в зависимости от того, связаны ли они с известным, возможным или условным риском развития аритмии TdP и следует ли их избегать у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT. Согласно этим данным, сегодня на рынке остаются доступными более 200 ЛС, потенциально способных вызывать аритмию TdP. Препараты, удлиняющие интервал QT и вызывающие лекарственно-индуцированную аритмию TdP, представлены в табл. 8 [1, 23, 24].

Частота случаев развития аритмии TdP в целом неизвестна. По сообщениям системы фармаконадзора частота случаев колеблется от 2,5 до 4,0 на 1 млн человеко-лет в год у мужчин и женщин до 4,0 на 100 000 человек ежегодно [25, 26]. Истинную частоту аритмии TdP в общей популяции трудно установить, зачастую она недооценивается в результате занижения сведений в системе фармаконадзора и отсутствия специального кода для аритмии TdP в МКБ-10.

Помимо антиаритмических препаратов, имеющих прямое проаритмическое действие через ингибирование каналов  $I_{K_T}$ , большая группа неаритмических ЛС обладает способностью к удлинению интервала QT и развитию аритмии TdP. Так, по данным анализа базы данных ВОЗ

для антибиотиков групп макролидов и фторхинолонов показан повышенный риск развития аритмий, и в частности аритмий TdP в сравнении с амоксициллином (ОР >30) [27]. Для трех макролидных антибиотиков описаны случаи синдрома QT, но наибольший – для эритромицина [27, 28]. По данным мета-анализа ряда исследований применение фторхинолонов повышает риск развития аритмий, включая удлинение интервала QT и аритмии TdP (ОР 2,29,  $p = 0,01$ ) [29].

Кроме того, для противомалярийных препаратов (хлорохин, гидроксихлорохин) были описаны единичные случаи смерти в результате удлинения интервала QT и аритмии TdP. В период глобальной пандемии COVID-19 препараты хлорохин и гидроксихлорохин были перепрофилированы для лечения, и уже в первом систематическом обзоре выявили до 10% случаев удлинения интервала QT и единичные случаи смерти от аритмии TdP [30]. В последующих исследованиях было установлено, что частота случаев удлинения интервала QT на фоне применения хлорохина/гидроксихлорохина составляет от 10 до 23%, а частота развития желудочковых аритмий также была достоверно повышена для аминохинолинов: 4,3% для хлорохина (ОР 3,561;  $p < 0,0001$ ), 6,5% для хлорохина с макролидом (ОР 4,011;  $p < 0,0001$ ), 6,1% для гидроксихлорохина (ОР 2,369;  $p < 0,0001$ ), 8,1% для гидроксихлорохина с макролидом (ОР 5,106;  $p < 0,0001$ ) [31].

В большом систематическом обзоре обобщены данные о случаях развития синдрома удлинения интервала QT и аритмии TdP для многих некардиологических препаратов, главным образом антипсихотических препаратов (галоперидол, рисперидон, хлорпромазин, клозепин, оланзепин) и антидепрессантов [32]. В крупном систематическом обзоре проведен анализ частоты развития синдрома удлинения интервала QT при применении противоопухолевых препаратов для терапии рака [33]. Взвешенная частота удлинения QTc на фоне цитостатиков (напри-

мер, антрациклины) варьировала от 0% до 22%, но частота аритмии TdP или внезапной сердечной смерти были чрезвычайно редкими. Риск удлинения QTc при таргетной терапии (например, низкомолекулярными ингибиторами тирозинкиназы) колебался от 0 до 22,7%, при этом значимое удлинение QT >500 мсек отмечалось у 0 до 5,2% пациентов.

Механизм развития лекарственно-индуцированной аритмии TdP связан с блокированием быстрого тока калия в сердце по каналам  $I_{K_T}$ , что приводит к увеличению продолжительности потенциала действия и повышенной восприимчивости, к ранней постдеполяризации, которая может запускать аритмию TdP через повторный вход в фазу 2 [20, 23, 34]. Некоторые ЛС, включая дофетилид, ибутилид, соталол, тиоридазин и эритромицин, также увеличивают продолжительность потенциала действия желудочков, частично за счет увеличения позднего натриевого тока ( $I_{Na-L}$ ) [35]. Риск лекарственно-индуцированного удлинения интервала QT и аритмии TdP был описан с помощью концепции резерва реполяризации, которая постулирует, что реполяризация модулируется множеством механизмов, включая баланс функции  $I_{K_T}$ , медленного компонента тока калия ( $I_{K_S}$ ),  $I_{Na-L}$ , и другими ионными токами [34]. К другим причинам приобретенного удлинения интервала QT относятся электролитные нарушения (гипокалиемия, гипомagneмиемия и гипокальциемия), гипотиреоз, выраженная брадикардия, острый инфаркт миокарда, сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, которые могут вызвать TdP или способствовать риску лекарственно-индуцированной аритмии TdP [23]. Кроме того, к факторам риска развития лекарственно-индуцированной аритмии TdP относятся следующие: анамнез лекарственно-индуцированной аритмии TdP; одновременный прием  $\geq 2$  препаратов, удлиняющих интервал QT; состояния, приводящие к повышенным концентрациям в плазме препаратов, удлиняющих интервал QT, такие как фармакокинетические

Таблица 8. Перечень ЛС, приводящих к лекарственно-индуцированному синдрому QT и аритмии Torsades de Pointes

Фармакотерапевтический класс	Препараты	Частота (%)	Механизмы
Антиаритмические	Амиодарон	0,7–0,8% при per os; 1,5% при в/в введении	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
	Дронедарон	<0,1	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
	Дизопирамид	-	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
	Дофетилид	1–10	Ингибирование каналов $I_{Kr}$ , аугментация по каналам $I_{Na-L}$
	Ибутилид	1,2–11,5	Ингибирование каналов $I_{Kr}$ , аугментация по каналам $I_{Na-L}$
	Прокаинамид	0,3–6	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
	Соталол	0,2–23,6	Ингибирование каналов $I_{Kr}$ , аугментация по каналам $I_{Na-L}$
	Флекаинид	-	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
	Хинидин	2–12	Ингибирование каналов $I_{Kr}$ и $I_{to}$
Антибиотики	Азитромицин	0,97	Ингибирование каналов $I_{Kr}$ , аугментация по каналам $I_{Na-L}$
	Эритромицин	0,4	Ингибирование каналов $I_{Kr}$ , аугментация по каналам $I_{Na-L}$
	Кларитромицин	-	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
	Рокситромицин	-	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
	Ципрофлоксацин	-	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
	Левифлоксацин	0,2	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
	Моксифлоксацин	-	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
Противогрибковые	Флуконазол	-	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
	Пентамидин	До 21	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
Противомалярийные	Хлорохин	-	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
	Гидроксихлорохин	-	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
Антипсихотические	Хлорпромазин	-	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
	Галоперидол	3,6	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
	Левомепромазин	-	Не ясно
	Сульпирид, левосульпирид	-	Не ясно
	Тиоридазин	-	Не ясно
	Пимозид	-	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
Антидепрессанты	Циталопрам	-	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
Противорвотные	Домперидон	-	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
	Дроперидол	<0,1	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
	Ондансетрон	-	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
Анестетики	Пропофол	1,93/млн	Ингибирование каналов $I_{Kr}$ и $I_{to}$
Противоопухолевые	Акларубицин (антрациклин)	-	Не ясно
	Оксалаплатин	0,07	Не ясно
	Вандетаниб (ингибитор тирозинкиназы)	1,4–2,1	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
Ингибитор MAO	Донепезил	-	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
Спазмолитик, вазодилататор	Папаверин	-	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
Миорелаксант	Теродилин	-	Ингибирование каналов $I_{Kr}$
Антитромбоцитарный	Анагрелид	-	Не ясно
	Цилостазол	-	Не ясно
Антагонист опиоидов	Метадон	-	Ингибирование каналов $I_{Kr}$

лекарственные взаимодействия, быстрое внутривенное введение и неадекватная корректировка дозы выводимых почками или метаболизируемых печенью препаратов, удлиняющих интервал QT, у пациентов с заболеваниями почек или печени.

Некоторые пациенты, у которых наблюдается лекарственно-индуцированная аритмия TdP, могут иметь генетическую предрасположенность. Так, почти 30% пациентов, у которых развивается лекарственно-индуцированное удлинение интервала QT, несут мутации по одному из 5 основных генов (*KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A*, *KCNE1*, *KCNE2*) синдрома удлиненного QT [36]. Кроме того, совокупность частых генетических мутаций может увеличить риск, и полигенная оценка риска позволяет прогнозировать развитие аритмии TdP, вызванную ЛС. Вместе с тем генетический скрининг для прогнозирования риска развития лекарственно-индуцированной аритмии TdP в настоящее время не рекомендуется международными рекомендациями [20].

Хотя аритмия TdP часто является преходящей и спонтанно прекращающейся, она может перерасти в фибрилляцию желудочков и вызвать внезапную смерть [22]. Некоторые препараты, включая типичные и атипичные антипсихотические средства, фторхинолоновые и макролидные антибиотики, связаны с повышенным риском внезапной смерти или сердечно-сосудистой смерти, потенциально вызванной аритмией TdP [1].

Аритмии TdP являются наиболее хорошо изученным побочным действием ЛС, и по этой причине ее следует потенциально предотвращать.

Потенциал развития лекарственно-индуцированной аритмии TdP можно снизить путем корректировки модифицируемых факторов риска. У пациентов, принимающих препараты, удлиняющие интервал QT, должен поддерживаться уровень основных электролитов калия и магния в сыворотке крови на уровне  $>4,0$  мЭкв /л и  $2,0$  мг/дл соответственно [20]. Следует избегать

одновременного приема препаратов, удлиняющих интервал QT, с лекарствами, которые ингибируют их метаболизм [22]. У пациентов с заболеваниями почек и печени, соответственно, следует надлежащим образом корректировать дозы препаратов, экскретируемых почками и метаболизирующихся в печени.

Мониторинг пациентов, получающих ЛС, удлиняющие интервал QT, должен включать оценку ЭКГ. У пациентов, принимающих препараты, которые могут вызывать аритмию TdP, особенно имеющих факторы риска, следует контролировать и поддерживать QTc на уровне  $<500$  мсек в отсутствие удлинения QRS. Перед началом терапии по возможности следует получить исходную ЭКГ. У госпитализированных пациентов, принимающих антиаритмические препараты с известным риском аритмии TdP, и у пациентов с факторами риска аритмии TdP, которые принимают неантиаритмические препараты с проаритмическим действием, интервалы QT следует контролировать ежедневно с помощью ЭКГ в 12 отведениях [22]. Если возможно, рекомендуется автоматический мониторинг QT, который подает сигнал тревоги, если происходит удлинение QT [22]. Пациентам, получающим длительную терапию препаратами, которые могут вызывать аритмию TdP, следует проводить ЭКГ в 12 отведениях для измерения интервалов QT каждые 3–6 мес. в зависимости от наличия других факторов риска. Дистанционные переносные системы ЭКГ-мониторинга позволяют сделать контроль за интервалом QT более простым и удобным [1].

Инструменты поддержки принятия клинических решений были разработаны с целью снижения риска TdP [37]. Так, для лечебных учреждений разработаны компьютерные системы оповещения об интервале QT на уровне анализа всех ЭКГ, которые предупреждают врачей о пациентах с критичным QTc  $\geq 500$  мсек. Другие аналитические компьютерные системы поддержки для врачей предупреждают о назначении препаратов, удлиняющих интервал QT, пациен-

там с анамнезом QTc  $\geq 500$  мсек или которым назначают препараты, удлиняющие QT, пациентам с умеренным или высоким риском удлинения интервала QT в соответствии с оценкой риска. Все эти инструменты способствуют минимизированию назначения препаратов, изменяющих интервал QT, и снижению риска удлинения интервала QT.

Стратегия лечения лекарственно-индуцированной аритмии TdP направлена на прекращение приема препаратов, удлиняющих интервал QT, и проведение коррекции гипокалиемии, гипوماгнемии и гипокальциемии [1]. Гемодинамически нестабильным пациентам с аритмией TdP следует проводить дефибрилляцию, поскольку синхронизация разряда может быть невозможна у пациентов с полиморфной ЖТ [20]. Внутривенное введение магния в дозах 1–2 г, при необходимости повторенное, может купировать гемодинамически стабильную аритмию TdP независимо от концентрации магния в сыворотке крови пациента, возможно, в результате подавления ранней постдеполяризации через ингибирование кальциевых каналов [1]. У пациентов с рецидивирующей аритмией TdP, связанной с брадикардией, резистентной к внутривенному введению магния, применение стимуляции (например, изопроterenолом) может остановить аритмию TdP за счет увеличения частоты сердечных сокращений и сокращения интервала QT [20]. Лечение синдрома удлиненного QT типа 2, опосредованного калиевыми каналами, возможно применением мексилетина, который сокращает продолжительность интервала QT [38]. У пациентов без синдрома удлиненного интервала QT пероральный прием мексилетина от 200 до 450 мг в день может предотвратить рецидив аритмии TdP, рефрактерной к отмене препаратов, удлиняющих интервал QT, введению внутривенного магния и коррекции электролитных аномалий [39]. Использование высоких доз сульфата магния (5 г в течение 1 ч) позволяет снижать риск аритмии TdP, связанной с ибутилидом [1].

### Укорочение интервала QT

Синдром укороченного интервала QT – это редкая врожденная каналопатия, связанная с повышенным риском внезапной сердечной смерти [40]. Желудочковая проаритмия или внезапная сердечная смерть, связанные с лекарственно-индуцированным укорочением интервала QT, не описаны в литературе, и нет опубликованных рекомендаций по исключению приема ЛС, укорачивающих QT [41]. ЛС, которые могут укорачивать интервал QT, включают противоэпилептические препараты (примидон, ламотриджин, фенитоин и руфинамид), сердечные гликозиды, антиаритмические препараты класса IB (лидокаин, мексилетин), никорандил. Требуется осторожность при применении препаратов, укорачивающих интервал QT, у пациентов с синдромом укороченного QT, за исключением случаев крайней необходимости.

### Заключение

Лекарственно-индуцированные аритмии представляют актуальную проблему в клинической практике, что во многом обусловлено проаритмическими свойствами лекарственных препаратов разных фармакотерапевтических групп. Причем данная проблема имеет отношение не только для лечения госпитализированных пациентов, но и для амбулаторных больных с разными заболеваниями и клиническими состояниями, получающих ЛС, способные вызывать развитие аритмий, и важна для врачей

разных специальностей. Если при использовании кардиоваскулярных препаратов (антиаритмических средств, симпатомиметиков, инотропных препаратов) развитие аритмий, как побочное действие, хорошо известно и всегда сопровождается настороженностью врачей, то для некардиоваскулярных препаратов аритмии остаются непредвидимыми эффектами. Вместе с тем частым осложнением использования психотропных и противоопухолевых препаратов стало развитие фибрилляции предсердий. В настоящее время становятся уже хорошо известными кардиотоксические побочные эффекты разных групп противоопухолевых препаратов, среди которых аритмии (фибрилляция предсердий, наджелудочковые аритмии, нарушения реполяризации сердца).

Механизмы развития лекарственно-индуцированных аритмий разнообразны и включают воздействие на ионные каналы сердца, симпатическую и парасимпатическую регуляцию функций миокарда, провоспалительные и другие эффекты (цитотоксические, оксидативный стресс, апоптоз) повреждения миокарда. Кроме того, могут иметь значение лекарственные взаимодействия или изменения фармакокинетики лекарств вследствие нарушений метаболизма и экскреции, повышающих аритмогенный потенциал ЛС. Наиболее частый неблагоприятный фон для развития лекарственно-индуцированных аритмий создают нарушения электролитного

баланса, связанные с заболеваниями ятрогенного характера.

Наиболее важными подходами в предотвращении аритмий, вызванных ЛС, являются информированность клиницистов о предрасполагающих факторах риска, рациональный выбор ЛС, адекватный мониторинг за пациентами с риском развития аритмии. Мониторинг может включать в себя ежедневный контроль ЭКГ, электролитного баланса, оценку функции почек и печени при использовании ЛС, которые могут вызывать аритмию, и при необходимости следует внести соответствующие коррективы в дозировку.

Особую значимость имеет лекарственно-индуцированный синдром удлинения интервала QT с риском развития жизнеугрожающих желудочковых аритмий TdP. Именно для данной формы аритмии в связи с большим спектром лекарственных препаратов разных групп разработаны автоматизированные компьютерные технологии поддержки принятия клинических решений для врачей, предостерегающие к их применению у пациентов.

Первым шагом в профилактике лекарственно-индуцированных аритмий является поддержание электролитного баланса, прежде всего калия и магния.

Стратегии лечения лекарственно-индуцированных аритмий основаны на использовании современных международных клинических рекомендаций разных видов аритмий.

### Список литературы

1. Tisdale J.E., Chung M.K., Campbell K.B., Hammadah M., Joglar J.A., Leclerc J., Rajagopalan B. Drug-Induced Arrhythmias: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(15):e214–e233. doi: 10.1161/CIR.0000000000000905.
2. Barnes V.J., Hollands J.M. Drug-induced arrhythmias. *Crit Care Med*. 2010;38(6S):188–197. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181de112a.
3. Аверин Е.Е., Никитин А.Э., Поздняк А.О., Федорова Е.Л., Жук В.С., Давыдов С.И. и др. Резолюция экспертного совета. Практические аспекты диагностики и коррекции калийно-магниевых дефицитных состояний. *Кардиология*. 2020;60(2):155–164. doi: 10.18087/cardio.2020.2.n972.
4. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти – 2018. 2-е изд. М.: ИД Медпрактика-М; 2018. 247 с. Режим доступа: [http://bolnica26.ru/wp-content/uploads/2018/11/BCC\\_2018-RU-143x203-1-1.pdf](http://bolnica26.ru/wp-content/uploads/2018/11/BCC_2018-RU-143x203-1-1.pdf).
5. Aguilar F., Charrondiere U.R., Dusemund B., Galtier P., Gilbert J., Gott D.M. et al. Scientific Opinion of the Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) on a request from the Commission on magnesium aspartate, potassium aspartate, magnesium potassium aspartate, calcium aspartate, zinc aspartate, and copper

- aspartate added for nutritional purposes to food supplements. *EFSA J.* 2008;883:1–23. Available at: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2008.883>.
6. Иежица И.Н., Спасов А.А. Калий-магниевый гомеостаз: физиология, патофизиология, клинические последствия дефицита и особенности фармакологической коррекции. *Успехи физиологических наук.* 2008;39(1):23–41. Режим доступа: <http://naukarus.com/kaliy-magnievyy-gomeostaz-fiziologiya-patofiziologiya-klinicheskie-posledstviya-defitsita-i-osobnosti-farmakologicheskogo>.
  7. Kusumoto F.M., Schoenfeld M.H., Barrett C., Edgerton J.R., Ellenbogen K.A., Gold M.R. et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2018;74(7):e51–e156. Available at: <https://www.jacc.org/doi/full/10.1016/j.jacc.2018.10.044>.
  8. Ревишвила А.Ш., Артюжина Е.А., Глезер М.Г., Базаев В.А., Баталов Р.Е., Бокерия Л.А. и др. Брадиаритмии и нарушения проводимости. Клинические рекомендации. М.; 2020. Режим доступа: [https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic\\_rekom\\_Bradiaritmiya.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_Bradiaritmiya.pdf).
  9. Engebretsen K.M., Kaczmarek K.M., Morgan J., Holger J.S. High-dose insulin therapy in beta-blocker and calcium channel-blocker poisoning. *Clin Toxicol (Phila).* 2011;49(4):277–283. doi: 10.3109/15563650.2011.582471.
  10. Liu G., Yan Y.P., Zheng X.X., Xu Y.L., Lu J., Hui R.T., Huang X.H. Meta-analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2014;114(10):1523–1529. doi: 10.1016/j.amj-card.2014.08.015.
  11. Zhang J., Ding E.L., Song Y. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2006;296(13):1619–1632. doi: 10.1001/jama.296.13.jrv60015.
  12. Chou R.H., Lo L.W., Liou Y.J., Shu J.H., Hsu H.C., Liang Y. et al. Antipsychotic treatment is associated with risk of atrial fibrillation: a nationwide nested case-control study. *Int J Cardiol.* 2017;227:134–140. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.185.
  13. Yang X., Li X., Yuan M., Tian C., Yang Y., Wang X. et al. Anticancer therapy- induced atrial fibrillation: electrophysiology and related mechanisms. *Front Pharmacol.* 2018;9:1058. doi: 10.3389/fphar.2018.01058.
  14. Yuan M., Tse G., Zhang Z., Han X., Wu W.K.K., Li G. et al. The incidence of atrial fibrillation with trastuzumab treatment: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther.* 2018;36(6):e12475. doi: 10.1111/1755-5922.12475.
  15. January C.T., Wann L.S., Calkins H., Chen L.Y., Cigarroa J.E., Cleveland J.C. et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2019;140(2):e125–e151. doi: 10.1161/CIR.0000000000000665.
  16. Brugada J., Katritsis D.G., Arbelo E., Arribas F., Bax J.J., Blomstrom-Lundqvist C. et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2020;41(5):655–720. doi: 10.1093/eurheartj/ehz467.
  17. Bittar G., Friedman H.S. The arrhythmogenicity of theophylline. A multivariate analysis of clinical determinants. *Chest.* 1991;99(6):1415–1420. doi: 10.1378/chest.99.6.1415.
  18. Page R.L., Joglar J.A., Caldwell M.A., Calkins H., Conti J.B., Deal B.J. et al. 2015 ACC/AHA/HRS guideline for the management of adult patients with supraventricular tachycardia: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(13):e27–e115. doi: 10.1016/j.jacc.2015.08.856.
  19. Katritsis D.G., Camm A.J. Atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Circulation.* 2010;122(8):831–840. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.936591.
  20. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J., Bryant W.J., Callans D.J., Curtis A.B. et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2018;138(13):e272–e391. doi: 10.1161/CIR.0000000000000549.
  21. Echt D.S., Liebson P.R., Mitchell L.B., Peters R.W., Obias-Manno D., Barker A.H. et al. CAST Investigators. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med.* 1991;324(12):781–788. doi: 10.1056/NEJM199103213241201.
  22. Drew B.J., Ackerman M.J., Funk M., Gibley W.B., Kligfield P., Menon V. et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation.* 2010;121(8):1047–1060. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192704.
  23. Schwartz P.J., Woosley R.L. Predicting the unpredictable: drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(13):1639–1650. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.063.
  24. Woosley R.L., Heise C.W., Gallo T., Tate J., Woosley D., Romero K.A. QTdrugs List, AZCERT, Inc, 1822 Innovation Park Dr., Oro Valley, AZ 85755. Available at: <https://www.CredibleMeds.org>.
  25. Sarganas G., Garbe E., Klimpel A., Hering R.C., Bronder E., Haverkamp W. Epidemiology of symptomatic drug-induced long QT syndrome and torsade de pointes in Germany. *Europace.* 2014;16(1):101–108. doi: 10.1093/europace/eut214.
  26. Darpö B. Spectrum of drugs prolonging QT interval and the incidence of torsades de pointes. *Eur Heart J Suppl.* 2001;3(Suppl. K):K70–K80. doi: 10.1016/S1520-765X(01)90009-4.
  27. Bonaldo G., Andriani L.A., D'Annibali O., Motola D., Vaccheri A. Cardio-vascular safety of macrolide and fluoroquinolone

- antibiotics: An analysis of the WHO database of adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019;28(11):1457–1463. doi: 10.1002/pds.4873.
28. Guo D., Cai Y., Chai D., Liang B., Bai N., Wang R. The cardiotoxicity of macrolides: a systematic review. *Pharmazie.* 2010;65(9):631–640. doi: 10.1691/ph.2010.0644.
  29. Liu X., Ma J., Huang L., Zhu W., Yuan P., Wan R., Hong K. Fluoroquinolones increase the risk of serious arrhythmias: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(44):e8273 doi: 10.1097/MD.00000000000008273.
  30. Jankelson L., Karam G., Becker M.L., Chinitz L.A., Tsai M.C. QT prolongation, torsades de pointes, and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: a systematic review. *Heart Rhythm.* 2020;17(9):1472–1479. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.008.
  31. Mehra M.R., Desai S.S., Ruschitzka F., Patel A.N. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet.* 2020;S0140-6736(20)31180-6. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6.
  32. Arunachalam K., Lakshmanan S., Maan A., Kumar N., Dominic P. Impact of drug induced long QT syndrome: a systematic review. *J Clin Med Res.* 2018;10(5):384–390. doi: 10.14740/jocmr3338w.
  33. Porta-Sánchez A., Gilbert C., Spears D., Amir E., Chan J., Nanthakumar K., Thavendiranathan P. Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by cancer therapies: a systematic review. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(12):e007724. doi: 10.1161/JAHA.117.007724.
  34. Roden D.M. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Physiol.* 2016;594(9):2459–2468. doi: 10.1113/JP270526.
  35. Yang T., Chun Y.W., Stroud D.M., Mosley J.D., Knollmann B.C., Hong C., Roden D.M. Screening for acute IKr block is insufficient to detect torsades de pointes liability: role of late sodium current. *Circulation.* 2014;130(3):224–234. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007765.
  36. Itoh H., Crotti L., Aiba T., Spazzolini C., Denjoy I., Fressart V. et al. The genetics underlying acquired long QT syndrome: impact for genetic screening. *Eur Heart J.* 2016;37(18):1456–64. doi: 10.1093/eurheartj/ehv695.
  37. Muensterman E.T., Tisdale J.E. Predictive analytics for identification of patients at risk for QT interval prolongation: a systematic review. *Pharmacotherapy.* 2018;38(8):813–821. doi: 10.1002/phar.2146.
  38. Bos J.M., Crotti L., Rohatgi R.K., Castelletti S., Dagradi F., Schwartz P.J., Ackerman M.J. Mexiletine shortens the QT interval in patients with potassium channel-mediated type 2 long QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2019;12(5):e007280. doi: 10.1161/CIRCEP.118.007280.
  39. Badri M., Patel A., Patel C., Liu G., Goldstein M., Robinson V.M. et al. Mexiletine prevents recurrent torsades de pointes in acquired long QT syndrome refractory to conventional measures. *JACC Clin Electrophysiol.* 2015;1(4):315–322. doi: 10.1016/j.jacep.2015.05.008.
  40. Bjerregaard P. Diagnosis and management of short QT syndrome. *Heart Rhythm.* 2018;15(8):1261–1267. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.02.034.
  41. Malik M. Drug-induced QT/QTc interval shortening: lessons from drug-induced QT/QTc prolongation. *Drug Saf.* 2016;39(7):647–659. doi: 10.1007/s40264-016-0411-3.

#### Информация об авторе:

Леонова Марина Васильевна, чл.-корр. РАЕН, д.м.н., профессор, клинический фармаколог, член Ассоциации клинических фармакологов России, Ассоциация клинических фармакологов; 400131, Россия, Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1; e-mail anti23@mail.ru

#### Information about the author:

Marina V. Leonova, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Natural Sciences, clinical pharmacologist, Association of Clinical Pharmacologists of Russia; 1, Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; e-mail anti23@mail.ru

Впервые опубликовано: МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ. Кардиология 2020; (21):26–40, <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/5963/5443>

Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.

# Розувастатин: фармакоэкономические аспекты высокоинтенсивной терапии сердечно-сосудистых заболеваний

*Не откладывай на завтра то, что можно сделать сегодня*

Бенджамин Франклин



**З. В. Супрун** – д.м.н., профессор кафедры медицинского и фармацевтического права, общей и клинической фармации, Харьковская медицинская академия последипломного обучения, г. Харьков, Украина

**Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире. По оценкам экспертов ВОЗ, ежегодно от ССЗ умирают 17,5 млн человек, что составляет 31% от всех случаев смерти в мире, 85% этих смертей – следствие ишемической болезни сердца (ИБС) в виде сердечного приступа и инсульта. В основе профилактики ССЗ лежат мероприятия, посредством которых можно воздействовать на факторы риска (ФР) атеросклероза, такие как низкая физическая активность, ожирение, липидные нарушения, повышенное артериальное давление (АД), курение.**

Использованные сокращения:

АГ – артериальная гипертония

АД – артериальное давление

ГМГКоА – гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А

ГХС – гиперхолестеринемия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ОКС – острый коронарный синдром

ОХС – общий холестерин

СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ССР – сердечно-сосудистый риск

ТГ – триглицериды

ФР – фактор/факторы риска

ХС – холестерин

ишемии, некрозу и фиброзным изменениям в органе, питаемом данной артерией.

Дислипидемия включает в себя гиперлипидемию, гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемию и представляет собой комплекс метаболических нарушений, приводящих к изменениям липидного спектра крови, таких как снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и повышение уровня триглицеридов (ТГ), тогда как гиперхолестеринемия (ГХС) связана с повышением уровня холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Взаимодействия липопротеинов с большим числом ферментов, транспортных белков и рецепторов являются сложными процессами, равновесие которых определяется как внешними, так и внутренними факторами. В случае нарушений липидного обмена изменяются уровень и функция липопротеидов в плазме крови, что при взаимодействии с другими факторами приводит к патофизиологическому каскаду реакций и увеличивает риск возникновения и прогрессирования атеросклероза. ЛПНП под-

вергаются перекисному окислению, активируют моноциты, проникают в субэндотелиальное пространство сосудов, превращаются в макрофаги, а затем в пигментные клетки и играют важную роль в формировании атеросклеротической бляшки. В эпидемиологических исследованиях выявлено, что повышение уровней общего холестерина и ХС ЛПНП ассоциируется с развитием сердечно-сосудистых осложнений (ССО), связанных с атеросклерозом, и смертностью. Установлена обратная корреляционная связь уровня ЛПВП в крови с риском развития атеросклероза – повышение ХС ЛПВП на 1% снижает риск развития ИБС на 3%.

Сердечно-сосудистые осложнения хорошо поддаются первичной и вторичной профилактике. Для снижения сердечно-сосудистой смертности и увеличения продолжительности жизни в нашей стране в целом необходим комплекс мероприятий, среди которых решающую роль играет не только внедрение высокотехнологичных методов лечения, но и эффективный контроль наиболее распространенных факторов сердечно-сосудистого риска (ССР), та-

Основным фактором, приводящим к развитию ИБС, является нарушение липидного обмена. Атеросклероз – многофакторное заболевание, при котором развивается очаговое поражение артерий, характеризующееся отложением в интима липопротеидов и доставляемого ими холестерина. Следствием этого является формирование атеросклеротической бляшки, суживающей просвет артерии, что приводит к

ких как повышенное артериальное давление, низкая физическая активность, ожирение, нарушение углеводного обмена, курение, дислипидемия. Дислипидемия, в частности повышенный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), – основной модифицируемый фактор риска, краеугольный камень возникновения и прогрессирования ССЗ.

При оценке риска ССЗ важно оценить уровень общего ХС (ОХС), показатели АД, возраст, влияние сопутствующих ФР. Причины развития дислипидемии могут быть генетически обусловлены: семейная ГХС, семейная дисбеталипопротеинемия, дефект аполипопротеина В-100, дефект липопротеиновой липазы (выраженная гипертриглицеридемия) и др. Несмотря на более редкую встречаемость, генетически детерминированные формы дислипидемии могут обуславливать более высокий риск развития ССЗ, чем негенетические формы.

Существует несколько основных алгоритмов оценки рисков развития ССЗ. Следует отметить, что большинство из них подходит для работы с пациентами из тех популяций, на которых и тестировалась схема оценки. Для работы с другими популяциями требуется калибровка для учета разных коэффициентов смертности от ССЗ и разного распределения ФР. Наиболее известными системами оценки рисков являются системы Framingham, SCORE, ACC/ANA (2013), PROCAM, система оценки Всемирной организации здравоохранения, ASCVD. В европейских рекомендациях в настоящее время используется шкала оценки риска SCORE. Шкала SCORE рассчитывает риск развития смертельного сердечно-сосудистого осложнения в течение 10 лет в процентах. Существует два вида шкалы SCORE – для стран с высоким и низким уровнями ССР. Для России и Казахстана применима шкала для стран с высоким уровнем риска. При этом данная оценка рекомендуется для проведения скрининга у всех мужчин старше 40 лет и у всех женщин старше 50 лет.

В зависимости от наличия ФР пациентов относят к различным группам: очень высокого риска, высокого риска, умеренного риска, низкого риска. В настоящее время отмечается отсутствие необходимости в проведении оценки риска по шкале SCORE у лиц с выявленными ССЗ, сахарным диабетом (СД) типа 2, хронической болезнью почек с единственным, но четко выраженным ФР, так как такие пациенты сразу относятся к группам очень высокого и высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Целевой уровень ХС ЛПНП составляет менее 2,5 ммоль/л или снижение минимум на 50%, если исходный уровень был в пределах 2,5–5,0 ммоль/л. Снижение уровня ХС ЛПНП при терапии статинами на 1% приводит к снижению риска развития ИБС и других атеросклеротических осложнений аналогично на 1%. Наибольшее значение при оценке рисков развития ССЗ имеют повышенные уровни ОХС и ХС ЛПНП. Имеется значительное количество данных, свидетельствующих о том, что снижение уровней ОХС и ХС ЛПНП способствует уменьшению риска развития ССЗ, что делает ХС ЛПНП основной целью терапии.

Итак, основной мишенью медикаментозной терапии атеросклероза/ССЗ становится ХС ЛПНП. Это связано с наличием значительного количества доказательств связи ХС ЛПНП и частоты сердечно-сосудистых осложнений и летальности. Так, в крупном мета-анализе (исследование Cholesterol Treatment Trialists' – СТТ Collaboration) данных 170 тыс. пациентов, участвовавших в 26 различных рандомизированных исследованиях, было показано, что снижение ХС ЛПНП приводит к снижению частоты сердечных приступов, реваскуляризации и ишемического инсульта, при этом снижение на каждый 1 ммоль/л снижает вероятность сосудистых событий больше чем на 20%, а смертность от всех причин – на 10%.

### Эффективность статинов

Последние годы самым распространенным классом липидконтролирующих препаратов являются

статины благодаря их высокой эффективности, безопасности и доступности. Этот класс препаратов применяется с конца 1980-х годов, особенно активно – после основополагающего клинического исследования 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group), проведенного в 1994 г., в котором впервые было отмечено снижение смертности от всех причин на 30% при длительном применении симвастатина у пациентов с ИБС и значительным повышением уровня общего ХС.

Статины являются конкурентными ингибиторами ГМГКоА-редуктазы (3-гидрокси-3-метилглутарилкофермент А), они блокирует превращение ацетата в мевалоновую кислоту, блокируя синтез ХС. Кроме того, они способны усиливать катаболизм ЛПНП за счет экспрессии ЛПНП-рецепторов. Данный механизм ведет к повышению экстракции ХС ЛПНП из крови и снижению концентрации циркулирующего ХС ЛПНП и других липопротеинов, содержащих апопротеин В-100.

В настоящее время на рынке доступен целый ряд препаратов группы статинов: ловастатин, правастатин, симвастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин и питавастатин. Их подразделяют на гидрофильные (розувастатин и правастатин) и липофильные (ловастатин, аторвастатин, флувастатин, симвастатин, питавастатин) статины. Липофильные статины могут несколько чаще вызывать побочные эффекты, особенно связанные с гепатотоксичностью.

Снижение уровня липидов при помощи статинов оказывает благоприятный эффект на пациентов с дислипидемиями как при первичной, так и при вторичной профилактике ИБС. При этом механизмы данных процессов до конца не изучены. Клинические преимущества наблюдаются уже в течение 24 мес после начала применения препаратов данного класса, т.е. раньше, чем может произойти значительное снижение атеросклеротических поражений. Некоторыми исследователями предполагается существование и других механизмов снижения

рисков при помощи стабилизации бляшек, реверсии эндотелиальной дисфункции, снижения тромбогенности, редукции процессов внутрисосудистого воспаления.

Доказано, что статины являются наиболее эффективными агентами для снижения общей концентрации частиц ЛПНП. Терапия статинами в разной степени повышает уровень ХС ЛПВП, этот эффект варьируется в зависимости от статина и его дозы и никак не коррелирует с влиянием на уровни ХС ЛПНП. Например, симвастатин и розувастатин, по всей видимости, повышают уровень ХС ЛПВП по мере увеличения дозировки, в то время как при приеме аторвастатина при повышении дозировки данный эффект ослабляется. Данный механизм может быть обусловлен относительным повышением пула частиц ЛПВП или же разным влиянием статинов на активность белка, переносящего эфиры ХС (СЕТР, cholesteryl ester transfer protein). Аторвастатин и розувастатин являются наиболее эффективными препаратами для снижения уровня ТГ у пациентов с ГХС. При этом влияние препаратов на уровень ТГ также зависит от дозировки.

В клинических исследованиях было установлено, что препараты этого класса не только значительно снижают уровень ХС ЛПНП, но и замедляют прогрессирование и даже вызывают регресс атеросклероза сонных и коронарных артерий по данным визуализирующих методов. При мета-анализе клинических исследований, в которых проводилась визуализация коронарных артерий с использованием внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) коронарных артерий, было установлено, что в случае значительного снижения уровня ХС ЛПНП и при повышении уровня ХС ЛПВП более чем на 7,5% наблюдается не только замедление роста атеросклеротической бляшки, но и ее регресс.

В европейских рекомендациях отмечается, что перед назначением статинов необходимо оценить общий риск развития ССЗ у пациента, обсудить с пациентом особенности профилактики, определить целевой уровень ХС ЛПНП и выбрать

из группы препаратов именно тот, который сможет обеспечить достижение целевого уровня. Гиполипидемический ответ на терапию одной и той же дозой статина может отличаться большой вариабельностью. Кроме того, статины в значительной степени отличаются по своим свойствам, биодоступности и некоторым другим эффектам (например, различному взаимодействию с другими лекарственными препаратами). Вариабельность ответа и развитие побочных эффектов могут быть обусловлены генетическими факторами. Отмечается, что основную роль в метаболизме играют разные изоформы цитохрома Р450. Так, СYP2D6 является членом суперсемейства цитохромов Р450, его фенотип, по всей видимости, важен при приеме симвастатина, так как он может влиять и на снижение уровня липидов, и на переносимость. Полиморфизмы в гене ГМГ-КоА-редуктазы, скорее всего, тоже влияют на оказываемый статинами эффект на ХС ЛПНП, но не на ХС ЛПВП.

#### **Розувастатин: эффективность и безопасность, преимущества среди других статинов**

Розувастатин был разработан компанией Shionogi (Япония), появился на фармацевтическом рынке в 2003 году и к настоящему времени стал одним из самых изученных статинов. Розувастатин – ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы последнего поколения. По принципу конкурентного антагонизма молекула статина связывается с той частью рецептора коэнзима А, где прикрепляется этот фермент. Другая часть молекулы статина ингибирует процесс превращения гидроксиметилглутарата в мевалонат – промежуточный продукт в синтезе молекулы холестерина. Ингибирование активности ГМГ-КоА-редуктазы приводит к серии последовательных реакций, в результате которых снижается внутриклеточное содержание холестерина и происходит компенсаторное повышение активности ЛПНП-рецепторов и, соответственно, ускорение катаболизма ХС.

Гиполипидемический эффект статинов связан со снижением уровня общего ХС за счет ХС ЛПНП. Снижение уровня ЛПНП является дозозависимым и имеет не линейный, а экспоненциальный характер. Статины не влияют на активность липопротеиновой и гепатической липаз, не оказывают существенного влияния на синтез и катаболизм свободных жирных кислот, поэтому их влияние на уровень триглицеридов (ТГ) вторично и опосредованно через их основные эффекты по снижению уровня ХС ЛПНП. Умеренное снижение уровня ТГ при лечении статинами, по-видимому, связано с экспрессией ремнантных (апо-Е) рецепторов на поверхности гепатоцитов, участвующих в катаболизме липопротеинов промежуточной плотности (ЛППП), в составе которых примерно 30% ТГ.

Помимо гиполипидемического действия статины оказывают положительное влияние при дисфункции эндотелия (доклинический признак раннего атеросклероза) на сосудистую стенку, состояние атеромы, улучшают реологические свойства крови, обладают антиоксидантными и антипролиферативными свойствами. Терапевтический эффект проявляется в течение 1 нед. после начала терапии и через 2 нед. лечения составляет 90% от максимально возможного эффекта, который обычно достигается к 4 нед. и после этого остается постоянным.

Розувастатин обладает наибольшей гиполипидемической эффективностью среди всех статинов, применяемых в клинической практике. Диапазон доз розувастатина от 5 до 40 мг/сут перекрывает весь спектр необходимых лечебных воздействий, от умеренного риска (снижение уровня ЛПНП на 30%, доза 5 мг/сут) до очень высокого (доза 20–40 мг/сут, снижение уровня ЛПНП на 55–63%). Ближайший по активности статин – аторвастатин в максимальной дозе снижает уровень ЛПНП не более чем на 60%.

По сравнению с другими статинами розувастатин имеет большее сродство к активному сайту фермента ГМГ-КоА-редуктазы – в 4 раза больше, чем аффинность естественного

субстрата этого фермента. Кроме того, высокое сродство молекулы розувастатина к белку – транспортеру гепатоцитов, обеспечивает высокую концентрацию препарата внутри гепатоцита. Розувастатин распределяется преимущественно в гепатоцитах, тогда как в периферических тканях его концентрация остается низкой. Таким образом, розувастатин является существенно более мощным ингибитором синтеза стиролов в гепатоцитах, чем другие доступные на сегодня статины.

В составе молекулы розувастатина содержится полярный метилсульфонамидный фрагмент, который делает его относительно гидрофильным по сравнению с аторвастатином. Важность этой характеристики заключается в том, что в отличие от более липофильных статинов розувастатин имеет более низкие показатели пассивной диффузии во внепеченочные клетки, что может повлечь за собой уменьшение количества нежелательных явлений, которое было выявлено в рамках программы клинических исследований этого препарата.

Особенностью этого препарата является также самый длинный период полувыведения среди других препаратов этой группы. В рекомендациях отмечается, что почти все доступные в настоящее время статины подвергаются деградации в печени. Однако розувастатин обладает заметными преимуществами перед другими препаратами, так как особенности его катаболизма позволяют минимизировать риск лекарственных взаимодействий. Очень незначительное количество розувастатина метаболизируется ферментной системой цитохрома P450 (CYP450). По этой причине розувастатин отличается от аторвастатина значительно более низким числом значимых взаимодействий с другими лекарственными средствами, ингибирующими или активирующими ферменты системы цитохрома P450.

Кроме профиля безопасности, в исследованиях было показано, что розувастатин превосходит аторвастатин, симвастатин и правастатин в снижении ХС ЛПНП и благоприятно влияет на другие компоненты

атерогенного липидного профиля. Несомненным преимуществом розувастатина является его высокая активность уже в начальной суточной дозе (5 мг/сут), активность возрастает с увеличением дозы до максимально безопасной (40 мг/сут). Розувастатин в дозировках от 5 до 40 мг/сут снижает содержание ХС-ЛНП на 38–55%, показывая значительно большую эффективность по сравнению с эквивалентными дозами других статинов. Выраженный гиполипидемический эффект розувастатина обусловлен очень продолжительным периодом полувыведения (19 ч), что позволяет препарату в течение большего периода времени блокировать активность фермента ГМГ-КоА-редуктазы. Еще одно принципиальное отличие розувастатина – способность влиять на содержание ХС-ЛВП путем активизации синтеза аполипопротеина А на 5–15%, в зависимости от дозы. Данные более десяти контролируемых исследований, проведенных в рамках единой программы GALAXY с целью оценки эффективности розувастатина у пациентов с гиперхолестеринемией и различной степенью сердечно-сосудистого риска, свидетельствуют о более высокой гиполипидемической эффективности розувастатина по сравнению с другими препаратами данной группы. Анализ данных 37 рандомизированных исследований, объединенных в базе VOYAGER (*An individual patient data meta-analysis Of statin therapy in At risk Groups: Effects of Rosuvastatin, atorvastatin and simvastatin*), сравнивавших липидснижающие эффекты статинов, показал несомненное преимущество розувастатина перед аторвастатином и симвастатином в снижении ХС-ЛНП до целевых значений у значительной когорты пациентов высокого риска, а также его преимущество при парных сравнениях различных дозировок (10, 20, 40 мг) этих трех препаратов.

Благоприятный профиль безопасности розувастатина, его высокая клиническая эффективность и низкий риск лекарственных взаимодействий поднимают вопрос о необходимости оценки эффективности и безопасности перехода на этот

препарат со стандартных дозировок аторвастатина, симвастатина и правастатина. При сравнении розувастатина 10 мг с аторвастатином 10 мг было показано, что первый способствовал большему снижению уровня ХС ЛПНП, что обеспечивало преимущества в достижении целевых значений. В целом, большее число пациентов в группе, принимавшей розувастатин 10 мг, достигали целевых значений (98% против 87%), при этом 82% пациентов достигли целевых значений в начальной дозировке в 10 мг без необходимости дополнительной титрации препарата. У аторвастатина же данный показатель составил 59%. Также отмечалось, что оба препарата хорошо переносились в течение 52-недельного приема. Схожие результаты были получены при сравнении эффективности розувастатина 10 мг и аторвастатина 20 мг у пациентов с высоким риском ГХС.

В исследовании пациентов с ИБС и ГХС (n=3140), атеросклерозом или СД типа 2 было показано, что у больных, которые перешли на розувастатин 10 мг, наблюдался больший прогресс при достижении целевых значений по сравнению с теми, кто оставался на терапии аторвастатином 10 мг (86 и 80%), симвастатином 20 мг (86 и 72%), правастатином 40 мг (88 и 66%). Такой же результат отмечался при переходе на розувастатин 20 мг при сравнении с аторвастатином 20 мг (90 и 84%).

В другом аналогичном исследовании было показано, что перевод с приема 10 мг аторвастатина на прием 5 мг розувастатина может быть оправдан с точки зрения снижения уровня некоторых фракций ХС ЛПНП (sdLDL-C) у пациентов из Японии с ГХС и СД типа 2.

В многоцентровом исследовании безопасности и эффективности приема розувастатина 40 мг пациентами с тяжелой ГХС было выявлено, что через 12 нед после начала приема 83% больных достигли целевых значений. Данные результаты сохранялись как минимум в течение периода исследования – 48 и 96 нед (81 и 84% соответственно). Через 48 нед розувастатин 40 мг снижал уровень ХС ЛПНП от исходного

уровня на 52% и повышал уровень ХС ЛПВП на 11% ( $p < 0,0001$ ). Через 96 нед, т.е. практически через 2 года после начала наблюдения, ХС ЛПНП был снижен на 54%, а ХС ЛПВП увеличился на 13%. При этом в течение всех 96 нед исследования розувастатин хорошо переносился. Таким образом, были также показаны безопасность и эффективность долгосрочного лечения розувастатином, в том числе в высоких дозировках (40 мг), у пациентов с тяжелой формой ГХС. Схожие результаты получены в исследовании, сравнившем розувастатин 40 мг с аторвастатином 80 мг. Оба препарата хорошо переносились, однако гиполипидемическая терапия розувастатином показывала большую эффективность у пациентов с высоким риском развития ГХС.

Эффективность розувастатина была показана также у пациентов с непереносимостью других статинов, что является критически важным для клинической практики с точки зрения увеличения приверженности терапии статинами для достижения лучших исходов в клинической практике.

В целом, в настоящее время препараты класса статинов применяются как для первичной, так и для вторичной профилактики ИБС, при этом в ряде случаев может быть оправдан переход с более слабых препаратов на розувастатин. Клинически оправданным может являться назначение препаратов данного класса, в том числе и розувастатина, на длительный период времени для обеспечения необходимого снижения уровня ХС ЛПНП. При этом в ряде случаев применение розувастатина может быть предпочтительным.

Согласно рекомендациям Национального института здравоохранения и социального обеспечения (National Institute for Health and Care Excellence, NICE), при принятии решения о назначении статина необходимо использовать статин с высокой интенсивностью воздействия и низкой стоимостью, при этом отмечается, что розувастатин в дозировке 10–40 мг в день является высокоинтенсивным препаратом.

### Розувастатин в первичной профилактике инфаркта миокарда и инсульта

В последние годы получены убедительные данные об эффективности розувастатина в первичной профилактике сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий у лиц с низким риском развития осложнений. Это стало возможным благодаря рандомизированному двойному слепому плацебо-контролируемому клиническому исследованию JUPITER (*Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*). Целью данного исследования являлось уточнение вопроса: приведет ли лечение с использованием розувастатина у лиц среднего и пожилого возраста (мужчин старше 50 лет и женщин старше 60 лет), которых можно считать практически здоровыми, с невысоким (ниже общепринятых нормальных показателей уровнем ХС ЛПНП – 2 мг/л), к уменьшению сердечно-сосудистых событий.

Исследование проводили в 26 странах мира; было рандомизировано 17 802 человека в соотношении 1:1 (по 8901 участнику в каждой группе) в группы розувастатина 20 мг/сут и плацебо. Конечные точки исследования – нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, коронарная реваскуляризация или смерть от сердечно-сосудистых причин. Уже на 12-й нед. наблюдения в группе розувастатина было отмечено снижение ХС ЛПНП в среднем на 50%, hs-СРБ – на 37%, ТГ – на 17% ( $p < 0,001$ ). Эти показатели сохранялись до конца исследования, которое продолжалось в среднем 1,9 года. В группе розувастатина риск развития всех ССО, включая ИМ, инсульт, нестабильную стенокардию, был достоверно меньше, а также была достоверно меньше общая смертность. При этом снижение риска в группе розувастатина было практически одинаковым у мужчин (42%) и женщин (46%); существенных различий не наблюдалось также в возрастных и этнических подгруппах. Кроме того, результат не зависел от нали-

чия или отсутствия общепринятых сердечно-сосудистых ФР. Исследование JUPITER показало, что у практически здоровых лиц без основных факторов риска, с нормальным ХС ЛПНП, но повышенным уровнем hs-СРБ, розувастатин на 47% снижал возникновение случаев ИМ, инсульта, внезапной кардиальной смерти и на 20% – общую смертность. Для предотвращения первой первичной конечной точки необходимо пролечить 25 пациентов в течение 5 лет (меньше, чем в аналогичных исследованиях по первичной профилактике при гиперлипидемии).

Также в исследовании JUPITER были продемонстрированы противовоспалительные эффекты розувастатина и доказано, что воспаление принимает активное участие в развитии атеросклероза и его тромботических осложнений. После досрочного завершения исследования ввиду явного преимущества розувастатина в снижении количества и частоты ССО в группе активной терапии были проведены популяционные исследования с целью уточнения количества лиц, имеющих показания к назначению статинов для первичной профилактики ССЗ.

### Розувастатин во вторичной профилактике инфарктов и инсультов

Монотерапия розувастатином оправдана для достижения новых целей по ХС ЛПНП ( $< 1,8$  ммоль/л) у лиц очень высокого риска коронарной болезни сердца: пациенты, перенесшие ИМ, операции реваскуляризации на сосудах, имеющие сочетание нескольких ФР, пациенты с СД и др. В ряде сравнительных исследований розувастатин превосходил другие статины по своей гиполипидемической активности. Так, в 6-недельном открытом рандомизированном исследовании STELLAR (*Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin*) изучалась гиполипидемическая эффективность розувастатина в дозах 10, 20, 40 или 80 мг/сут. по сравнению с аторвастатином 10, 20, 40 или 80 мг/сут., симвастатином 10, 20, 40 или 80 мг/сут. и пра-

вастатином 10, 20 или 40 мг/сут. у пациентов с ГХС. Розувастатин в дозе 40 мг снижал уровень ХС ЛПНП на 55%, аторвастатин в дозе 80 мг – на 50%, симвастатин в дозе 40 мг – на 47% и правастатин в дозе 40 мг – на 29%. В среднем снижение ХС ЛПНП при приеме розувастатина составляло 52–63% для доз 10–40 мг соответственно. В дозе 40 мг розувастатин снижал содержание триглицеридов на 34% и повышал уровень ХС ЛПВП на 10%, т.е. превосходил по этим показателям все другие статины.

В исследовании MERCURI (*Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy*) – в двух (MERCURI I и MERCURI II) сравнительных открытых рандомизированных 16-недельных исследованиях с перекрестным дизайном у пациентов высокого риска было показано преимущество розувастатина в дозе 10–20 мг/сут. по сравнению с эквивалентными дозами аторвастатина, симвастатина и правастатина в достижении целевого уровня ХС ЛПНП, согласно критериям NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program. Adult Treatment Panel III – Национальная образовательная программа США по снижению холестерина, III пересмотр по терапии у взрослых) и EAS (Европейское общество по атеросклерозу).

### **Розувастатин в профилактике и регрессе атеросклероза**

Результаты исследования ORION (*Outcome of rosuvastatin Treatment on Carotid Artery Atheroma: a Magnetic resonance Imaging Observation*), показавшего способность розувастатина уменьшать более чем на 40% количество бляшек в сонных артериях, нашли свое подтверждение в исследованиях ASTEROID (*A Study to Evaluate the Effect of rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-derived Coronary Atheroma Burden*), METEOR (*Measuring Effects on Intima Media Thickness: an Evaluation of rosuvastatin*), COSMOS (*Coronary Atherosclerosis Study Measuring Effects of rosuvastatin Using Intravascular Ultrasound in Japanese Subjects*), SATURN (*Study of coronary Atheroma by intravascular Ultrasound: effect of Rosuvastatin versus*

*atorvastatin*) и ряде других, где было доказано положительное влияние препарата на регресс атеросклероза в коронарных, мозговых и других артериях. Сегодня розувастатин является единственным препаратом из группы статинов, доказавшим способность вызывать обратное развитие атеросклеротическую бляшку по данным самых современных методов визуализации. Небольшие дозы розувастатина оказываются эффективными при первичной профилактике атеросклероза у женщин в перименопаузе. Интересно, что эта способность лишь отчасти обусловлена непосредственно гиполипидемическим действием розувастатина. В значительной мере она связана с его способностью подавлять неинфекционное воспаление и нормализовывать соотношение 1-го и 2-го типа рецепторов (соответственно проатерогенных и антиатерогенных) к ангиотензину II.

### **Эффективность терапии розувастатином у пациентов с метаболическим синдромом, сахарным диабетом, артериальной гипертензией**

Исследование COMETS (*Comparative study with rosuvastatin in subjects with METabolic Syndrom*) – первое проспективное рандомизированное исследование по сравнению липидснижающей активности розувастатина и аторвастатина у пациентов с метаболическим синдромом. Сравнивались эквивалентные дозы статинов (10 мг и 20 мг). Уже через 6 нед. розувастатин в стартовой дозе 10 мг превосходил аторвастатин по степени снижения и частоте достижения целевого уровня ХС ЛПНП (41,7% против 35,7%;  $p < 0,001$ ). Оба статина сопоставимо снижали уровень ТГ в плазме крови. В 16-недельном исследовании ANDROMEDA (*A randomized, Double-blind study to compare Rosuvastatin [10 and 20 mg] and atorvastatin [10 and 20 mg] in patients with type II Diabetes*), участниками которого стали 494 пациента с СД 2-го типа и уровнем ТГ более 5,32 ммоль/л, было выявлено, что на терапии розувастатином 10 мг и 20

мг снижение уровня ХС-ЛНП составило 51,3% и 57,4% соответственно и было достоверно выше, чем на фоне приема эквивалентных доз аторвастатина – 39% и 46% соответственно ( $p < 0,001$ ). Таким образом, целевой уровень ХС-ЛНП был достигнут уже на фоне приема начальной дозы розувастатина у большего числа больных СД, кроме того, розувастатин достоверно чаще снижал уровень СРБ. Исследования CORALL и URANUS также подтвердили значительную эффективность розувастатина у пациентов с СД и гиперхолестеринемией.

Эффективность розувастатина в снижении риска ССО у больных артериальной гипертензией (АГ) была доказана в исследовании HOPE-3 (*Heart Outcomes Prevention Evaluation-3*). Его участниками стали 12 705 больных с показателями: систолическое АД  $136,6 \pm 14,6$  мм рт.ст., диастолическое АД  $81,6 \pm 9,3$  мм рт.ст., общий холестерин  $5,2 \pm 1,0$  ммоль/л, ХС-ЛНП  $3,2 \pm 0,9$  ммоль/л, ХС-ЛВП  $1,3 \pm 0,4$  ммоль/л. Наблюдение проводилось в течение 5,6 лет. Исследование ставило своей целью определить, можно ли снизить риск развития ССО у пациентов без ССЗ, имеющих средний (умеренный) риск их возникновения, при помощи статинов (розувастатин 10 мг) и препаратов, снижающих АД (комбинация: кандесартан 16 мг и гидрохлортиазид 12,5 мг). Было показано, что и розувастатин отдельно, и комбинация препаратов (розувастатин+кандесартан+гидрохлортиазид) в изучаемой группе достоверно снижали риск ССО. Анализ вклада разных компонентов терапии в снижение риска первичной конечной точки исследования показал, что основной вклад вносит именно розувастатин. Частота первой первичной комбинированной конечной точки – ССС (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ и инсульт) была значимо ниже в группе розувастатина (3,7%), чем в группе плацебо (4,8%). Частота второй первичной комбинированной конечной точки (смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, реваскуляризация, сердечная недостаточность или успешная реанимация по поводу остановки сердца) также

была достоверно ниже в группе розувастатина (4,4% против 5,7%).

### Эффективность терапии розувастатином у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС)

Целесообразность применения розувастатина не ставится под сомнение (CENTAURUS – *Comparison of the Effects Noted in The ApoB:ApoA-I ratio Using rosuvastatin or Atorvastatin in patients with Acute Coronary Syndrome*), равно как и использование его в высоких дозах перед чрескожными коронарными вмешательствами у больных с ОКС. Согласно имеющейся доказательной базе, именно его применение при этой патологии изучено более полно, чем применение других статинов.

### Эффективность терапии розувастатином у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

По данным исследования CORONA (*Controlled rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure*), снижения смертности у больных с ХСН на фоне терапии розувастатином выявлено не было. Однако, препарат снижает риски декомпенсации и госпитализации у пациентов с ХСН и обладает положительным влиянием на ремоделирование и диастолическую функцию миокарда левого желудочка (в том числе при бессимптомном аортальном стенозе), а также повышает толерантность к физической нагрузке и качество жизни у больных с ХСН.

### Розувастатин и некардиологические аспекты

Стоит отметить, что розувастатин фактически является единственным из статинов, продемонстрировавшим свою безопасность в педиатрической практике – исследование PLUTO (*Paediatric Lipid reduction Trial of rOsuVastatin*). Благодаря своим плейотропным эффектам и антифибринолитическому действию статины, в частности розувастатин, нашли широкое применение при лечении широкого спек-

тра некардиологической патологии:

- неалкогольный жировой гепатоз – достоверно более выраженное снижение признаков стеатоза печени, подтвержденное гистологически, в сравнении с пациентами, не получавшими статины;
- ХОБЛ – достоверно снижают 90-дневную смертность при обострении ХОБЛ, а также снижают уровень системного воспаления и улучшают эндотелиальную функцию у пациентов со стабильной ХОБЛ, даже при отсутствии прямых показаний к назначению статинов;
- пневмонии;
- фиброзные изменения почек и ХПН – AURORA (*A Study to Evaluate the Use of rosuvastatin in Subjects on regular Haemodialysis: An Assessment of Survival and Cardiovascular Events*);
- артриты и васкулиты – уменьшение воспаления и уровня провоспалительных цитокинов;
- антифосфолипидный синдром;
- лечение атеросклероза у ВИЧ-инфицированных пациентов;
- гиперурикемия;
- сахарный диабет – исследования ANDROMEDA (*A randomized, Double-blind, double-dummy, multicentre, phase IIIb, parallel-group study to compare the efficacy and safety of Rosuvastatin (10 mg and 20 mg) and atorvastatin (10 mg and 20 mg) in patients with type 2 Diabetes mellitus*), CORALL (*Cholesterol Lowering Effects of rosuvastatin compared with Atorvastatin in patients with type 2 diabetes*), URANUS (*Use of rosuvastatin versus Atorvastatin in type 2 diabetes mellitus*).

Еще одним несомненным достоинством розувастатина является его отличный профиль безопасности и огромный опыт использования в крупных рандомизированных клинических исследованиях, где побочные эффекты отслеживаются особенно пристально.

### Фармакоэкономические аспекты применения розувастатина

Многoletний клинический опыт применения статинов показал, что

степень снижения уровня липидов в крови в значительной мере зависит от конкретного типа статина и от дозы применяемого лекарственного средства. Каждое удвоение дозы статина приводит к дополнительному снижению уровня ЛПНП на 6% («правило шести процентов»). Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), целевые уровни липидов для пациентов с ИБС следующие: общий ХС <4,5 ммоль/л, ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л, холестерин ЛПВП для мужчин 1 ммоль/л, для женщин 1,2 ммоль/л. При лечении гиперлипидемий следует назначать оптимальную, эффективную дозу статина, которая позволит не только добиться целевых значений ХС ЛПНП, но и в значительной мере предупредить развитие сердечно-сосудистых осложнений, включая смертельные исходы. При выборе дозы статина у каждого конкретного пациента врачу следует руководствоваться простым правилом: чем выше исходный риск сердечно-сосудистого осложнения, тем более интенсивной должна быть липидснижающая терапия с обязательным достижением целевого уровня ХС ЛПНП, который должен составлять для больных с высоким риском <2,5 ммоль/л, а для больных с очень высоким риском <2,0 ммоль/л. Однако во многих клинических случаях по данным различных авторов дозировка статинов является недостаточной – только 1/3 пациентов с ИБС, получающих статины, достигают целевого уровня ХС ЛПНП.

В некоторой мере это объясняется назначением низких, зачастую малоэффективных доз препарата из-за опасения врачей (в большинстве случаев необоснованным) получить побочные эффекты, а также из-за низкой покупательной способности многих пациентов. Особо актуальной становится проблема доступности лечения статинами для лиц пожилого возраста. Именно высокая стоимость оригинальных препаратов розувастатина ограничивает их должное широкое применение. Поэтому выбор статина для конкретного пациента основывает-

ся не только на таких факторах, как степень и тип нарушения показателей липидного обмена, особенности фармакокинетики, лекарственного взаимодействия, наличие в анамнезе заболеваний печени и почек или факторов риска их развития (СД, АГ, прием гепато- и нефротоксических препаратов, употребление алкоголя), но и их стоимости. На фармацевтическом рынке широко представлены как оригинальные, или запатентованные лекарства, так и их копии или дженерики/дженерики. Несомненно, последние имеют право на существование, что в экономических условиях нашего времени определяется, прежде всего, их доступностью, а следовательно, и большой популярностью как среди пациентов, так и врачей.

До 70-х гг. прошлого века проблемы лекарственных копий вообще не стояло – существовали только оригинальные препараты. Оригинальный, или брендовый, препарат – это та таблетка, которую разработала и выпустила компания-производитель, это инновационный продукт, который тщательно проверяется различными клиническими исследованиями. Исследования нового лекарственного средства занимают от 5 до 12 лет, таким образом, создание и внедрение его в клиническую практику – чрезвычайно длительный, трудоемкий и многоэтапный процесс, в котором участвуют специалисты самых разных отраслей знания. Однако по завершении срока патентной защиты на активный фармацевтический ингредиент, становится возможным производство правильно разработанного, качественно изготовленного и тщательно изученного дженерика, который сопоставим по безопасности и эффективности с оригинальным препаратом, но при этом он дешевле и доступнее для потребителей, чем их оригинальные аналоги. Важным показателем качества лекарства является наличие у завода-изготовителя сертификата GMP (Good Manufacturing Practice) – свидетельства о том, что производство организовано согласно международным стандартам. Это означает, что при

выпуске лекарства досконально соблюдались требования к температуре, влажности, условиям хранения, чистоте помещений и другим параметрам, в него не попадают посторонние примеси, оно упаковывается должным образом и сохраняет все свои свойства. Также производитель подтверждает, что дженерик биоэквивалентен оригиналу, то есть не отличается от него по степени и скорости всасывания и достижения максимальной концентрации в крови, характеру распределения по тканям и жидкостям организма.

Появление на фармацевтическом рынке Казахстана высококачественных дженериков розувастатина, характеризующихся более низкой стоимостью по сравнению с референтным препаратом, позволяет существенно повысить доступность терапии статинами. Одним из дженериков розувастатина с доказанной биоэквивалентностью оригинальному препарату является Кливас (Держатель регистрационного удостоверения ООО «Асино Украина», Украина, производитель – ООО «Фарма Старт», Украина). Его очевидным преимуществом является социально адаптированная стоимость, что повышает доступность современной высокоэффективной гиполипидемической терапии и позволяет расширить применение розувастатина для проведения первичной и, особенно, вторичной медикаментозной профилактики ССЗ и их осложнений.

Таким образом, сердечно-сосудистые заболевания остаются важной проблемой современной медицины, занимая первое место в структуре смертности и инвалидности взрослого населения развитых стран. Современные подходы к медикаментозной профилактике

и лечению атеросклероза и ССЗ включают использование статинов (ингибиторов ГМГ-КоАредуктазы). Розувастатин (Кливас) служит препаратом выбора в достижении целевых значений ОХС, ЛПНП и ТГ, в том числе при необходимости значительного снижения уровня липидов у пациентов очень высокого и высокого сердечно-сосудистого риска, для терапии и первичной/вторичной профилактики инфаркта миокарда и инсульта у пациентов с ИБС, метаболическим синдромом, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, в том числе перенесших ОКС, что объясняется не только его гиполипидемическим действием, но и влиянием на объем атеросклеротической бляшки. При этом розувастатин имеет лучший клинический профиль в сравнении с другими статинами и уменьшает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность даже у пациентов с умеренным риском, отсутствует неблагоприятное влияние препарата на течение СД, хронической болезни почек, а также хронической сердечной недостаточности. Доказано, что Розувастатин (Кливас) обладает дезагрегантным действием, нормализует функцию эндотелия, снижает уровень провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка, тем самым оказывая дополнительный антиишемический и противовоспалительный эффекты. Благоприятные фармакокинетические и фармакодинамические свойства минимизируют риск нежелательных эффектов и лекарственных взаимодействий, что позволяет рекомендовать более активное применение розувастатина для снижения уровня холестерина у разных групп пациентов.



Список литературы

1. Александров М.В., Ушакова С.Е., Пшеничникова Т.В., Васильева Н.В. Фармакоэкономический анализ использования статинов на раннем этапе реабилитации пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда. *Лечебное дело*, 2018, (1), 82-89. doi: 10.24411/2071-5315-2018-11987
2. Карпов Ю.А. Эффективность и безопасность терапии статинами. *Атмосфера. Новости кардиологии*, 2019, (1), 3-12. doi: 10.24411/2076-4189-2019-00001.
3. Карпов Ю.А., Талицкий К.А. Интенсивная гиполипидемическая терапия: фокус на розувастатин. *Атмосфера. Новости кардиологии*, 2016, (1), 26-32.
4. Медведев, И.Н., Скорятин, И.А. Розувастатин в снижении риска тромботической опасности у больных артериальной гипертензией с дислипидемией. *Медицинский альманах*, 2013, (4 (28)), 105-108.
5. Сарвилина И.В., Карташова Е.А. Сравнительный клинико-экономический анализ первичной лекарственной профилактики статинами дислипидемий у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. *Главный врач Юга России*, 2020, (2 (72)), 19-20.
6. Сергиенко И.В., Рудакова А.В., Карпова Е.В. Место розувастатина в липидснижающей терапии у пациентов с разным уровнем сердечно-сосудистого риска: клиническая и фармакоэкономическая эффективность. *Consilium Medicum*, 2017, 19 (12), 66-73.
7. Шевченко О.П., Шевченко А.О. Статины ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы // Москва: Реафарм, 2003.
8. Ai M, Otokoza S, Asztalos BF, et al. Effects of maximal doses of atorvastatin versus rosuvastatin on small dense low-density lipoprotein cholesterol levels // *Am J Cardiol*. 2008;101:315-318.
9. Brown WV, Bays HE, Hassman DR, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin compared with pravastatin and simvastatin in patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, 52-week trial // *Am Heart J*. 2002;144:1036-1043.
10. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials /Baigent C., Blackwell L., Emberson J. et al. // *Lancet*. 2010. V. 376. P. 1670-1681.
11. Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al. STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial) // *Am J Cardiol* 2003; 92: 152-60
12. Kanda M., Satoh K., Ichihara K. Effects of Atorvastatin and Pravastatin on Glucose Tolerance in Diabetic Rats Mildly Induced by Streptozotocin // *Biol Pharm Bull*, 2003; 26:1681-1684.
13. Kjekshus J., Dunselman P., Blideskog M. et al. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): study design and baseline characteristics // *Eur J Heart Fail* 2005;7:1059 -1069
14. Koh K.K., Quon M.J., Han S.H., Lee Y., Kim S.J., Shin E.K. Atorvastatin Causes Insulin Resistance and Increases Ambient Glycemia in Hypercholesterolemic Patients // *J Am Coll Cardiol*, 2010; 55:1209-1216.
15. McAfee AT, Ming EE, Seeger JD, et al. The comparative safety of rosuvastatin: a retrospective matched cohort study in over 48000 initiators of statin therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15:444-453.
16. Ohmura C., Watada H., Hirose T., Tanaka Y., Kawamori R. Acute onset and worsening of diabetes concurrent with administration of statins // *Endocr J*, 2005; 52:369-372.
17. Olsson AG, Istad H, Luurila O, et al. Effects of rosuvastatin and atorvastatin compared over 52 weeks of treatment in patients with hypercholesterolemia // *Am Heart J*. 2002;144:1044-1051.
18. Osaki F, Ikeda S., Suehiro T., Ota K., Ui K., Kunon Y., Hashimoto K. Effect of statins on glucose metabolism (in Japanese, with title translated by the authors) // *Jpn J Clin Exp Med*, 2005; 82:359-363.
19. Rajpathak S.N., Kumbhani D.J., Crandall J., Barzilai N., Alderman M., Ridker P.M. Statin Therapy and Risk of Developing Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis // *Diabetes Care*, 2009, vol. 32, no. 10, 1924-1929.
20. Sasaki J., Iwashita M., Kono S., Takahashi M., Kimura M., Okamura A. Statins: beneficial or adverse for glucose metabolism // *J Atheroscler Thromb* 2006;13:123-129.
21. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R., Wedel H., Beevers G., Caulfield M., Collins R., Kueldsen S.E., Krisinsson A., McInnes G.T., Nieminen M., O'Brien E., Ostergren J. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the anglo-scandinavian cardiac outcomes trial. Lipid lowering arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial // *Lancet*, 2003; 361: 1149-1158.
22. Shepherd J, Vidt DG, Miller E, Harris S, Blasetto J. Safety of rosuvastatin: update on 16876 rosuvastatin-treated patients in a multinational clinical trial programm // *Cardiology*. 2007;107:433-443.
23. Takano T., Yamakawa T., Takahashi M., Kimura M., Okamura A. Influences of Statins on Glucose Tolerance in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus // *J Atheroscler thromb*, 2006; 13:95-100.
24. White CM, Chow MS. A review of HMG CoA reductase inhibitors. *US Pharmacist*. 1998;23:HS19-HS28.

# СОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА



**ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ.** Клиवास

**МЕЖДУНАРОДНОЕ  
НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ**  
Розувастатин

## ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 20 мг

**СОСТАВ:** Одна таблетка содержит *активное вещество:* розувастатина кальция 10,4 мг (в пересчете на розувастатин 10 мг) или 20,8 мг розувастатина кальция (в пересчете на розувастатин 20 мг). *вспомогательные вещества:* маннит (E 421), натрия кроскармеллоза, магния гидроксид, кальция карбонат, натрия карбонат безводный, кремния диоксид (коллоидный гидрофобный), кремния диоксид коллоидный водный, магния стеарат. *состав пленочной оболочки:* железа оксид красный (E172), железа оксид желтый (E172), железа оксид черный (E172), полиэтиленгликоль, спирт поливиниловый, тальк, титана диоксид (E 171).

## ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Сердечно-сосудистая система. Липид-модифицирующие препараты. Липид-модифицирующие препараты, простые. HMG-CoA-редуктазы ингибиторы. Розувастатин. Код АТХ C10AA07

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

*Фармакодинамика.*

Розувастатин является селективным конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы, фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А в мевалонат, предшественник холестерина. Основным местом действия розувастатина является печень, где осуществляется синтез холестерина (ХС) и катаболизм липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Розувастатин увеличивает число рецепторов ЛПНП на поверхности клеток печени, усиливая захват и катаболизм ЛПНП, и ингибирует синтез ЛПОНП, уменьшая тем самым общее количество ЛПОНП и ЛПНП. Розувастатин снижает повышенное содержание холестерина-ЛПНП (ХС-ЛПНП), общего холестерина и триглицеридов (ТГ), повышает уровень холестерина-липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП).

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

*Лечение гиперхолестеринемии.*

Взрослые и дети в возрасте от 10 лет. Первичная гиперхолестеринемия (тип IIa, включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию) или смешанная дислипидемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда соблюдение диеты и применение других немедикаментозных средств (таких как физические упражнения, уменьшение массы тела) оказываются недостаточными. Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия, в качестве дополнения к диете и другим липидоснижающим средствам лечения (например, афереза ЛПНП) или в случаях, когда такие виды лечения не являются уместными.

*Профилактика сердечно-сосудистых нарушений.*

Для предотвращения значительных сердечно-сосудистых нарушений у пациентов, которым, по оценкам, угрожает высокий риск развития первого случая сердечно-сосудистого нарушения, как дополнение к коррекции других факторов риска.

## ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Побочные реакции, которые наблюдаются при приеме розувастатина, обычно легкие и временные.

– тромбоцитопения, реакции гиперчувствительности, в том числе ангионевротический отек, сахарный диабет<sup>1</sup>, головная боль, головокружение, депрессия, запор, тошнота, боль в животе; редко – панкреатит; частота неизвестна – диарея, нечасто – зуд, сыпь, крапивница, редко – миопатия (в том числе и миозит) и рабдомиолиз; часто – астения

<sup>1</sup>Частота зависит от наличия факторов риска (уровень глюкозы натощак  $\geq 5,6$  ммоль/л, ИМТ  $>30$  кг/м<sup>2</sup>, повышенные уровни триглицеридов, артериальная гипертензия в анамнезе).

Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения нежелательных реакций зависит от дозы.

(раздел сокращен, для детальной информации см. инструкцию по применению)

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к розувастатину или любому вспомогательному веществу;
- заболевания печени в активной фазе, в том числе стойкое повышение уровня сывороточных трансаминаз неизвестной этиологии и любое повышение уровня трансаминаз в сыворотке, что в 3 раза превышает верхнюю границу нормы (ВГН);

- тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина  $<30$  мл/мин);
- миопатия;
- одновременное применение циклоспорина;
- период беременности и кормления грудью;
- женщинам репродуктивного возраста, которые не применяют соответствующие средства контрацепции.

Доза 40 мг противопоказана пациентам с факторами, которая способствует развитию миопатии/рабдомиолиза. К таким факторам относятся:

- нарушения функции почек умеренной тяжести (клиренс креатинина  $<60$  мл/мин);
- гипотиреоз;
- наличие в индивидуальном или семейном анамнезе наследственных заболеваний мышц;
- наличие в анамнезе миотоксичности, вызванной другими ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы или фибратами;
- злоупотребление алкоголем;
- ситуации, которые могут приводить к повышению уровня препарата в плазме крови;
- принадлежность пациентов к монголоидной расе;
- сопутствующее применение фибратов.

## УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

## Производитель/Держатель регистрационного удостоверения.

ООО «Фарма Старт»,  
Украина, г. Киев, бул. И. Лепсе, 8.

## Адрес организации, принимающей претензии по качеству

лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства на территории Республики Казахстан:

ТОО «Ацино Каз»,  
Республика Казахстан, 050010,  
г. Алматы, ул. Бегалина, 136 А  
Телефон: 8 (727-2) 91-61-51  
Факс: 8 (727-2) 91-61-51  
E-mail: PV-KAZ@acino.swiss

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-406-411

# Варианты течения хронической сердечной недостаточности у больных с сердечно-сосудистой патологией. Фокус на пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка



РНИМУ

имени Н.И. ПИРОГОВА

Ю.Н. Еремина<sup>1</sup>, Ю.Н. Федулаев<sup>1</sup>, В.В. Ломайчиков<sup>1</sup>, Н.Г. Артамонова<sup>1</sup>, С.Э. Аракелов<sup>2</sup><sup>1</sup> ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия<sup>2</sup> ГБУЗ «ГКБ № 13 ДЭМ», Москва, Россия

**Необходимость строгого контроля за течением хронической сердечной недостаточности (ХСН) возрастает ввиду увеличения среднего возраста населения, частой встречаемости коморбидности и сердечно-сосудистой патологии, недостаточной терапии – все это приводит к росту частоты развития ХСН. Об этом свидетельствует исследование ЭПОХА: за последние два десятилетия в России значительно увеличилось число больных ХСН с 4,9% до 8,5% в общей структуре заболеваемости [1]. В абсолютных цифрах с 1998 г. это число увеличилось с 7,18 млн до 12,35 млн человек [1]. По результатам эпидемиологических исследований наиболее частыми заболеваниями, приводящими к сердечной недостаточности как в России, так и в странах Европы и в США являются артериальная гипертензия (АГ) в 95,5% случаев и ишемическая болезнь сердца (ИБС) в 69,7% случаев.**

Активное выявление такого неблагоприятного исхода, как ХСН, у данной категории больных должно становиться рутинной необходимостью с учетом того, что уровень общей смертности пациентов с ХСН очень высокий и составляет 6%, что выше популяционной смертности в 10 раз (отношение шансов 10,1;  $p < 0,0001$ ). Целесообразно более широкое внедрение в клиническую практику современных методов подтверждения диагноза и применение ранних маркеров диагностики заболевания, отраженных в современных национальных клинических рекомендациях. При постановке диагноза совокупность данных должна включать симптомы и, обязательно, доказательства поражения сердца. Для этого проводятся исследования: рентгенография грудной клетки (класс рекомендаций IIА, уровень доказательности С), ЭКГ (I, С), биохимический анализ крови (I, С), развернутый общий анализ крови (I, С), измерение содержания

натрийуретических гормонов (BNP или NT-proBNP) (IIА С), ЭхоКГ (I, С). В зависимости от исходного заболевания, приведшего к развитию ХСН, в спорных и сложных для подтверждения диагноза ХСН случаях рекомендуется дополнительное обследование: томография (магнитно-резонансная, компьютерная, позитронно-эмиссионная), скинтиграфия, биопсия сердца, инвазивное измерение гемодинамики, коронарная ангиография. При этом данные только какого-либо одного лабораторно-инструментального исследования недостаточны для постановки диагноза ХСН.

**Цель исследования:** оценить внедряемость в практическую медицину методов диагностики и лечения, представленных в современных рекомендациях ведущих научных сообществ по ведению больных ХСН.

## Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ записей в 274 историях бо-

лезни пациентов обоего пола старше 18 лет с сердечно-сосудистой патологией: АГ (код по МКБ-10: I11) и/или хронической ИБС (МКБ-10: I25), госпитализированных в стационар г. Москвы в 2019 г. После скрининга, с учетом критериев исключения для анализа было отобрано 89 историй болезни.

*Критериями исключения* были указанная в историях болезни пациентов нестабильная гемодинамика, в первую очередь характерная для острой сердечной недостаточности (инфаркт миокарда, пароксизмальная тахикардия, расслоение аорты, тяжелые пороки сердца, гипертрофическая кардиомиопатия, опухоли, миокардит, эндокардит), а также тромбоэмболия легочной артерии, тяжелые инфекционные заболевания (сепсис, пневмония), инсульт, хирургические вмешательства, тяжелое обострение бронхиальной астмы и/или хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), тяжелые анемии при уровне гемоглобина менее 70

г/л, тяжелая почечная недостаточность при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> по формуле СКД-ЕРИ, гипотиреоз, гипертиреоз, феохромоцитомы, а также злоупотребление алкоголем и наркотиками.

В задачи исследования входили:

- анализ частоты возникновения и особенности течения ХСН у больных АГ и стабильной ИБС – основными причинами развития сердечной недостаточности;
- оценка объема применяемых методов диагностики систолической и диастолической ХСН в данном лечебном учреждении;
- оценка лечения пациентов с ХСН в стационаре согласно принципам, отраженным в действующих рекомендациях по ХСН.

Анализ данных проводили с использованием пакета статистических программ Excel 7.0, IBM SPSS Statistics 20. Для количественных показателей рассчитывали среднее арифметическое значение (mean), стандартное отклонение (SD). Качественные переменные описаны абсолютными (n) и относительными значениями (%).

## Результаты и обсуждение

В соответствии с указанными критериями включения в исследование проанализированы данные историй болезни 89 пациентов, 28 мужчин и 61 женщины. Средний возраст мужчин составил 59±16 лет, женщин – 70±10 лет. При поступлении основным диагнозом у 38 больных была АГ, у 51 – ИБС. ХСН была диагностирована у 62 (70%) пациентов.

Среди всех пациентов с ХСН низкая фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (ХСНнФВ) отмечена у 7 (11%), с промежуточными показателями ФВ ЛЖ (ХСНпФВ) – у 3 (5%), с сохраненной ФВ ЛЖ (ХСнсФВ) – у 52 (84%). Фракцию выброса определяли по данным ЭхоКГ. При показателях ниже 39% ее расценивали как низкую, в интервале от 40% до 49% – как промежуточную, 50% и более – как сохраненную.

Алгоритм подтверждения диагноза ХСН включал: сбор анамнеза, физикальный осмотр, ЭКГ, рентгенографию и ЭхоКГ, при этом методом расчета ФВ ЛЖ в 36% случаев было правило Симпсона, в остальных 64% – правило Teichholz. Признаки ХСН отмечались в 29 (32,6%) случаях. Истории болезни 5 (8%) пациентов содержали указание на наличие ХСН в анамнезе. Изменения на ЭКГ были неспецифичны и характеризовали основное сердечно-сосудистое заболевание. При рентгенографии признаки застойных явлений выявлены только у 12 (19,4%) больных. основополагающим критерием для подтверждения ХСН была двухмерная ЭхоКГ с доплеровским анализом.

Уровень гормонов щитовидной железы определяли только у пациентов с указанием на соответствующее заболевание в анамнезе. Анализ на натрийуретические пептиды не проводился. Не использовались такие методы подтверждения диагноза, как стресс-тест, томография (магнитно-резонансная, компьютерная, позитронно-эмиссионная), скинтиграфия, биопсия сердца, инвазивная оценка гемодинамики.

По результатам проведенного в стационаре обследования установлено, что 89% больных ХСН, включенных в анализ, характеризовались коморбидностью. У 7 пациентов с ХСНнФВ высокому артериальному давлению сопутствовала ИБС, в анамнезе отмечен инфаркт миокарда, у большинства имелась постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП).

У 3 пациентов с ХСНпФВ отмечалась АГ: у одного – изолированная без сопутствующей патологии; у второго – с инфарктом пятилетней давности; у третьего – с постоянной формой ФП, хронической болезнью почек (ХБП; СКФ 58 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) и ХОБЛ.

В группе пациентов с ХСнсФВ (n=52) изолированная АГ имела место только у 6 пациентов, у остальных присутствовало от 1 до 7 сопутствующих заболеваний: у 18 (35%) пациентов АГ сопровождалась цереброваскулярной бо-

лезнью, при этом 7 пациентов из 18 перенесли мозговую инсульт различной давности; ХБП отмечалась у 13 (25%) пациентов; ИБС – также у 13 (23%); постоянная форма ФП – у 10 (19%); инфаркт миокарда в анамнезе – у 9 (16%); обструктивные заболевания легких – у 6 (2%); 3 пациента с бронхиальной астмой и 3 – с ХОБЛ; сахарный диабет (СД) – у 10 (18%). Реже (от 4% до 9%) у больных данной категории отмечены: ожирение (n=5), анемия (n=2), заболевания желудочно-кишечного тракта (n=5), щитовидной железы (эутиреоз) (n=5), в анамнезе онкологические заболевания (n=5) с применением лучевой терапии и химиотерапии.

Провести полноценный анализ приверженности лечению, назначенному согласно утвержденным национальным клиническим рекомендациям, не представлялось возможным ввиду малочисленности группы пациентов с ХСНнФВ (n=7). Тем не менее можно отметить некоторые особенности. Двое из 7 больных амбулаторно никакой лекарственной терапии не получали, остальные 5 амбулаторно принимали рекомендованные лекарственные препараты, при госпитализации только 3 из них продолжали получать эти же препараты, 2 другим и еще 2 пациентам, ранее не получавшим лечения, терапия ХСН была назначена заново/впервые. При этом 6 пациентам были назначены препараты с уровнем доказательности IA – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или сартаны, β-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Однако половина из этих пациентов получали дозы, превышающие указанные в рекомендациях стартовые дозы. Три пациента получали в комбинации с ингибитором ренин-ангиотензин-альдостероновой системы не рекомендованный β-адреноблокатор метопролол тартрат, для которого не показано положительного влияния на течение ХСНнФВ. Лекарственные препараты (или их комбинации), способные нанести вред

пациентам с симптомной (II–IV функционального класса (ФК) по NYHA) систолической ХСН: глицероны, НПВС, дилтиазем/верапамил, комбинация сартанов с иАПФ и антагонисты минералокортикоидных рецепторов – не использовались.

В данном ретроспективном анализе особое внимание обращают на себя многочисленные случаи ХСНсФВ в общем количестве больных ХСН – 52 (84%) случая против 7 (11%) случаев ХСНнФВ. Как свидетельствуют данные литературы, в общей структуре ХСН распространенность ХСНнФВ также демонстрирует довольно высокие показатели – от 25% до 70%. Например, в Регистре ОССН 2012 г. ХСНсФВ диагностируется у 47% больных, по данным И.В. Фомина, к 2016 г. доля пациентов с ХСНсФВ выросла до 53%; по данным российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН, среди женщин с ХСН частота случаев ХСНсФВ достигает 68%; согласно последнему отечественному регистру обращаемости в поликлиники ХСНсФВ диагностируется в 78% случаев. Рост распространенности ХСНсФВ, вероятно, обусловлен расширившимися диагностическими возможностями, увеличением длительности жизни за счет достижений в области коррекции сердечно-сосудистых заболеваний, старением населения. Для пациентов с ХСНсФВ характерны снижение толерантности к физической нагрузке, качества жизни, частые госпитализации [1, 2], причем риск повторных госпитализаций в течение первых 6 мес. после выписки из стационара превышает 50% [3]. Кроме того, показатели смертности в течение года на фоне современной терапии среди больных с ХСНнФВ сравнимы с таковыми у больных с ХСНпФВ и ХСНсФВ – 8,8, 7,6 и 6,3% соответственно [4].

Течение ХСНсФВ изучается довольно длительное время. Тем не менее достоверные доказательства влияния известных лекарственных средств на патогенетические механизмы развития заболевания

и предотвращение смертности у больных с ФВ ЛЖ >40% до сих пор не получены. К сожалению, в настоящее время основополагающей информации по ведению больных с ХСНсФВ недостаточно. Крупных рандомизированных исследований с участием именно этой категории пациентов не проводилось, когортные исследования демонстрируют противоречивые результаты, указывая лишь на тенденции улучшения ситуации.

Несмотря на сходную с ХСНнФВ клиническую картину, ХСНсФВ имеет в своей основе другие патогенетические изменения миокарда, которые развиваются под влиянием различных исходных заболеваний. К ним относятся: хроническая перегрузка сердца объемом при анемии или ХБП; нарушение взаимодействия и повышение жесткости ЛЖ и артерий при АГ или ожирении; дисфункция левого предсердия, как правило, на фоне ФП; правожелудочковая сердечная недостаточность и/или легочная гипертензия, концентрическое ремоделирование; эндотелиальная дисфункция со снижением образования оксида азота; диастолическая дисфункция ЛЖ, связанная с физической нагрузкой, и др. Ультразвуковые особенности миокарда характеризуются: увеличением плотности миофибрилл и увеличением диаметра кардиомиоцитов, так же как и их напряжения в покое, за счет большего количества жестких изоформ макромолекулярного тайтина; большей чувствительностью кардиомиоцитов к кальцию. Вследствие дисбаланса металлопротеиназ и их ингибиторов снижаются процессы деградации внеклеточного матрикса, при этом увеличивается содержание коллагена и снижается содержание эластина. Отмечается влияние провоспалительных цитокинов. Дефицит циклического гуанозинмонофосфата, протеинкиназы G и аденозинтрифосфата снижает энергообеспечение процесса расслабления, а при ХСНсФВ диабетического генеза еще и конечные продукты необратимого гликиро-

вания оказывают дополнительное отрицательное влияние.

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития ХСНсФВ, довольно разнородны и клинически сопровождаются различными сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями: АГ, ИБС, легочной гипертензией, констриктивными поражениями миокарда/перикарда. Кроме того, наблюдаются не сердечно-сосудистые заболевания: СД, ХБП, анемия, дефицит железа, ХОБЛ и ожирение. Таким образом, большее количество госпитализаций и смертельных случаев в этой когорте, в отличие от пациентов с ХСНнФВ, обусловлено не только декомпенсацией, но и не сердечно-сосудистыми причинами [5].

В настоящее время для ведения больных с ХСНсФВ нет алгоритмов с высоким уровнем доказанности и рекомендованности, поэтому из доступных целей лечения возможными представляются предотвращение госпитализаций и улучшение симптомов и самочувствия. Пациентов с симптомами ХСН необходимо полностью обследовать для выявления причин их состояния, которые могут быть как сердечного, так и не сердечного генеза. И для лечения использовать лекарственные средства, показанные в каждом конкретном случае, например при АГ и гипертрофии ЛЖ, ИБС, СД, ожирении, ХБП и т. д.

*Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.* Данные препараты пока не доказали своей способности улучшать прогноз у больных с разнообразной коморбидностью и ФВ ЛЖ >40%. Клинические исследования (MIS-CHF, ПИРАНЬЯ, ФАСОН, PEP-CHF) и мета-анализы по применению иАПФ демонстрируют улучшение функционального статуса и уменьшение риска обострений. При применении иАПФ улучшается релаксация и растяжимость миокарда, снижается выраженность гипертрофии ЛЖ и его фиброза, за счет гипотензивного действия улучшается диастолическая функция [6]. Поэтому их применение у таких

больных вполне оправдано и должно быть рекомендовано всем пациентам данной категории (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B). Необходимо придерживаться тактики более тщательной, чем при ХСНнФВ, титровать дозу, так как снижение преднагрузки и гипотония могут привести к клиническому ухудшению. Стартовые дозы иАПФ должны быть на 50–75% ниже рекомендуемых при ХСНнФВ.

*Антагонисты рецепторов 1-го типа ангиотензина II.* Данные препараты не имеют доказанной способности улучшать прогноз. Так, в исследовании I-PRESERVE ирбесартан не снижал число госпитализаций и обострений, не уменьшал смертность, тогда как в работе SHARM-preserved кандесартан снижал частоту госпитализаций (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B) и уменьшал смертность на 14% (статистически незначимо). По антифибротическому действию, уменьшению гипертрофии ЛЖ, коррекции диастолических расстройств сартаны, как и иАПФ, проявляют значительную эффективность [7]. Соответственно, кандесартан можно считать наиболее предпочтительным из всех сартанов при непереносимости иАПФ у таких больных при ФВ>40% (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B).

*Антагонисты рецепторов ангиотензина/неприлизина (АРНИ).* Использование данных препаратов у больных с ХСНсФВ обосновано кардиопротективным действием, в частности опосредованным блокадой неприлизина повышением количества циклического гуанозинмонофосфата и улучшением релаксации миокарда. В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) PARAMOUNT (685 пациентов с ХСН II–IV ФК по NYHA и ФВ ЛЖ >45%) сакубитрил/валсартан в отличие от валсартана обеспечивал существенное снижение уровня предшественника мозгового натрийуретического пептида NT-proBNP через 12 нед., однако данный эффект уменьшался через

36 нед. терапии ( $p=0,2$ ). Также было показано уменьшение объема левого предсердия и ФК ХСН, показатели диастолической функции ЛЖ не менялись [8, 9]. Изучение АРНИ продолжается в исследовании PARAGON-YF.

*$\beta$ -адреноблокаторы.* Эти препараты не доказали способности улучшать прогноз. Они могут применяться у больных ХСН с ФВ ЛЖ >40% ввиду своей способности снижать жесткость и гипертрофию ЛЖ, уменьшая частоту сердечных сокращений (ЧСС), увеличивать время диастолического наполнения (исследование SWEDIC) (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C) [10]. Однако целевой уровень ЧСС для данной категории больных на настоящее время не определен, что требует осторожного применения  $\beta$ -адреноблокаторов, так как чрезмерное снижение ЧСС может сопровождаться патогенетическим и клиническим ухудшением [11]. Анализ исследования SENIORS ( $n=2135$ , 56% пациентов с ФВ ЛЖ >35%) недостоверно продемонстрировал способность небиволола снижать риск госпитализаций (1%) и смерти (14–16%) у больных с ФВ ЛЖ >35% (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности C). В РКИ ELANDD небиволол не улучшал качество жизни и переносимость физических нагрузок. Клиническое исследование БЕЗЕ (препарат беталок ЗОК;  $n=1032$ ) продемонстрировало снижение тяжести течения декомпенсации и ФК ХСН [12].

*Антагонисты минералокортикоидных рецепторов.* В РКИ ALDO-DHF (420 больных с ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$ ) прием спиронолактона (по 25 мг/сут) привел к улучшению диастолической функции, оцениваемой по соотношению E/e', изменению индекса массы миокарда ЛЖ и снижению концентрации N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида в крови, снижению артериального давления. Однако прием спиронолактона по сравнению с приемом плацебо не повышал переносимость физических нагрузок,

не влиял на ФК или качество жизни. Прием спиронолактона был безопасен и не сопровождался развитием тяжелых побочных эффектов. В РКИ TOPCAT ( $n=3445$ ) применение спиронолактона 28 мг у больных с ХСНсФВ по сравнению с применением плацебо не показало статистически значимого снижения комбинированного показателя смертности от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, остановки кровообращения с успешной реанимацией и частоты госпитализаций по поводу утяжеления ХСН. Однако в группе спиронолактона по сравнению с группой плацебо отмечено статистически значимое снижение частоты госпитализаций, обусловленных утяжелением ХСН. Таким образом, антагонисты минералокортикоидных рецепторов могут быть назначены пациентам с ХСН и ФВ ЛЖ >40% (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) как антифибротические препараты для снижения числа госпитализаций по поводу ХСН.

*Диуретики.* Могут быть назначены в случае задержки жидкости в организме, но их следует использовать с осторожностью, чтобы не вызвать чрезмерное снижение преднагрузки на ЛЖ и падение сердечного выброса (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C). Более целесообразно применение с диуретической целью торасемида вследствие меньшего калийуретического действия и наличия антифибротического эффекта на миокард. Клинические исследования по влиянию на течение ХСНсФВ не проводились.

*Дигоксин.* Исследование DIG ( $n=6800$ ; 988 пациентов с ФВ ЛЖ >45%) показало, что дигоксин не снижает смертность, связанную с ХСН, но снижает количество госпитализаций по поводу ХСН на 30%, однако по поводу нестабильной стенокардии – увеличивает [13].

*Блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК).* В качестве одной из важных причин развития диастолической дисфункции и ХСНсФВ рассматривается мед-

ленное выведение ионов кальция из саркоплазмы кардиомиоцитов. Уровень внутриклеточного кальция контролируется ранолазиновыми рецепторами и кальциевой помпой SERCA. Доклинические и клинические исследования, проведенные с применением БМКК, демонстрируют положительные результаты при ХСНсФВ: верапамил улучшал диастолу, дилтиазем (РКИ MDPIT, n=1232; все пациенты после инфаркта миокарда) в подгруппе с ФВ ЛЖ >40% показал увеличение выживаемости больных по сравнению с подгруппой плацебо [14]; верапамил (РКИ DAVIT-II, пациенты в подостром периоде инфаркта миокарда) у больных с достаточной сократительной способностью сердца достоверно уменьшал общую смертность и число повторного инфаркта миокарда: 9% в группе верапамила против 16% в контрольной группе [15]. Преимущественно дигидропиридиновые БМКК целесообразно использовать на фоне основной терапии ХСНсФВ для дополнительного контроля АД, снижения давления в легочной артерии и клапанной регургитации (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности B). Боль-

ным с ХСНсФВ (ФВ ЛЖ >50%) назначение верапамила и дилтиазема для снижения ЧСС возможно при отсутствии выраженной ХСН, проявляющейся, например, задержкой жидкости (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности C).

**Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины).** Статины обладают потенциальным положительным действием на течение ХСНсФВ благодаря плеiotропным эффектам: противовоспалительному, усилению синтеза оксида азота, снижению оксидативного стресса, влиянию на ремоделирование и, опосредованно, на диастолическую функцию сердца. Эти данные подтверждаются рядом когортных работ, проведенных в последнее время [16–18]. К сожалению, крупные клинические исследования (CORONA, GISSI-HF, PEARL, ASCOT-LLA) с применением различных статинов не были ориентированы на изучение течения ХСНсФВ [19–24].

Безусловно, требуется дальнейшее изучение проблемы ведения больных с ХСНсФВ, поиск новых лекарственных средств, способных значительно изменить сложившуюся ситуацию в лучшую сторону [25].

## Заключение

В современных условиях (старение населения, увеличение доли коморбидных пациентов) распространенность ХСН среди больных АГ и ИБС показывает рост. По результатам представленного исследования распространенность ХСН составила 70%. Полноценно решить задачи, поставленные в рамках настоящего исследования, в частности оценить лечение пациентов с ХСН в стационаре согласно принципам, отраженным в действующих рекомендациях по ХСН, к сожалению, не удалось. Причиной этому стало выявление довольно большого числа (84%) пациентов с ХСНсФВ, в то время как клинические рекомендации по лечению ориентированы прежде всего на пациентов с ХСНнФВ. Это, в свою очередь, требует расширения объема диагностических мероприятий в соответствии с рекомендациями (в рамках настоящего исследования основным методом диагностики была двухмерная ЭхоКГ с доплеровским анализом), а также дальнейшего изучения заболевания и определения стратегий лечения больных с ХСНсФВ.

## Список литературы:

1. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37:2129–2200.
2. Dunlay S.M., Roger V.L., Redfield M.M. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2017;14:591–602. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.65.
3. Steinberg B.A., Zhao X., Heidenreich P.A. et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. Circulation. 2012;126(1):65–67. DOI:10.1161/circulationaha.111.080770.
4. Chioncel O., Lainscak M., Seferovic P.M. et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure LongTerm Registry. Eur J Heart Fail. 2017;19:1574–1585. DOI: 10.1002/ejhf.813.
5. Nanayakkara S., Patel H.C., Kaye D.M. Hospitalisation in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Clin Med Insights Cardiol. 2018;12:1179546817751609. DOI: 10.1177/1179546817751609.
6. Philbin E., Rocco Th. The unility on angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure with preserved left ventricular systolic function. Am Heart J. 1997; 134:188F195.
7. Massie B.M., Carson P.E., McMurray J.J. et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2008;359(23):2456–2467. DOI: 10.1056/NEJMoa0805450.
8. Solomon S.D., Zile M., Pieske B. et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. Lancet. 2012;380(9851):1387–1395. DOI: 10.1016/S0140-6736 (12) 61227-6.
9. Теплова Н.В., Евсиков Е.М. Блокатор ангиотензиновых рецепторов валсартан (диован) в клинической практике. РМЖ. 2005;14(13):944–948. [Teplova N.V., Evsikov E.M. Angiotensin receptor blocker valsartan (diovan) in clinical practice. RMJ. 2005;14(13):944–948 (in Russ.)].

10. Doughty R., Rodgers A., Sharpe N. et al. Effects of beta-blockers therapy on mortality in patients with heart failure: a systematic overview of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 1997;18(4):560–565.
11. Теплова Н.В., Евсиков Е.М., Теплова Н.Н. Применение β-адреноблокатора бисопролола (Конкор) в кардиологической практике. *РМЖ*. 2005;19:1293. [Teplova N.V., Evsikov E.M., Teplova N.N. Use of β-blocker bisoprolol (Concor) in cardiological practice. *RMJ*. 2005;19:1293 (in Russ.)].
12. Теплова Н.В., Теплова Н.Н. Применение β-адреноблокатора бисопролола в кардиологической практике. *РМЖ*. 2009;18:1205–1208. [Teplova N.V., Evsikov E.M., Teplova N.N. Use of β-blocker bisoprolol (Concor) in cardiological practice. *RMJ*. 2005;19:1293 (in Russ.)].
13. Ahmed A., Rich M.W., Fleg J.L. et al. Effects of Digoxin on Morbidity and Mortality in Diastolic Heart Failure. The Ancillary Digitalis Investigation Group Trial. *Circulation*. 2006;114:397–403.
14. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1988;319:385–392.
15. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. The effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction. (The Danish Verapamil Infarction Trial II – DAVIT II). *Am J Cardiol*. 1990;66:331–401.
16. Voora D., Shah S.H., Spasojevic I. et al. The SLCO1B1\*5 genetic variant is associated with statin-induced side effects. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:1609–1616. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.053.
17. Alehagen U., Benson L., Edner M. et al. Association Between Use of Statins and Mortality in Patients With Heart Failure and Ejection Fraction of ≥50. *Circ Heart Fail*. 2015;8:862–870.
18. Nochioka K., Sakata Y., Miyata S. et al. Prognostic impact of statin use in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ J*. 2015;79(3):574–582. DOI: 10.1253/circj.CJ-14-0865.
19. Kjekshus J., Apetrei E., Barrios. et al.; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007;357(22):2248–2261. DOI: 10.1056/NEJMoa0706201.
20. Tavazzi L., Maggioni A.P., Marchioli R. et al.; GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSIHF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9645):1231–1239. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61240-4.
21. Takano H., Mizuma H., Kuwabara Y. et al. On behalf of the PEARL Study Investigators Effects of Pitavastatin in Japanese Patients With Chronic Heart Failure. The Pitavastatin Heart Failure Study (PEARL Study). *Circ J*. 2013;77(4):917–925.
22. Gupta A., Thompson D., Whitehouse A. et al.; ASCOT Investigators. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet*. 2017;389(10088):2473–2481. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31075-9.
23. Теплова Н.В. Вазилип в лечении атеросклероза и гиперлипидемии. *РМЖ*. 2005;13(2):94–96. [Teplova N.V. Vasilip in the treatment of atherosclerosis and hyperlipidemia. *RMJ*. 2005;13(2):94–96 (in Russ.)].
24. Gumanova N.G., Teplova N.V., Ryabchenko A.U., Denisov E.N. Serum nitrate and nitrite levels in patients with hypertension and ischemic stroke depend on diet: a multicenter study. *Clinical Biochemistry*. 2015;48(1–2):29–32. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2014.10.010.
25. Putilina M.V., Teplova N.V., Dvornikov A.S. Certain Aspects of Drug Therapy for Older Patients. *EC Psychology and Psychiatry*. 2020;9(6):89–99.

РМЖ «Медицинское обозрение» №7 от 30.10.2020 стр. 406-411

Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ (Русский медицинский журнал): [https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Varianty\\_techeniya\\_hronicheskoy\\_serdechnoy\\_nedostatochnosti\\_u\\_bolnyh\\_s\\_serdechno-sosudistoy\\_patologiy\\_Fokus\\_na\\_pacientov\\_s\\_sohranennoy\\_frakciey\\_vybrosa\\_levogo\\_gheludochka/#ixzz6oQ3XIQSS](https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Varianty_techeniya_hronicheskoy_serdechnoy_nedostatochnosti_u_bolnyh_s_serdechno-sosudistoy_patologiy_Fokus_na_pacientov_s_sohranennoy_frakciey_vybrosa_levogo_gheludochka/#ixzz6oQ3XIQSS)  
Follow us: rusmedjournal on Facebook

Контент доступен под лицензией Creative Commons «Attribution» («Атрибуция») 4.0 Всемирная.

# Вариабельность артериального давления. Коротко о важном



**РНИМУ**  
имени Н.И. ПИРОГОВА

О.Д. Остроумова – д.м.н., А.И. Кочетков – к.м.н.  
ФДПО ФГБОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” МЗ РФ, Москва

**Определение.** Под вариабельностью артериального давления (ВАД) подразумевают отклонения артериального давления (АД) от среднего уровня за определенный промежуток времени [1].

## Классификация [2]

I. Ритмические колебания АД (beat-to-beat variability).

II. Краткосрочная ВАД (short-term blood pressure variability):

1) ВАД в рамках одного визита к врачу (within-visit variability);

2) суточная ВАД, определяемая методом суточного мониторирования АД, включая ВАД отдельно в периоды бодрствования и сна.

III. Среднесрочная ВАД (mid-term blood pressure variability), или ВАД в разные дни (day-to-day blood pressure variability).

IV. Долгосрочная ВАД (long-term blood pressure variability):

1) ВАД “от визита к визиту” (visit-to-visit blood pressure variability), или межвизитная ВАД;

2) сезонная ВАД. Известно, что наименьшие значения АД определяются в летнее время, наибольшие – в зимнее.

## Прогностическая значимость повышенной ВАД:

1) увеличение риска [3–11]:

- смертности от всех причин;
- сердечно-сосудистой смертности;
- инфаркта миокарда;
- инсульта (ишемического и ге-

моррагического);

- прогрессирования когнитивных нарушений и развития деменции;
  - развития сердечной недостаточности;
  - прогрессирования хронической болезни почек;
- 2) ассоциация с поражением органов-мишеней:

- сердца (гипертрофия миокарда левого желудочка, снижение упругоэластических свойств миокарда левого желудочка) [12–15];
- почек (микроальбуминурия, снижение скорости клубочковой фильтрации) [12, 15, 16];
- головного мозга (когнитивные нарушения, поражение белого вещества головного мозга, снижение перфузии) [17–22];
- сосудов (атеросклеротические бляшки в сонных артериях, уве-

личение жесткости сосудистой стенки, повышение скорости пульсовой волны) [23–26].

Увеличение рисков смертности и развития неблагоприятных исходов ассоциировано с повышением всех видов ВАД, однако наиболее неблагоприятным в прогностическом плане считают повышение межвизитной ВАД [2, 3].

**Единицы измерения ВАД:** стандартное отклонение от среднего (SD) или родственные SD индексы [1].

**Патогенетические механизмы повышения ВАД.** На сегодняшний день известно по крайней мере 6 основных патогенетических механизмов повышения ВАД [27–30]:

- 1) повышение жесткости артерий;
- 2) нарушение функционирования барорефлекса дуги аорты и каротидного синуса;

Таблица. Методы измерения ВАД (по [2], с сокращениями)

Условия измерения АД	Суточная ВАД	Среднесрочная ВАД	Межвизитная ВАД
Метод измерения АД	СМАД	СКАД, СМАД в течение ≥48 ч	Рутинное измерение АД на приеме у врача, СКАД
Временной интервал	Каждые 15–20 мин в течение 24 ч	Несколько дней, для СКАД обычно 5–7 последовательных дней	Недели, месяцы, годы
Обозначения: СКАД – самоконтроль АД (пациентом), СМАД – суточное мониторирование АД.			

3) влияние ангиотензина II (активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), прежде всего ее тканевого звена);

4) активация симпатической нервной системы;

5) дисфункция эндотелия, влияние эндотелина, дефицит оксида азота;

6) старение, в том числе сосудистое.

Важное значение в возникновении повышенной ВАД имеют все перечисленные механизмы, однако ключевую роль играют первые два из них.

В ситуации, когда магистральные артерии становятся более жесткими и теряют свою податливость и эластичность, может снижаться реакция барорецепторов на колебания АД, поскольку стенка жесткого сосуда хуже поддается растяжению. Следствием повышения жесткости сосудов являются нарушение функционирования барорефлекса, активация симпатической нервной системы, дисрегуляция АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) и повышение ВАД.

Суть барорефлекса заключается в том, что при растяжении стенки аорты или сонной артерии на фоне повышенного АД подавляется активность симпатической нервной системы, в результате чего уменьшается ЧСС, снижается сопротивление периферических артерий, подавляется активность РААС [27]. При нарушении функционирования барорефлекса дуги аорты и каротидного синуса снижается реакция барорецепторов на колебания АД и ослабляются механизмы его демпфирования. Такая патологическая перестройка барорефлекторного аппарата приводит к хронической стимуляции симпатической нервной системы, дисбалансу адренергической и вагусной активности, что, в свою очередь, способствует развитию дисрегуляции АД и ЧСС. Итогом повышенных осцилляций систолического АД при данной величине ударного объема и является увеличение ВАД [27].

**Влияние антигипертензивной терапии на ВАД.** Антигипертензивная терапия может приводить к снижению как уровня АД, так и ВАД, при этом эффекты не только разных классов антигипертензивных лекарственных средств, но и разных представителей одного и того же класса могут существенно различаться [2, 31–33].

**В каких исследованиях было выявлено снижение ВАД на фоне лечения комбинацией периндоприл/амлодипин?** В исследовании ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Blood Pressure Lowering Arm) было выявлено снижение межвизитной, суточной и внутривизитной ВАД на фоне приема комбинации антагониста кальция амлодипина с периндоприлом в сравнении с комбинацией β-блокатора ателолола с тиазидным диуретиком [33].

**Снижение ВАД на фоне лечения фиксированной комбинацией амлодипина и периндоприла аргинина (Престанс, “Сервье”, Франция) в условиях реальной клинической практики в РФ констатировано в серии российских наблюдательных исследований и программ, таких, например, как регистр ВАД (проспективный наблюдательный регистр амбулаторных пациентов с артериальной гипертензией с периодом наблюдения 1 год), открытые наблюдательные программы КОНСТАНТА (Комбинированная терапия артериальной гипертензии ПрестансСм – основа успешного контроля АД и его вариабельности у пациентов с неэффективной предшествующей терапией), ПРЕВОСХОДСТВО, наблюдательные исследования ТАНГО, ПРОРЫВ 2 [34–38].**

**Механизмы снижения ВАД на фоне терапии фиксированной комбинацией амлодипина и периндоприла аргинина (Престанс).** Препарат Престанс подавляет все механизмы формирования повышенной ВАД. Особенно выраженным является влияние этой фиксированной комбинации на жесткость сосудов: на фоне терапии Престансом уменьшается

жесткость и повышается эластичность сосудов [37, 39–41]. Данный эффект достигается за счет того, что оба компонента Престанса (и периндоприла аргинин, и амлодипин) оказывают антиатеросклеротический эффект, улучшают функцию эндотелия и увеличивают синтез оксида азота [39]. Кроме того, периндоприл снижает концентрацию в сосудистой стенке провоспалительных биологически активных веществ, которые способствуют синтезу коллагеновых волокон, придающих жесткость сосудам, а также, являясь высоколипофильным препаратом (т.е. хорошо распределяясь в тканях), блокирует тканевый компонент образования ангиотензина II и, проникая в жировую ткань, в которой синтезируется большое количество гормоноподобных веществ, негативно воздействующих на состояние сосудов, подавляет их образование [37]. Важной особенностью периндоприла, отличающей его от других ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, является его способность существенно повышать уровень брадикинина [42]. Это также представляет собой один из механизмов контроля ВАД, поскольку брадикинин оказывает комплексное положительное влияние на стенку сосудов, снижает их жесткость путем увеличения синтеза простагландинов, демонстрирует антиоксидантный и вазодилатирующий эффект, что, в свою очередь, обеспечивает нормальное функционирование барорецепторного аппарата магистральных артерий [43, 44]. Уникальными свойствами второго компонента фиксированной комбинации Престанс – амлодипина являются его сверхдлительное действие, обеспечивающее надежный контроль над избыточными колебаниями АД в течение суток, а также способность улучшать состояние эндотелия [45].

Благодаря описанным механизмам действия компонентов фиксированной комбинации Престанс на фоне ее приема достигается оптимальное сочетание контроля АД и снижения повышенной ВАД.

## Список литературы

1. Горбунов В.М. Современные представления о вариабельности артериального давления. Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2012;8(6):810-8.
2. Остроумова О.Д., Борисова Е.В., Павлеева Е.Е. Вариабельность артериального давления. Межвизитная вариабельность артериального давления. Кардиология 2017;57(11):68-75.
3. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet* 2010 Mar; 375 (9718):895-905.
4. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, Law K, Glasziou P, Stevens RJ, McManus RJ. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016 Aug;354:i4098.
5. Muntner P, Whittle J, Lynch AI, Colantonio LD, Simpson LM, Einhorn PT, Levitan EB, Whelton PK, Cushman WC, Louis TG, Davis BR, Oparil S. Visit-to-visit variability of blood pressure and coronary heart disease, stroke, heart failure, and mortality a cohort study. *Annals of Internal Medicine* 2015 Sep;163(5):329-38.
6. Eguchi K, Hoshide S, Schwartz JE, Shimada K, Kario K. Visit-to-visit and ambulatory blood pressure variability as predictors of incident cardiovascular events in patients with hypertension. *American Journal of Hypertension* 2012 Sep;25(9):962-8.
7. Mena LJ, Maestre GE, Hansen TW, Thijs L, Liu Y, Boggia J, Li Y, Kikuya M, Björklund-Bodegård K, Ohkubo T, Jeppesen J, Torp-Pedersen Ch, Dolan E, Kuznetsova T, Stolarz-Skrzypek K, Tikhonoff V, Malyutina S, Casiglia E, Nikitin Y, Lind L, Sandoya E, Kawecka-Jaszcz K, Filipovský J, Imai Y, Wang J, O'Brien E, Staessen JA; International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. How many measurements are needed to estimate blood pressure variability without loss of prognostic information? *American Journal of Hypertension* 2014 Jan;27(1):46-55.
8. Платонова Е.В., Горбунов В.М., Шальнова С.А., Деев А.Д. Потенциал и парадоксы изучения домашней вариабельности артериального давления. Кардиология 2015;8:68-75.
9. Kikuya M, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Hara A, Obara T, Inoue R, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Imai Y. Day-to-day variability of blood pressure and heart rate at home as a novel predictor of prognosis: the Ohasama study. *Hypertension* 2008 Dec;52(6):1045-50.
10. Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: the Finn-Home Study. *Hypertension* 2012 Feb;59(2):212-8.
11. Asayama K, Kikuya M, Schutte R, Thijs L, Hosaka M, Satoh M, Hara A, Obara T, Inoue R, Metoki H, Hirose T, Ohkubo T, Staessen JA, Imai Y. Home blood pressure variability as cardiovascular risk factor in the population of Ohasama. *Hypertension* 2013 Jan;61(1):61-9.
12. Tatasciore A, Renda G, Zimarino M, Soccio M, Bilo G, Parati G, Schillaci G, De Caterina R. Awake systolic blood pressure variability correlates with target-organ damage in hypertensive subjects. *Hypertension* 2007 Aug;50(2):325-32.
13. Ozawa M, Tamura K, Okano Y, Matsushita K, Ikeya Y, Masuda S, Wakui H, Dejima T, Shigenaga A, Azuma K, Ishigami T, Toya Y, Ishikawa T, Umemura S. Blood pressure variability as well as blood pressure level is important for left ventricular hypertrophy and brachial-ankle pulse wave velocity in hypertensives. *Clinical and Experimental Hypertension* 2009 Nov;31(8):669-79.
14. Matsui Y, O'Rourke MF, Hoshide S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Combined effect of angiotensin II receptor blocker and either a calcium channel blocker or diuretic on day-by-day variability of home blood pressure. The Japan Combined Treatment With Olmesartan and a Calcium-Channel Blocker Versus Olmesartan and Diuretics Randomized Efficacy Study. *Hypertension* 2012 Jun;59(6):1132-8.
15. Ciobanu AO, Gherghinescu CL, Dulgheru R, Magda S, Dragoi Galrinho R, Florescu M, Guberna S, Cinteza M, Vinereanu D. The impact of blood pressure variability on subclinical ventricular, renal and vascular dysfunction, in patients with hypertension and diabetes. *Maedica (Buchar)* 2013 Jun;8(2):129-36.
16. Nishimura M, Kato Y, Tanaka T, Todo R, Tone A, Yamada K, Ootani S, Kawabe Y, Yoshizumi H, Hoshiyama Y. Significance of estimating the glomerular filtration rate for the management of hypertension in type 2 diabetes with microalbuminuria. *Hypertension Research* 2013 Aug;36(8):705-10.
17. Kanemaru A, Kanemaru K, Kuwajima I. The effects of short-term blood pressure variability and nighttime blood pressure levels on cognitive function. *Hypertension Research* 2001 Jan;24(1):19-24.
18. Sakakura K, Ishikawa J, Okuno M, Shimada K, Kario K. Exaggerated ambulatory blood pressure variability is associated with cognitive dysfunction in the very elderly and quality of life in the younger elderly. *American Journal of Hypertension* 2007 Jul;20(7):720-7.
19. Matsumoto A, Satoh M, Kikuya M, Ohkubo T, Hirano M, Inoue R, Hashimoto T, Hara A, Hirose T, Obara T, Metoki H, Asayama K, Hosokawa A, Totsune K, Hoshi H, Hosokawa T, Sato H, Imai Y. Day-to-day variability in home blood pressure is associated with cognitive decline. The Ohasama study. *Hypertension* 2014 Jun;63(6):1333-8.
20. Filomena J, Riba-Llena I, Vinyoles E, Tovar JL, Mundet X, Castañé X, Vilar A, López-Rueda A, Jiménez-Baladó J, Cartanya A, Montaner J, Delgado P; ISSYS Investigators. Short-term blood pressure variability relates to the presence of subclinical brain small vessel disease in primary hypertension. *Hypertension* 2015 Sep;66(3):634-40; discussion 445.
21. Yamaguchi Y, Wada M, Sato H, Nagasawa H, Koyama S, Takahashi Y, Kawanami T, Kato T. Impact of ambulatory blood pressure variability on cerebral small vessel disease progression and cognitive decline in community-based elderly Japanese. *American Journal of Hypertension* 2014 Oct;27(10):1257-67.
22. Остроумова Т.М., Парфенов В.А., Остроумова О.Д., Перепелова Е.М., Перепелов В.А., Борисова Е.В. Возможности метода бесконтрастной магнитно-резонансной перфузии для выявления раннего поражения головного мозга при эссенциальной артериальной гипертензии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2018;10(1):17-23.

23. Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F, Costa B, Scherz R, Bond G, Zanchetti A; ELSA Investigators. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Journal of Hypertension* 2001 Nov;19(11):1981-9.
24. Shintani Y, Kikuya M, Hara A, Ohkubo T, Metoki H, Asayama K, Inoue R, Obara T, Aono Y, Hashimoto T, Hashimoto J, Totsumi K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Ambulatory blood pressure, blood pressure variability and the prevalence of carotid artery alteration: the Ohasama study. *Journal of Hypertension* 2007 Aug;25(8):1704-10.
25. Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M, Hayashi M. Ambulatory blood pressure variability and brachial-ankle pulse wave velocity in untreated hypertensive patients. *Journal of Human Hypertension* 2006 Jul;20(7):529-36.
26. Schillaci G, Bilo G, Pucci G, Laurent S, Macquin-Mavier I, Boutouyrie P, Battista F, Settini L, Desamericq G, Dolbeau G, Faini A, Salvi P, Mannarino E, Parati G. Relationship between short-term blood pressure variability and large-artery stiffness in human hypertension: findings from 2 large databases. *Hypertension* 2012 Aug;60(2):369-77.
27. Parati G, Ochoa JE, Salvi P, Schillaci G. Chapter 12. Arterial stiffness and blood pressure variability. In: *Early Vascular Aging (EVA). New directions in cardiovascular protection 2015*. Nilsson PM, Laurent S, Olsen MH, editors. Amsterdam, Netherlands: Academic Press; 2015: 117-28.
28. Chenniappan M. Blood pressure variability: assessment, prognostic significance and management. *The Journal of the Association of Physicians India* 2015 May;63(5):47-53.
29. Mancia G, Grassi G. Mechanisms and clinical implications of blood pressure variability. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2000;35(7 Suppl 4):S15-9.
30. Parati G, Stergiou GS, Dolan E, Bilo G. Blood pressure variability: clinical relevance and application. *The Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)* 2018 Jul;20(7):1133-7.
31. Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010 Mar;375(9718):906-15.
32. Rothwell PM, Webb AJS. Effect of dose and combination of antihypertensives on interindividual blood pressure variability: a systematic review. *Stroke* 2011 Oct;42(10):2860-5.
33. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, Poulter NR, Sever PS; ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet. Neurology* 2010 May;9(5):469-80.
34. Остроумова О.Д. Первые результаты российской базы данных международного проспективного наблюдательного регистра вариабельности артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией. *Системные гипертензии* 2014;11(4):9-16.
35. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Лукьянова Е.А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии фиксированной комбинацией периндоприла аргинина/амлодипина в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы константа. *Кардиология* 2013;53(6):25-34.
36. Остроумова О.Д. Влияние фиксированной комбинации периндоприла аргинин/ амлодипин на уровень и вариабельность артериального давления по данным измерения на приеме у врача и самоконтроля: субанализ программы ПРЕВОСХОДСТВО. *Терапевтический архив* 2017;89(8):29-36.
37. Недогода С.В., Конради А.О., Звартау Н.Э., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., Цома В.В., Саласюк А.С., Юдина Ю.С., Смирнова В.О., Хрипаева В.Ю., Палашкин Р.В. Оптимизация контроля артериального давления и ангиопротекции с помощью фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина у пациентов с артериальной гипертензией и высокой скоростью распространения пульсовой волны. *Кардиология* 2017;57(3):31-8.
38. Горбунов В.М., Карпов Ю.А., Деев А.Д. От имени участников исследования ПРОРЫВ 2. Исследование ПРОРЫВ 2: Часть II. Влияние фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипин на вариабельность артериального давления и качество жизни больных с исходно неконтролируемой артериальной гипертензией. *Атмосфера. Новости кардиологии* 2014;2:3-10.
39. Koz C, Baysan O, Yokusoglu M, Uzun M, Yildirim M, Hasimi A, Oz BS, Erinc K, Karaeren H, Celebi H, Isik E. The effects of perindopril on aortic elasticity and inflammatory markers in hypertensive patients. *Medical Science Monitor* 2009 Jul;15(7):PI41-5.
40. Ferrari R. Treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors: insight into perindopril cardiovascular protection. *European Heart Journal Supplements* 2008;10(G):G13-20.
41. Mason RP, Walter MF, Trumbore MW, Olmstead EG Jr, Mason PE. Membrane antioxidant effects of the charged dihydropyridine calcium antagonist amlodipine. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 1999 Jan;31(1):275-81.
42. Ceconi C, Francolini G, Bastianon D, Gitti GL, Comini L, Ferrari R. Differences in the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the rate of endothelial cell apoptosis: *in vitro* and *in vivo* studies. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2007 Dec;21(6):423-9.
43. Partovian C, Benetos A, Pomiès JP, Mischler W, Safar ME. Effects of a chronic high-salt diet on large artery structure: role of endogenous bradykinin. *American Journal of Physiology* 1998 May;274(5):H1423-8.
44. Safar ME, Benetos A. Factors influencing arterial stiffness in systolic hypertension in the elderly: role of sodium and the renin-angiotensin system. *American Journal of Hypertension* 2003 Mar;16(3):249-58.
45. Ishimitsu T, Minami J, Kawano Y, Numabe A, Takishita S, Matsuoka H. Amlodipine, a long-acting calcium channel blocker, attenuates morning blood pressure rise in hypertensive patients. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 1999 Jul;26(7):500-4.

doi: 10.21518/2079-701X-2020-14-90-96

# Несердечно–сосудистая коморбидность при хронических коронарных синдромах (обзор новых Европейских рекомендаций – 2019 по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов)



ФГБУ  
НМИЦ кардиологии  
Минздрава России

В.П. Лупанов,  
Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии

Тщательная оценка истории болезни пациента, включая характеристику ангинальных симптомов, оценку факторов риска и проявлений ишемической болезни сердца и других сердечно–сосудистых заболеваний, а также надлежащее физическое обследование, основные методы тестирования, имеет решающее значение для диагностики и ведения пациентов с хроническими коронарными синдромами (ХКС) и коморбидными заболеваниями. Следует учитывать также сопутствующую терапию, ее переносимость и предпочтения пациента.

Выбор терапии должен быть адаптирован, он зависит от исходной частоты сердечных сокращений, артериального давления, функции левого желудочка у каждого больного с ХКС. При этом особое внимание следует уделять больным ХКС с сопутствующими (коморбидными) заболеваниями.

У больных ХКС с активным раком решение о лечении должно основываться на дополнительных показателях, таких как ожидаемая продолжительность жизни, другие сопутствующие заболевания, наличие склонности к тромбозу, а также на взаимодействии между потенциальными препаратами для лечения ХКС и противоопухолевыми средствами.

У бессимптомных пациентов с сахарным диабетом рекомендуется периодическая регистрация ЭКГ для определения нарушений проводимости, мерцательной аритмии, безболевого инфаркта миокарда. Заместительная гормональная терапия не рекомендуется для снижения коронарного риска у женщин в постменопаузе. Лечение ХКС у пожилых людей сложное, с более высокой возможностью осложнений при консервативной и инвазивной стратегии, таких как кровотечение, почечная недостаточность и неврологические нарушения, которые требуют особого внимания. Рекомендуется обращать внимание и на выбор дозы лекарств с почечной экскрецией, применяемых при ХКС у больных с хроническими болезнями почек для предотвращения их возможных поражений.

**Ключевые слова:** хронические коронарные синдромы, коморбидность, факторы риска, гериатрическая коморбидность, коронарная болезнь сердца, диагностика, вторичная профилактика, рациональная фармакотерапия, безопасность лечения, прогноз

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Лупанов В.П. Несердечно–сосудистая коморбидность при хронических коронарных синдромах (обзор новых Европейских рекомендаций – 2019 по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов). Медицинский совет. 2020;(14):90–96. doi: 10.21518/2079-701X-2020-14-90-96.

## Non-cardiovascular comorbidities in patients with chronic coronary syndromes (review) (2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes)

Vladimir P. Lupanov, e-mail: lupanovvp@mail.ru

National Medical Research Center of Cardiology; 15a, 3 Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

Careful evaluation of patient history, including of anginal symptoms, and evaluation of risk factors and manifestation of coronary artery disease (CAD), as well as proper physical examination and basic testing, are crucial for the diagnosis and management of chronic coronary syndrome(s) (CCS) and non-cardiovascular comorbidities.

Anti-ischaemic treatment must be adapted to the individual patient based on comorbidities, co-administered therapies, expected tolerance and adherence, and patient preferences. The choice of anti-ischaemic drugs to treat chronic coronary syndromes should be adapted to the patient's heart rate, blood pressure, and left-ventricular (LV) function.

In patients with active cancer treatment decisions should be based on life expectancy, additional comorbidities such as thrombocytopenia, increased thrombosis propensity, and potential interactions between drugs used in CCS management and antineoplastic agents.

В.П. Лупанов, e-mail: lupanovvp@mail.ru

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а

In asymptomatic patients with diabetes mellitus, a periodic resting electrocardiogram is recommended for cardiovascular detection of conduction abnormalities, atrial fibrillation, and silent myocardial infarction.

Recommendations for chronic kidney disease (CRD): use iodinated contrast agents is minimized in patients with severe CKD and preserved urine production to prevent further deterioration.

It is recommended that particular attention is paid to side effects of drugs, intolerance, and overdosing in elderly patients with chronic coronary syndromes.

Hormone replacement therapy is not recommended for risk reduction in post-menopausal women. Transmyocardial revascularization is not recommended in patients with debilitating angina refractory to optimal medical and revascularization strategies.

**Keywords:** *chronic coronary syndromes, comorbidities, coronary artery disease, risk factors, geriatric comorbidity, diagnostic, secondary prevention, pharmacotherapy, safety of treatment, prognosis.*

**Conflict of interest:** the author declare no conflict of interest.

## Введение

Коронарная болезнь сердца – динамический процесс нарастания атеросклеротических бляшек и функциональных изменений коронарного кровообращения. Этот процесс может быть изменен путем модификации образа жизни, фармакологической терапией и инвазивными вмешательствами и направлен на достижение стабилизации или регрессии заболевания. Основные клинические и инструментальные методы диагностики, лечения, прогностические признаки хронических коронарных синдромов (ХКС) по результатам новых Европейских клинических рекомендаций, подготовленных Европейским обществом кардиологов в 2019 г., были рассмотрены в журнале «Медицинский совет» [1, 2]. В новых рекомендациях были выделены 6 клинических сценариев, наиболее часто встречаемых при стабильной стенокардии. Каждый из предложенных сценариев имеет разный риск сердечно-сосудистых событий и несколько отличающиеся подходы к лечению.

Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями является одной из наиболее значимых проблем для здравоохранения в Российской

Федерации. Одним из подходов в такой борьбе является повышение доступности информации по проблеме сердечно-сосудистой патологии для специалистов-кардиологов и врачей других специальностей, особенно терапевтов и работников первичного звена здравоохранения. Изменения течения ИБС связаны с увеличением пропорции лиц пожилого возраста в общей популяции; ростом распространенности хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета; увеличением числа больных, перенесших реваскуляризацию миокарда (чрескожные коронарные вмешательства, аортокоронарное шунтирование), а также с социально-экономическими причинами, тяжелой психосоциальной обстановкой, недостаточной профилактикой, увеличением стоимости лечения, отсутствием возможности широко использовать современные, особенно высокотехнологичные, методы диагностики и лечения.

В новых Европейских практических рекомендациях – 2019 по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов опубликованы актуальные работы ведущих кардиологов мира по основным направлениям кардиологии: атеросклерозу, ишемической болезни

сердца, сердечной недостаточности и др., которые все еще остаются наиболее распространенными причинами смерти среди населения.

В настоящем обзоре рассматриваются новые Европейские клинические рекомендации по ведению и лечению хронических коронарных синдромов у пациентов с сопутствующими (коморбидными) несердечными заболеваниями: злокачественными новообразованиями (рак), сахарным диабетом, хроническими заболеваниями почек, у пожилых больных, женщин, а также у пациентов с рефрактерной стенокардией.

## Злокачественные новообразования (рак)

Возникновение ИБС у пациентов с онкологическими заболеваниями (активным раком) в мире увеличивается [3] вследствие побочных эффектов терапии (лучевая терапия грудной клетки, средостения, кардиотоксические химиопрепараты или иммунотерапия), а также по причине улучшения результатов широкого применения противоракового таргетного лечения у пожилых людей. Пациенты с активным раком – проблема для клиницистов, поскольку решение о лечении долж-

Таблица 1. Рекомендации по ведению пациентов со злокачественными новообразованиями в активной стадии при хронических коронарных синдромах [1, 3]

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
Решение о лечении должно основываться на дополнительных показателях, таких как ожидаемая продолжительность жизни, сопутствующие заболевания, наличие склонности к тромбозу, а также на взаимодействии между потенциальными препаратами для лечения ХКС и противоопухолевыми средствами	I	C
При показании к реваскуляризации миокарда у пациентов с выраженными симптомами с активным раком при увеличении симптомов КБС рекомендуется выбирать по крайней мере наименее инвазивные процедуры по реваскуляризации миокарда	I	C

но быть предметом индивидуальных дискуссий и основываться на ожидаемой продолжительности жизни, дополнительных сопутствующих заболеваниях, таких как тромбоцитопения, повышенная склонность к тромбозу и кровотечениям, а также на потенциальном взаимодействии между антиишемическими препаратами, используемыми для лечения ХКС, и противоопухолевыми средствами. При реваскуляризации миокарда у этой группы больных с ХКС следует учитывать указанные ограничения (табл. 1).

### Сахарный диабет

Сахарный диабет повышает риск КБС примерно в два раза, и поэтому контроль факторов риска рекомендуется для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Систолическое АД у больных с сахарным диабетом должно быть менее 130 мм рт. ст., но не ниже 120 мм рт. ст., диастолическое АД – менее

80 мм рт. ст., но не ниже 70 мм рт. ст. [4]. Пациенты с диабетом и ХКС подвержены очень высокому риску осложнений. Лечение гипертонии у них проводится ингибиторами АПФ в сочетании с антагонистами кальция или тиазидоподобным диуретиком. Ингибиторы АПФ уменьшают альбуминурию и появление или прогрессирование диабетической нефропатии. Уровень холестерина ЛПНП в этой группе больных следует снижать до <1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) или уменьшить его на ≥ 50%, чтобы базовый уровень холестерина ЛПНП составлял от 1,8 до 3,5 ммоль/л (до 135 мг/дл). Для большинства пациентов с диабетом и КБС рекомендуется целевой уровень гликированного гемоглобина HbA1c <7% (<53 ммоль/л) [5]. Проведены большие клинические исследования безопасности новых препаратов, снижающих уровень глюкозы, а именно натрий-глюкозного ко-транспортера 2 и глюкоаго-

ноподобного пептида 1 (агонисты рецепторов), которые продемонстрировали значительное снижение сердечно-сосудистых событий. Показания к их применению описаны в рекомендациях Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета, преддиабета и сердечно-сосудистых заболеваний (ESC-2019) (табл. 2) [6]. Однако имеется определенная вероятность, что статины как класс несколько повышают риск развития сахарного диабета.

### Хроническая болезнь почек

ИБС широко распространена у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и растущим числом пациентов, перенесших чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), имеющих сопутствующую ХБП [15], что увеличивает риск сердечно-сосудистой смертности, т. к. снижает скорость клубочковой фильтрации [16]. Рекомендуется, чтобы факто-

Таблица 2. Рекомендации по ведению пациентов с сахарным диабетом при ХКС [4–6]

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
Риск-факторы (АД, холестерин ЛПНП и гликированный гемоглобин) рекомендуется снижать до целевых показателей при сочетании ХКС и сахарного диабета	I	A
У бессимптомных пациентов с сахарным диабетом рекомендуется периодическая регистрация ЭКГ для определения нарушений проводимости, мерцательной аритмии, безболевого инфаркта миокарда	I	C
Ингибиторы ангиотензиновых рецепторов рекомендуются пациентам с ХКС и диабетом для профилактики неблагоприятных событий [4]	I	B
Большие исследования безопасности новых препаратов, снижающих уровень глюкозы: натрий-глюкозного ко-транспортера 2 (эмпаглифлозин, канаглифлозин или дапаглифлозин), продемонстрировали значительное снижение сердечно-сосудистых событий [7–9]	I	A
Глюкагоноподобный пептид 1 (агонист рецепторов) – лираглутид или семаглутид – рекомендуется у пациентов с диабетом и ХКС [10–12]	I	A
У бессимптомных взрослых пациентов (возраст >40 лет) с сопутствующим диабетом функциональные визуализирующие методы или мультиспиральная компьютерная томоангиография могут рассматриваться для оценки сердечно-сосудистого риска [13–14]	II b	B

Таблица 3. Рекомендации по ведению пациентов с хроническими коронарными синдромами и ХБП

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
Рекомендуется контролировать и снижать риск-факторы до целевых значений	I	A
Рекомендуется особое внимание обращать на выбор дозы лекарств с почечной экскрецией, применяемых при ХКС	I	C
Рекомендуется ограничить использование йодированных контрастных веществ у пациентов с выраженной ХПН для предотвращения возможного повреждения почек	I	B

ры риска при ХБП контролировались до целевых значений [17, 18]. Особое внимание следует уделить потенциальной коррекции дозы препаратов, выделяемых почками, используемых при ХКС. Применение йодированных контрастных препаратов должно быть минимизировано, и необходим регулярный контроль функции почек (табл. 3).

### Пол пациентов

Женщины составляют менее 30% исследуемого населения с ИБС, поэтому недостаточно представлены в исследованиях сердечно-сосудистой системы [19]. Имеется пробел в доказательствах течения ХКС у женщин, т. к. рандомизированные контролируемые исследования на основе пола отсутствуют, а большая часть данных извлекается из мета-анализа после испытаний у пациентов с острым коронарным синдромом. Снижение точности диагностических тестов у женщин с ИБС и другие факторы, которые приводят к дифференцированной оценке результатов диагностических методов или раннему лечению женщин с ишемией миокарда по сравнению с мужчинами, могут способствовать получению у них худших прогностических результатов [20, 21]. Это отчасти связано и с большей распространенностью существующих коморбидных заболеваний у женщин. Однако, имеются ли различия в смертности от ХКС у женщин по сравнению с мужчинами, остается неясным. Стало понятно, что смертность от пола особенно очевидна у молодых пациентов и в возрасте менее 60 лет [22, 23]. По сравнению с мужчинами у женщин пожилого возраста отмечается большая частота смертности и больше осложнений после операций АКШ. Эстрогены в сочетании с прогестинном не рекомендуются для снижения риска коронарной болезни сердца у женщин в постменопаузе (табл. 4).

### Пациенты пожилого возраста с ХКС

Старение предрасполагает пациентов с высокой заболеваемостью и распространенностью ИБС как у

Таблица 4. Рекомендации для женщин в постменопаузе при ХКС

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
Заместительная гормональная терапия у женщин в постменопаузе не рекомендуется для снижения риска осложнений ХКС	III	C

мужчин, так и у женщин. Пожилые пациенты (возраст более 75 лет) часто имеют атипичные симптомы, которые могут скрывать правильный диагноз. Пожилые пациенты имеют наибольший риск смертности и заболеваемости, связанный с ХКС, который увеличивается из-за высокой распространенности сопутствующих заболеваний (например, гипертонии, сахарного диабета, ХБП) [24]. Лечение ХКС у пожилых людей сложное, с более высокой возможностью осложнений при консервативной и инвазивной стратегиях, таких как кровотечение, почечная недостаточность и неврологические нарушения, которые требуют особого внимания [1, 25]. Эта группа пациентов обычно недостаточно лечится, недостаточно обследуется и диагностируется и поэтому мало представлена в клинических исследованиях. Помимо медикаментозного лечения ИБС, рекомендуется ежегодная вакцинация против гриппа и других вирусов у пациентов с ХКС, особенно пожилого возраста. Рекомендуется психологическое консультирование для уменьшения симптомов депрессии у пациентов с ХКС. При коронарной ангиопластике рекомендуется использовать коронарные стенты с лекарственным покрытием вместо голометаллических. Рекомендуется применять радиальный доступ при инвазивных исследованиях (коронарография и др.) для предупреждения местных сосудистых осложнений и повышения эффективности лечения у лиц пожилого возраста (табл. 5) [23, 26].

### Пациенты с рефрактерной стенокардией

Рефрактерная стенокардия относится к длительно сохраняющимся симптомам ( $\geq 3$  мес.) из-за

установленной обратимой ишемии при наличии обструктивного поражения коронарных артерий. Эта ишемия не может контролироваться путем наращивания медикаментозной терапии с применением фармакологических препаратов второго и третьего ряда, аортокоронарного шунтирования или коронарного стентирования при хроническом поражении (тотальная окклюзия) левой коронарной артерии. Заболеваемость растет при более выраженных формах ИБС, с множественными сопутствующими заболеваниями и старением населения. Качество жизни пациентов с рефрактерной стенокардией низкое, с частой госпитализацией и при высоком уровне использования необходимых ресурсов. Количество потенциальных вариантов лечения рефрактерной стенокардии растет (табл. 6). Однако уровень доказанности в их поддержку, безопасность и эффективность варьирует от несуществующего (в случаях трансмиокардиального лазерного применения) для перспективных рандомизированных клинических исследований с такими конечными точками, как тяжесть и частота стенокардии, а также качество жизни. Перечисленные показатели необходимы для оценки лечения наряду с показателями безопасности поддержания эффективности лечения. Испытания с поддельным дизайном желательны, т.к. значительный эффект плацебо является частью терапевтического эффекта. Пациентов с рефрактерной стенокардией лучше лечить в специализированных «клиниках стенокардии» с помощью многопрофильных стационаров и подготовленных специалистов.

Таблица 5. Рекомендации по ведению пожилых пациентов с хроническим коронарным синдромом

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
У пожилых пациентов рекомендуется особое внимание уделять стоимости и побочным эффектам лекарств, их непереносимости и передозировке	I	C
У пожилых пациентов при ангиопластике рекомендуется применение стентов с лекарственным покрытием [23, 26]	I	A
Рекомендуется лучевой доступ при коронарном стентировании у пожилых людей для уменьшения риска кровотечений в месте пункции артерии [27, 28]	I	B
Диагностику ХКС и реваскуляризацию миокарда рекомендуется проводить, основываясь на выраженности симптомов, степени ишемии миокарда, ожидаемой продолжительности жизни и сопутствующих заболеваниях	I	C

Таблица 6. Рекомендации для лечения больных с рефрактерной стенокардией

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказанности
Усиленная наружная контрпульсация может быть рассмотрена для уменьшения симптомов у пациентов с тяжелой стенокардией, рефрактерной к оптимальному медикаментозному лечению и реваскуляризации [24]	IIb	B
Устройство для сужения коронарного синуса (синус-редьюсер) может быть рассмотрено для уменьшения симптомов тяжелой стенокардии, рефрактерной к оптимальному медикаментозному лечению и реваскуляризации [26]	IIb	B
Трансмиокардиальная лазерная реваскуляризация не рекомендуется для пациентов с тяжелой стенокардией, рефрактерной к оптимальному медикаментозному лечению или после реваскуляризации [23]	IIIa	A
Стимуляция спинного мозга может быть рассмотрена для уменьшения симптомов и улучшения качества жизни у пациентов с тяжелой стенокардией, рефрактерной к оптимальному медикаментозному лечению и реваскуляризации [29]	IIb	B

Другие методы лечения: аутологичная клеточная терапия, моноклеарный костный мозг, кроветворные клетки предшественники, таргетная интраторакальная доставка стволовых клеток – практически не используются.

**Заключение**

Термин «хронические коронарные синдромы», введенный Евро-

пейским обществом кардиологов в 2019 г., отражает динамический процесс, который может изменяться в течение всего периода заболевания, включая рост, стабилизацию, регресс, а также изменения в составе атеросклеротических бляшек или тромбозов в зависимости от образа жизни пациента, контроля факторов риска и медикаментозной терапии.

Следует подчеркнуть, что применение новых рекомендаций ЕОК-2019 не отменяет личной ответственности врачей при принятии адекватных точных решений в отношении состояния здоровья, течения и прогноза пациента, а также при обсуждении ситуации с пациентом и его лечащим врачом, когда это необходимо.

**Список литературы:**

1. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano Ch. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41(3):407–477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425heartj/ehz425.
2. Лупанов В.П. Новые Европейские рекомендации 2019 года по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов (обзор). Медицинский совет. 2020;(4):30–36. doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-30-36.
3. Darby S., McGale P., Peto R., Granath F., Hall P., Ekblom A. Mortality from cardiovascular disease more than 10 years after radiotherapy for breast cancer: nationwide cohort study of 90 000 Swedish women. BMJ. 2003;326:256–257. doi: 10.1136/bmj.326.7383.256.
4. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 – Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. J Hypertens. 2017;35(5):922–944. doi: 10.1097/HJH.0000000000001276.
5. Shepherd J., Barter P., Carmera R., Deedwania P., Fruchart J.C., Haffner S. et al. Effect of lowering LDLcholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. Diabetes Care. 2006;29(6):1220–1226. doi: 10.2337/dc05-2465.
6. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). European Heart Journal. 2020;41(2):255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486heartj/ehz486.

7. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fittchett D., Bluhmki E., Hantel S. et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117– 2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
8. Neil B., Perkovic V., Matthews D.R., Mahaffey K.W., Fulcher G., Erondun N. et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): A randomized, placebocontrolled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(3):387–393. doi: 10.1111/ dom.12829.
9. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., de Zeeuw D., Fulcher G., Erondun N. et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644–657. doi: 10.1056/nejmoa1611925.
10. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., Kristensen P., Mann J.F., Nauck M.A. et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311–322. doi: 10.1056/NEJMoa1603827.
11. Трегубенко Е.В., Климкин А.С. Особенности течения ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом 2 типа. Трудный пациент. 2015;13(7):26–29. Режим доступа: <http://t-pacient.ru/articles/9040>.
12. Hernandez A.F., Green J.B., Janmohamed S., D'Agostino R.B., Granger C.B., Jones N.P. et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018;392(10157):1519–1529. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32261-X.
13. Kang S.H., Park G.M., Lee S.W., Yun S.C., Kim Y.U., Cho Y.R. et al. Long-Term Prognostic Value of Coronary CT Angiography in Asymptomatic Type 2 Diabetes Mellitus. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2016;9(11):1292–1300. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.01.040.
14. Clerc O.F., Fuchs T.A., Stehli J., Benz D.C., Gräni C., Messerli M. et al. On-invasive screening for coronary artery disease in asymptomatic diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(8):838–846. doi: 10.1093/ehjci/jev014.
15. Lee J.M., Kang J., Lee E., Hwang D., Rhee T.M., Park J. et al. Chronic Kidney Disease in the Second-Generation Drug-Eluting Stent Era: Pooled Analysis of the Korean Multicenter Drug-Eluting Stent Registry. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(20):2097–2109. doi: 10.1016/j.jcin.2016.06.051.
16. Fox C.S., Matsushita K., Woodward M., Bilo H.J., Chalmers J., Heerspink H.J.L. et al. Associations of kidney disease measures with mortality and endstage renal disease in individuals with and without diabetes: a metaanalysis. *Lancet.* 2012;380(9854):1662–1673. doi: 10.1016/S01406736(12)61350-6.
17. Palmer S.C., Navaneethan S.D., Craig J.C., Johnson D.W., Perkovic V., Hegbrant J., Strippoli G.F. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(5):CD007784. doi: 10.1002/14651858.CD007784.pub2.
18. Kim E.S., Carrigan T.P., Menon V. Enrollment of women in National Heart, Lung, and Blood Institute-funded cardiovascular randomized controlled trials fails to meet current federal mandates for inclusion. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(8):672–673. doi: 10.1016/j.jacc.2008.05.025.
19. Ricci B., Cenko E., Vasiljevic Z., Stankovic G., Kedev S., Kalpak O. et al. Acute Coronary Syndrome: The Risk to Young Women. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(12):e007519. doi: 10.1161/JAHA.117.007519.
20. Cenko E., Yoon J., Kedev S., Stankovic G., Vasiljevic Z., Krljanac G. et al. Sex Differences in Outcomes After STEMI: Effect Modification by Treatment Strategy and Age. *JAMA Intern Med.* 2018;178(5):632–639. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.0514.
21. Oertelt-Prigione S., Seeland U., Kendel F., Rucke M., Flöel A., Gaissmaier W. et al. Cardiovascular risk factor distribution and subjective risk estimation in urban women the BRFR study: a randomized cross-sectional study. *BMC Med.* 2015;13:52. doi: 10.1186/s12916-015-0304-9.
22. Davis M., Diamond J., Montgomery D., Krishnan S., Eagle K., Jackson E. Acute coronary syndrome in young women under 55 years of age: clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Clin Res Cardiol.* 2015;104(8):648–655. doi: 10.1007/s00392-015-0827-2.
23. Briones E., Lacalle J.R., Marin-Leon I., Rueda J.R. Transmyocardial laser revascularization versus medical therapy for refractory angina. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(2):CD003712. doi: 10.1002/14651858.CD003712.pub3.
24. Arora R.R., Chou T.M., Jain D., Fleishman B., Crawford L., McKierman T. et al. Effects of enhanced external counterpulsation on Health-Related Quality of Life continue 12 months after treatment: a substudy of the Multicenter Study of Enhanced External Counterpulsation. *J Invest Med.* 2002;50(1):25–32. doi: 10.2310/6650.2002.33514.
25. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритм диагностики и лечения. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5–66. doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
26. Verheye S., Jolicoeur E.M., Behan M.W., Pettersson T., Sainsbury P., Hill J. et al. Efficacy of a device to narrow the coronary sinus in refractory angina. *N Engl J Med.* 2015;372(6):519–527. doi: 10.1056/NEJMoa1402556.
27. Varenne O., Cook S., Sideris G., Kedev S., Guisset T., Carrié D. et al. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet.* 2018;391(10115):41–50. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32713-7.
28. Urban P., Meredith I.T., Abizaid A., Pocock S.J., Carrie D., Naber C. et al. Polymer-free Drug-Coated Coronary Stents in Patients at High Bleeding Risk. *N Engl J Med.* 2015;373(21):2038–2047. doi: 10.1056/NEJMoa1503943.
29. Zipes D.P., Svorkdal N., Berman O., Boortz-Marx R., Henry T. et al. Spinal cord stimulation therapy for patients with refractory angina who are not candidates for revascularization. *Neuromodulation.* 2012;15(6):550–559. doi: 10.1111/j.1525-1403.2012.00452.x.

**Информация об авторе:** Лупанов Владимир Павлович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела проблем атеросклероза, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15а; e-mail: lupanovvp@mail.ru  
**Information about the author:** Vladimir P. Lupanov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Lead Researcher, Atherosclerosis Department, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Cardiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 15a, 3 Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; e-mail: lupanovvp@mail.ru

Впервые опубликовано: МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ. Коморбидный пациент. 2020;(14):90–96 <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/5816/5307>

Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.

# Мозг как орган–мишень у пациентов с АГ в практике терапевта



А.М. Мукатова

Кафедра внутренних болезней (терапия, пульмонология) с курсом пропедевтики внутренних болезней, КазМУНО, г. Алматы, Республика Казахстан

**В настоящее время артериальная гипертензия (АГ) является величайшей в истории человечества неинфекционной пандемией, определяющей структуру сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. По данным отчета ВОЗ, сегодня в 21 веке повышенное артериальное давление (АД) является причиной 7,6 млн случаев смерти в год во всем мире. Глобально, около 54 % инсультов и 47 % случаев ИБС связано с высоким АД [1].**

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ИБС, ХИМ, инсульт, деменция, Мексидол.

Гипертония остается «тихим убийцей», поскольку высокое АД опасно смертоносными осложнениями. Поэтому главным условием успешного влияния на исходы АГ является достижение целевых уровней АД, которые на сегодняшний день составляют в возрастных группах 18-65 лет – систолическое артериальное давление (САД) до 130 мм рт. ст., но не ниже 120 мм рт. ст., в возрасте 65-79 лет и старше 80 лет – САД ниже 140 до 130 мм рт. ст., независимо от наличия сопутствующих заболеваний, осложнений и факторов риска – сахарного диабета (СД), хронической болезни почек (ХБП), ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта/транзиторной ишемической атаки (ТИА); при этом целевой уровень офисного диастолического артериального давления (ДАД) – от 80 до 70 мм рт. ст. [2].

Согласно данным Европейских рекомендаций по лечению АГ 2013 года [3], заболевание диагностируется при уровне САД выше 140 мм рт. ст. и/или ДАД выше 90 мм рт. ст. (по данным офисного измерения).

Классификация АГ происходит по уровню АД, по наличию сер-

дечно-сосудистых факторов риска, поражению органов-мишеней и сопутствующих заболеваний [2].

По стадиям АГ распределена следующим образом:

- I стадия (неосложненная АГ) включает факторы риска, сопутствующие заболевания;
- II стадия (бессимптомные заболевания) включает поражение органов-мишеней, ХБП 3 стадии или СД без поражения органов-мишеней;
- III стадия (симптомное заболевание) включает ИБС, ХБП 4-5 стадии или СД с поражением органов-мишеней.

По уровню АД (мм рт. ст.):

- высокое нормальное (САД 130-139, ДАД 85-89);
- АГ 1 степени (САД 140-159, ДАД 90-99);
- АГ 2 степени (САД 160-179, ДАД 100-109);
- АГ 3 степени (САД  $\geq$ 180, ДАД  $\geq$ 110).

Следует отметить, что один и тот же уровень АД может быть расценен как неприемлемо высокий для пациента, например, с СД, и вполне допустимым для пациента без каких-либо факторов риска.

АГ встречается практически в 100 % случаев у пациентов с сосудистой коморбидностью, определяя высокую частоту возникновения инсульта [4]. В связи с этим, сегодня профилактике уделяется большое внимание, особенно ранней диагностике поражения органов-мишеней, т.е. органов, которые в первую очередь и в большей степени страдают при АГ. К ним относятся головной мозг, сердце, почки и сосуды. Связанные с АГ изменения в нескольких органах указывают на более высокий риск развития осложнений, в первую очередь – инсульта.

Наиболее уязвимым органом-мишенью при АГ считают головной мозг. Так, например, повышение ДАД до 105 мм рт. ст. увеличивает вероятность развития инсульта в 7-10 раз [5]. Помимо развития манифестного инсульта, АГ также сопровождается риском бессимптомного поражения головного мозга, особенно у лиц пожилого и старческого возраста, которые выявляются только при проведении МРТ головного мозга [6].

В Республике Казахстан также сложилась напряженная ситуация, связанная с резким ростом заболе-

ваемости АГ. Так, по данным эпидемиологических исследований, проведенных РГП на ПХВ «НИИ кардиологии и внутренних болезней», распространенность данной патологии составляет от 40 до 48 % среди взрослого населения РК [7].

Регулярно антигипертензивные препараты принимают 27 % больных АГ, из них достигают целевых значений 22 % [7]. Осведомлены о сердечно-сосудистых факторах риска, включая АГ, 25 % взрослого населения. Контроль АГ дает 20 % снижения смертности [8]. Снижение САД на 2 мм рт. ст. снижает риск инсульта на 10 %.

При этом смертность от основных осложнений АГ – ИБС и мозгового инсульта – в когорте лиц 40-89 лет повышается пропорционально уровню САД и ДАД, и повышение на каждые 20 мм рт. ст. САД и 10 мм рт. ст. ДАД выше уровня 115/75 мм рт. ст. ассоциируется с удвоением смертности от этих заболеваний [9]. Наличие ИБС и СД увеличивает риск инсульта в 2-4 раза. Мерцательная аритмия также существенный фактор риска, в 50 % случаев приводящий к тромбоэмболическому инульту. Особое значение имеют «тихие» или бессимптомные эмболические инфаркты мозга, приводящие в последующем к увеличению случаев деменции. Относительный риск ишемического инсульта при наличии неклапанной мерцательной аритмии возрастает в среднем в 6 раз.

Наличие в анамнезе ТИА как фактора риска показало, что в течение 90 дней после атаки, в 4-5 % случаев в год может развиваться острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Поэтому при подозрении на ТИА обязательна госпитализация в отделение для лечения больных с ОНМК с назначением индивидуализированной профилактики. Независимым фактором риска инсульта является и курение, уступая лишь мерцательной аритмии и АГ, и составляет 43,5 %. Никотин изменяет гемодинамику при наличии сосудистых стенозов, ускоряя развитие атеросклероза сонных и коронарных артерий.

Кардиальная, церебральная сосудистая патология у пациентов, а также поражение периферических сосудов, которые развиваются параллельно по единым патофизиологическим законам, составляют сосудистую коморбидность, где главными основополагающими причинами являются АГ и атеросклероз. Основным осложнением атеросклероза коронарных артерий является ИБС, инфаркт, ведущие к прогрессированию хронической сердечной недостаточности, а поражение магистральных артерий головного мозга проявляется симптомами хронической ишемии мозга с последующим развитием сосудистой деменции или мозгового инсульта.

Наиболее типичными проявлениями поражения головного мозга являются очаги повышенной интенсивности в белом веществе мозга, которые в разной степени выраженности обнаруживаются у всех пациентов с АГ [6], а также лакунарные инфаркты, которые имеют небольшие размеры и располагаются в глубоких отделах мозга. Частота таких инфарктов варьирует от 10 до 30 % [10]. Наличие гиперинтенсивных очагов в белом веществе мозга и лакунарных инфарктов сопровождается повышением риска развития когнитивных нарушений, деменции и инсульта [6, 10].

Выделяют раннюю стадию когнитивной недостаточности (так называемые «субъективные» когнитивные нарушения), умеренную стадию когнитивной недостаточности, не достигающей степени деменции и выраженную стадию когнитивных расстройств (деменция) [11]. Клинически субъективные когнитивные нарушения проявляются сильной утомляемостью, головной болью, головокружением, нарушением сна, утратой способности к умственному и физическому напряжению, вегетативной дисфункцией – сердцебиением, усилением суточных колебаний АД, повышенной потливостью, похолоданием конечностей. У пациентов снижается темп мыслительных процессов, становится трудно

концентрировать внимание, усиливаются или появляются рассеянность, раздражительность и плаксивость.

В пожилом возрасте в списке причин деменции лидирует болезнь Альцгеймера и цереброваскулярные заболевания. Поэтому для ранней диагностики поражения головного мозга, как органа-мишени АГ, в ходе клинического обследования АГ, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, рекомендовано проводить оценку когнитивных функций [3].

Как известно, АГ приводит к ремоделированию сосудов головного мозга, снижению перфузии головного мозга, с последующим развитием ишемических изменений. С ишемией связаны нарушения поступления в мозг кислорода и глюкозы. Скорость развития ишемического каскада прямо пропорциональна степени снижения кровотока и может измеряться минутами или часами при острых расстройствах кровообращения и месяцами или годами – при хронических. В результате ишемии происходит деполяризация клеточных мембран, высвобождение глутамата, активация внутриклеточных ферментов, накопление кальция и лактат-ацидоз, возникновение и прогрессирование оксидативного стресса, активация местного и системного протеолиза и образование свободных радикалов. В результате этих процессов возникает необратимая клеточная смерть или апоплексическая деполяризация нейронов.

Таким образом, тяжелые метаболические нарушения, деполяризация клеточных мембран, неконтролируемое высвобождение свободных радикалов, а также поступление ионов кальция в клетки являются прямым показанием назначения нейропротекторных препаратов в условиях острого или хронического нарушения мозгового кровообращения.

Одним из хорошо изученных и доказавших свою пользу для пациента при артериальной гипертензии является антиоксидант этилме-

тилгидрооксипиридина сукцинат, хорошо известный под торговым названием «Мексидол».

Мексидол – российский оригинальный препарат, противоишемическое действие которого реализуется за счет выраженных антиоксидантного, антигипоксанта и мембранопротекторного эффектов. Мексидол синтезирован в НИИ фармакологии РАМН в середине 80-х годов на основе эмоксипина с включением в его молекулу янтарной кислоты, что обеспечило расширение терапевтических возможностей препарата. За разработку и внедрение Мексидола в клиническую практику группе специалистов в 2003 г. присуждена Премия в области науки и техники Правительства Российской Федерации. Препарат Мексидол (этилметилгидрооксипиридина сукцинат, ЭМГПС) относится к группе синтетических антиоксидантов и мембранопротекторов.

Механизм противоишемического действия Мексидола заключается в:

- нормализации клеточного энергосинтеза;
- нейтрализации свободных радикалов;
- стабилизации мембраны клеток, подавлении перекисного окисления липидов;
- улучшении реологических свойств крови, подавлении агрегации тромбоцитов.

Эффекты Мексидола хорошо изучены в экспериментальных и клинических условиях, в неврологической и кардиологической практике.

В открытом сравнительном исследовании Е.И. Чукановой с соавторами [12], целью которого было изучение эффективности и безопасности терапии лекарственным препаратом (ЛП) Мексидол, используемым внутривенно капельно (500 мг 1 раз в день) в виде инфузий в течение 14 дней, с последующим приемом перорально ЛП Мексидол ФОРТЕ 250 в дозе 250 мг (1 таблетка) 3 раза в день в течение 60 дней у больных с хронической ишемией мозга на

фоне артериальной гипертензии и атеросклероза, Мексидол показал высокую эффективность и безопасность последовательной терапии (инъекции и затем прием таблетированной формы ЛП Мексидол ФОРТЕ 250). На фоне лечения отмечено улучшение эмоционального и когнитивного статуса, уменьшение двигательных нарушений, а также выраженности субъективных проявлений. Положительная оценка терапии ЛП Мексидол была дана врачами-исследователями в 93,3 % случаев. В группе контроля аналогичный показатель составил 36,7 %. Наиболее значимая положительная динамика была отмечена по опроснику субъективных неврологических симптомов (ОСНС), шкале астении MFI-20 и по шкале оценки ходьбы и поструральной устойчивости – шкале Тиннети. Эти результаты согласуются с изменениями выраженности эмоциональных нарушений по шкале HADS, общий балл по которой снизился уже к окончанию парентерального применения ЛП Мексидол (14-е сутки наблюдения) на 20 % по сравнению с исходным уровнем. Улучшение когнитивных функций, исследованных с помощью шкалы MoCA, составило 3,3 балла, т.е. 14 % от исходного уровня, что было статистически достоверно. Автор исследования отмечает высокую приверженность пациентов к лечению, равную 100%. Этому, безусловно, способствовала новая двойная дозировка в 1 таблетке ЛП Мексидол ФОРТЕ 250 (прием 1 таблетки 250 мг вместо 2 таблеток по 125 мг) и высокая оценка по CGI врача (93,3 %).

В работе Е.В. Болотовой [13], посвященной оценке эффективности и переносимости препарата Мексидол у пациентов с АГ и клиническими проявлениями хронической недостаточности мозгового кровообращения, было показано, что Мексидол улучшает когнитивную функцию у пациентов с АГ при курсовом лечении. Субъективное улучшение само-

чувствия у пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ) гипертонического генеза позволяет рекомендовать Мексидол к использованию с целью раннего превентивного лечения у таких больных в рамках комплексной терапии основного заболевания.

Целью работы И.В. Аристовой [14] явилась оценка эффективности и переносимости препаратов Мексидол и Грандаксин в качестве корректоров симптомов тревоги и интеллектуальных нарушений у больных ХИМ на фоне АГ. Результаты проведенной работы указывают, что противотревожное свойство Мексидола сопоставимо по выраженности с грандаксином, при этом терапия Мексидолом характеризуется высокой безопасностью. Кроме того, Мексидол оказывает мягкое нормализующее действие на АД и ЧСС. Анксиолитическое действие Мексидола сопровождается не только снижением тревожности, но и улучшением контакта врача и больного.

Рекомендована длительная последовательная схема терапии для раскрытия максимального терапевтического потенциала препарата Мексидол®:

По 10 мл (500 мг) в сутки в/в на физрастворе в течение 2 недель (фаза насыщения) с последующим переходом на таблетированную форму Мексидол Форте 250 мг по 1 таблетке × 3 раза в день курсом 2 месяца (фаза максимизации терапевтического эффекта). Периодичность терапии – 2 раза в год.

Вводят внутривенно капельно в течение 30-90 минут. В качестве растворителя предпочтителен изотонический раствор натрия хлорида в объеме 200 мл.

Методика назначения Мексидола в амбулаторной практике у пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ и артериальной гипертензией):

По 4 мл внутривенно капельно медленно; в качестве растворителя – изотонический раствор натрия хлорида в объеме 100 мл –

2 недели, с последующим переходом на таблетки из расчета 1 таблетка Мексидол 125 мг × 3 раза в день. При необходимости увеличения дозы возможно назначение Мексидол Форте 250 мг по 1 таблетке × 3 раза в день. Курс – 2 месяца.

Соблюдение такой схемы назначения позволяет полностью раскрыть терапевтический потенциал препарата и значительно повысить эффективность терапии.

Для обеспечения максимальной эффективности действия всех сукцинатов, в том числе Мексидола, больным необходимо назначать

растворы глюкозы и оксигенотерапию. Добавление Мексидола к традиционной комбинированной антигипертензивной терапии приводило к достоверному улучшению гемодинамических показателей и уменьшению частоты развития гипертонических кризов, стабилизации АД.

Таким образом, к основным преимуществам использования Мексидола можно отнести возможность применения его как в острых случаях (острый коронарный синдром, острое нарушение кровообращения), так и при хро-

нических формах сердечно-сосудистых заболеваний и ХИМ. Широкий спектр метаболических эффектов, направленных на защиту от ишемии, оксидативного стресса, на поддержание метаболизма в условиях хронической гипоксии, низкая частота побочных эффектов и хорошая переносимость у пациентов разных возрастных групп, делают мексидол универсальным метаболическим антигипоксантом/антиоксидантом при его использовании у пациентов с артериальной гипертензией и ХИМ.

### Список литературы:

1. J.P. Chalmers-Congres Report from the ESH Milan 2012.
2. European Heart Journal (2018) 001-98. ESC/ESH.
3. Рабочая группа по лечению АГ Европейского общества гипертонии и Европейского общества кардиологов. Рекомендации по лечению АГ ESH/ESC 2013.
4. Румянцева С.А., Оганов Р.Г. и др. Современные концепции лечения пациентов с сосудистой коморбидностью. Ч.1. Коррекция тканевого энергодефицита. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; (6): 44-49.
5. Mac Mahon S., Rodrigers A. Primary and secondary prevention of stroke. Clin Exp Hypertens 1996; 18: 537-546.
6. Leeuw FE, de Groot JC, Hofman A et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in prospective cohort study. Brain. 2002; 125 (4): 765-772.
7. Беркинбаев С.Ф., Джунусбекова Г.А., Абдикалиев Н.А. и др. Распространенность факторов риска основных сердечно-сосудистых заболеваний (по данным эпидемиологического исследования в г. Алматы и Алматинской области) «Medicina» (Almaty) – 2016. – №9 (171).-р.14-18.
8. Zewington S., Clarker et all. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // Lancet. – 2002.-Vol.360 – P. 1903-1913.
9. Kulkayeva G., Harun-Or-Rashid M., et all. Cardiovascular disease risk factors among rural Kazakh population. Nagoya J Med Sci. 2012 Feb; 74 (1-2) 51-61.
10. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Kondstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. Lancet. Neurology 2007; 6(7):611-619.
11. Захаров В.В. Когнитивные расстройства без деменции: классификация, основные причины и лечение. Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2016; 1:22-30.
12. Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Мамаева Х.И. Результаты исследования эффективности и безопасности применения Мексидола у пациентов с хронической ишемией мозга. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015; 115 (2-1): 71-74.
13. Болотова Е.В., Лушпай Т.Ю., Ковригина И.В. Повышение эффективности лечения гипертонической энцефалопатии препаратом Мексидол. Журнал неврологии и психиатрии. 2018; 4:61-64.
14. Аристова И.В. Коррекция эмоциональных нарушений у больных с артериальной гипертензией. Журнал неврологии и психиатрии. 2013; 11:88-90.

# Риск развития коронарных осложнений при фибрилляции предсердий



**РУДН**

Ж.Д. Кобалава, П.В. Лазарев  
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, Россия

Установлено, что в популяции пациентов с фибрилляцией предсердий частота развития сердечно-сосудистых осложнений, связанных с ишемической болезнью сердца, остается высокой. В настоящем обзоре подробно рассматриваются эпидемиологические данные, подтверждающие данную взаимосвязь, и патофизиологические механизмы, позволяющие ее объяснить. Обсуждаются способы прогнозирования и профилактики коронарных осложнений при мерцательной аритмии, включая изменение общих факторов риска, антитромботическую терапию, а также вопросы выбора прямого перорального антикоагулянта с наиболее благоприятным влиянием на кардиальные ишемические исходы.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца; антикоагулянты; профилактика; инфаркт миокарда; нарушения ритма сердца.

Эмболический инсульт традиционно считается наиболее грозным осложнением фибрилляции предсердий (ФП), своевременной профилактике которого посвящено огромное количество исследований [1–3]. С данной задачей успешно справляются прямые пероральные антикоагулянты (ППОАК), имеющие преимущество перед варфарином по безопасности, т.е. характеризующиеся более низким риском развития геморрагических осложнений, в первую очередь внутричерепных кровоизлияний [4–7]. Традиционно меньшее внимание у пациентов с ФП уделяется возможности развития других сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и воздействия на них, однако недавно полученные данные демонстрируют ошибочность такого подхода. В частности, в мета-анализе по изучению причин смерти у пациентов (n = 71 683), включенных в 4 ключевых рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) по сравнению ППОАК с варфарином и получавших эффективную анти-

коагулянтную терапию, установлено, что среди 6 206 (9 % от общей популяции, 4,72 % в год) летальных исходов большинство исходов (46 %) было обусловлено заболеваниями сердца. В то же время эмболические и геморрагические осложнения приводили лишь к 5,7 и 5,6 % смертей соответственно [8]. Очевидно, что профилактика коронарных осложнений в популяции больных с ФП требует детального изучения и обсуждения [9].

## Эпидемиологические ассоциации ишемической болезни сердца и фибрилляции предсердий

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – самое распространенное сердечно-сосудистое заболевание [10], в то время как ФП – наиболее часто диагностируемое хроническое нарушение ритма сердца [1]. Распространенность ФП в общей популяции составляет 1–2 % [11], а доля пациентов с мерцательной аритмией (МА) в сочетании с различными формами сопутствующей

коронарной патологии колеблется от 17 до 46,5 % [12–15]. ИБС является вторым по частоте сопутствующим хроническим заболеванием у пациентов с МА, застрахованных в системе Medicare (США) [16]. По данным эпидемиологических исследований, ИБС служит одной из причин развития ФП [17]; в то же время МА также способна привести к прогрессированию коронарной патологии. Так, в проспективном когортном исследовании REGARDS (n = 23 928) наличие ФП независимо ассоциировалось с почти двукратным увеличением риска развития инфаркта миокарда (ИМ) в течение 4,5-летнего наблюдения среди лиц без анамнеза ИБС (относительный риск – ОР 1,70 при 95 % доверительном интервале – ДИ от 1,26 до 2,30) [18]. В систематическом обзоре и мета-анализе 27 эпидемиологических исследований показано, что ФП является фактором риска (ФР) развития ИМ (10 работ; ОР 1,39 при 95 % ДИ от 1,05 до 1,85) и смерти от сердечно-сосудистых причин (10 работ; ОР

1,95 при 95 % ДИ от 1,51 до 2,51) [19]. По данным отдельных работ и мета-анализа 30 когортных исследований с длительным периодом наблюдения ( $n = 4\,371\,714$ ), выполненного С.А. Emdin et al. и соавт. [20], ФП является более мощным предиктором сердечно-сосудистой смерти и ИМ у женщин, чем у мужчин [18, 20, 21], хотя эта ассоциация не подтверждается в других когортах пациентов [22]. Известно, что наличие ФП также ассоциировано с увеличением вероятности внезапной сердечной смерти [23].

В объединенном многофакторном анализе данных нескольких проспективных исследований с использованием методов внутрисосудистой визуализации у пациентов ( $n = 4\,966$ ) с ранее диагностированной коронарной патологией наличие ФП по сравнению с отсутствием указанной аритмии ассоциировалось с увеличением риска развития ИМ (3,3 % против 1,5 %; ОР 2,41 при 95 % ДИ от 1,74 до 3,35;  $p < 0,001$ ) и суммарного числа ишемических осложнений (4,4 % против 2,0 %; ОР 2,2 при 95 % ДИ от 1,66 до 2,92;  $p < 0,001$ ) в течение 2 лет [24].

Развитие ИМ, в свою очередь, также приводит к появлению ФП в 6,4-7,9 % случаев, а частота субклинических эпизодов может быть гораздо выше и достигать 32 % [25, 26]. По данным мета-анализа 43 исследований ( $n = 278\,854$ ), наличие ФП ассоциировано с повышением риска смерти при ИМ в 1,5 раза [27]. В крупном популяционном исследовании ( $n = 6384$ ) впервые возникшая ФП была довольно частым (10,8 %) и периодически летальным осложнением ИМ с более чем двукратным увеличением риска развития инсульта и больничной смертности, а также сердечной недостаточности и кардиогенного шока [28]. Наконец, субклинический атеросклероз коронарных артерий может выявляться у 74 % пациентов с ФП [29], а у лиц с повышением содержания коронарного кальция, в свою очередь, отмечается увеличение вероятности развития МА [30].

### Патофизиологические механизмы и факторы риска в качестве объяснения взаимосвязи различных форм

В качестве объяснения взаимосвязи различных форм ИБС и МА предложены механизмы взаимовлияния коронарной патологии и ФП, а также общие ФР развития обоих заболеваний. В исследовании S. Kravev и соавт. [13] показано, что у пациентов с ФП ( $n = 261$ ) чаще регистрируются стенозы в системе правой коронарной артерии, ответственной за кровоснабжение предсердий, чем в левой коронарной артерии (62 % против 26 % соответственно;  $p = 0,001$ ). Несмотря на потенциальную роль поражения правой коронарной и огибающей артерии, в другом ретроспективном анализе исследования с участием 3220 пациентов с ИБС и ФП лишь у 43 % больных отмечались атеросклеротические бляшки указанной локализации, причем у  $\frac{2}{3}$  из этих пациентов стенозы находились на участке, следующем после отхождения предсердных ветвей [31]. В одноцентровом ретроспективном исследовании L.J. Motloch и соавт. [32] наличие ФП у пациентов с ИБС ( $n = 796$ ) ассоциировалось с тяжестью заболевания и числом пораженных коронарных сосудов, однако предположение о преимущественной локализации атеросклеротических бляшек в правой коронарной артерии также не подтвердилось.

В других работах у больных с ФП и сопутствующей ИБС отмечались меньший объем и более медленное прогрессирование атеромы, что позволяет предположить ведущую роль не атеросклеротических механизмов патогенеза ИБС [24]. Одной из возможных причин служат системные воспалительные процессы, способствующие как росту и разрыву атеросклеротических бляшек, так и возникновению ФП, при которой отмечается увеличение концентрации в сыворотке крови маркеров воспаления и цитокинов [33–35]. Повышение уровня биомаркеров воспаления (интерлей-

кин-6, С-реактивный белок и 15-й фактор роста/дифференцировки) у пациентов с ФП ассоциируется с повторными пароксизмами аритмии, ИМ и летальными исходами [36].

Другими потенциальными механизмами коронарных осложнений являются повышение активности свертывающей системы крови и микроэмболия коронарных артерий [37]. В когортном исследовании, включившем 1776 пациентов с ИМ, лишь у 2,9 % имелись признаки эмболии коронарных артерий, из которых 73 % были вызваны наличием ФП [38]. Однако ввиду преимущественного развития ИМ без подъема сегмента ST в этой популяции пациентов число потенциально эмболических ИМ невелико, и роль атеротромботического процесса также может быть менее значительной [21].

Наличие ФП также ассоциировано с нарушением коронарного кровотока и снижением перфузии миокарда [39], а также с дисфункцией эндотелия [40]. Наконец, определенную роль могут играть повышение потребности миокарда в кислороде и окислительный стресс, развивающиеся вследствие тахикардии [41]. При высокой частоте сокращений желудочков нельзя исключить вероятность развития ИМ 2-го типа, который обусловлен повышением потребности миокарда в кислороде [42].

Большое число случаев сочетания ФП и ИБС может быть следствием общности ФР развития указанных состояний [9].

### Возраст

В популяционном Роттердамском исследовании ( $n = 6808$ ) отмечено, что распространенность ФП увеличивается с 0,7 % среди участников в возрасте 55-59 лет до 17,8 % у лиц 85 лет и старше [43]. Аналогично частота развития ИМ у лиц старше 80 лет примерно в 4-5 раз выше, чем в возрастной группе 40-59 лет [44]. По данным Фрамингемского исследования, возраст является наиболее значимым ФР развития МА по сравнению с другими

известными параметрами, это же утверждение справедливо для ИБС [45].

Роль возраста может быть обусловлена постепенным замещением кардиомиоцитов соединительной тканью, приводящим к изменениям электрических свойств тканей. Происходит изменение структуры и функции ионных каналов предсердий с уменьшением трансмембранных токов кальция и увеличением концентрации калия. Кроме того, отмечается снижение автоматизма синусного узла одновременно с генерацией импульсов клетками в области устьев легочных вен и коронарного синуса [46].

### Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия (АГ) способствует возникновению первого и повторных эпизодов ФП [1, 17], а при неконтролируемом уровне АД у больных МА увеличивается риск развития как инсультов, так и кровотечений [1, 47]. Ввиду высокой распространенности повышенного артериального давления ее наличие обуславливает значительное число случаев ФП и ИМ; дополнительный популяционный риск, связанный с АГ, для этих состояний составляет 13,5 и 18 % соответственно [48, 49]. Повышение артериального давления на 5 мм рт. ст. у пациентов с ФП, получающих антигипертензивную терапию, ассоциируется с увеличением риска развития ИМ на 5 % (95% ДИ от 1,00 до 1,11;  $p = 0,04$ ) [50].

Патофизиологически АГ приводит к дилатации и дисфункции предсердий, что наряду с гипертрофией левого желудочка и его диастолической дисфункцией увеличивает вероятность развития ФП [51]. Считается, что в возникновении ФП на фоне АГ также играет роль изменение электрических свойств ткани предсердий и активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [52].

### Ожирение

В настоящее время становится одним из главных ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний, включая ФП и ИБС [53]. Дополни-

тельный популяционный риск развития ФП, связанный с ожирением, составляет 13,5 % [49], для ИМ этот показатель колеблется около 20 % [48].

Вероятность развития ФП повышается по мере увеличения выраженности ожирения. [54] Увеличение индекса массы тела на 5 кг/м<sup>2</sup> сопровождается повышением частоты эпизодов ФП после кардиохирургических операций и абляции на 10-29 % [55-58]. Кроме того, важным представляется увеличение количества перикардиальной жировой ткани, обладающей биологической активностью [59]. К тому же у лиц с ожирением отмечено укорочение эффективного рефрактерного периода клеток левого предсердия, которое может быть еще одним фактором, предрасполагающим к развитию аритмии [60].

### Другие общие ФР

К другим общим ФР развития ФП и ИБС относятся мужской пол [49], нарушения углеводного обмена (в первую очередь неконтролируемый сахарный диабет – СД) [48, 61] и синдром обструктивного апноэ во сне [62, 63]. Меньшую роль играет курение [48, 64], а дислипидемия, напротив, не имеет существенного значения в развитии ФП [49, 65].

### Определение вероятности коронарных осложнений при фибрилляции предсердий

Особый интерес представляет выделение группы пациентов с ФП, имеющих наибольшую вероятность развития ИМ и других коронарных осложнений. У больных, получающих антикоагулянтную терапию, основными ФР смерти от сердечных причин были мужской пол (отношение шансов – ОШ 1,24 при 95 % ДИ от 1,13 до 1,37), более пожилой возраст (средняя разница 3,2 года при 95 % ДИ от 1,6 до 4,8); анамнез сердечной недостаточности (ОШ 1,75 при 95 % ДИ от 1,25 до 2,44), постоянная или персистирующая форма ФП (ОШ 1,38 при 95 % ДИ от 1,25 до 1,52), СД (ОШ 1,37

при 95 % ДИ от 1,11 до 1,68), а также более низкий клиренс креатинина (-9,9 мл/мин при 95 % ДИ от -11,3 до -8,4) [8]. В подгрупповом анализе исследования ROCKET-AF было подсчитано, что сердечно-сосудистая смерть чаще регистрировалась у больных с ФП и сердечной недостаточностью – СН ( $n = 9033$ , 63,7 % от всей популяции, 3,53 % в год), чем среди пациентов без СН (1,75 % в год): ОР 1,65 при 95 % ДИ от 1,37 до 1,98;  $p < 0,01$  [66]. Наличие СД ( $n = 9033$ , 40 % от всей популяции) также ассоциировалось с повышением вероятности данного события (3,24 % в год против 2,63 % в год; ОР 1,35 при 95 % ДИ от 1,16 до 1,57;  $p = 0,0001$ ), как, впрочем, и ИМ (1,35 % в год против 0,75 % в год; ОР 1,70 при 95 % ДИ от 1,31 до 2,20;  $p < 0,0001$ ) [67].

На основе данных проспективного когортного наблюдения ( $n = 1019$ ) была разработана специальная шкала 2МАСЕ для оценки вероятности тяжелых ССО у пациентов с ФП, включая риск развития ИМ, реваскуляризации коронарных артерий и смерти. Шкала включает такие показатели, как наличие метаболического синдрома (2 балла), возраст  $\geq 75$  лет (1 балл), наличие в анамнезе ИМ или реваскуляризации миокарда (1 балл), застойной СН при фракции выброса левого желудочка  $< 40$  % (1 балл), тромбэмболических осложнений (1 балл). При валидации этой шкалы на отдельной когорте пациентов с ФП, получавших эффективную антикоагулянтную терапию, была подтверждена ее хорошая дискриминационная способность: среди пациентов с оценкой  $\geq 3$  баллов по шкале 2МАСЕ риск развития тяжелого ССО возрастал почти в 4 раза по сравнению с таковым при меньшей балльной оценке (ОР 3,92 при 95 % ДИ от 2,41 до 6,40;  $p < 0,001$ ) [68]. В последующих попытках использования шкалы 2МАСЕ на других популяциях ( $n = 2630$ ) ее прогностическая способность была подтверждена: у пациентов, имевших оценку  $\geq 3$  балла, риск неэмболических тромботических осложнений был в 2,4-3,5 раза выше,

чем у больных с меньшей суммой баллов [69].

### **Роль добавления антиагрегантной терапии при фибрилляции предсердий и стабильной ИБС**

Крупные РКИ, посвященные антитромботической терапии исключительно у больных с ФП и стабильной ИБС, не проводились [70]. По данным наблюдательного исследования OLTAT (n = 606, средний возраст 73,4 года), сравнивавшего пациентов с ФП и ИБС, которые получали монотерапию антикоагулянтом, и больных, принимавших антитромбоцитарный препарат в комбинации с антикоагулянтом, добавление антиагрегантов ассоциировалось с увеличением частоты клинически значимых кровотечений (28,3 % против 18,5 %; ОР 1,8 при 95 % ДИ от 1,2 до 2,8; p = 0,005) и общей смертности (29,5 % против 20,8 %; ОР 1,4 при 95 % ДИ от 1,0 до 2,2; p = 0,049) при схожей суммарной частоте ишемических осложнений (30,9 % против 26,8 %; ОР 1,1 при 95 % ДИ от 0,8 до 1,5; p = 0,58) [71].

Среди пациентов с ФП и хронической ИБС, перенесших ИМ или чрескожное коронарное вмешательство более чем за 12 мес до включения в крупный Датский регистр (n = 8700, средний период наблюдения 3,3 года), риск развития ИМ, коронарной смерти и эмболических осложнений был сопоставим у пациентов, получавших монотерапию ППОАК (14 % больных), ППОАК с ацетилсалициловой кислотой – АСК (26 % больных) и ППОАК с клопидогрелом (ОР 1,12 при 95 % ДИ от 0,94 до 1,34 и ОР 1,53 при 95 % ДИ от 0,93 до 2,52 соответственно), в то время как риск кровотечений при добавлении АСК и ингибитора рецепторов P2Y<sub>12</sub> к ППОАК возрастал на 50 % (ОР 1,50; 95 % ДИ от 1,23 до 1,82) и 84 % (ОР 1,85; 95 % ДИ от 1,11 до 3,06) соответственно [72].

При анализе данных 4-летнего наблюдения 2347 пациентов с МА и стабильной ИБС в рамках регистра

REACH у больных, получавших ППОАК в комбинации с антиагрегантом, суммарная частота смерти от ССО, развития ИМ и инсульта была статистически незначимо меньше (ОР 0,85 при 95 % ДИ от 0,64 до 1,14; p = 0,27), чем у получавших монотерапию варфарином, при пограничном увеличении риска кровотечений (ОР 1,87 при 95 % ДИ от 0,99 до 3,50; p = 0,051) [73].

Результаты перечисленных исследований легли в основу современных представлений, согласно которым у пациентов с ФП и стабильной ИБС в большинстве случаев в качестве антитромботической терапии достаточно применения ППОАК без антитромбоцитарных средств, дополнительное назначение которых может сопровождаться увеличением риска кровотечений в отсутствие выраженного усиления эффективности [74].

Результаты проведенного в Японии многоцентрового проспективного открытого РКИ AFIRE с периодом наблюдения около 2 лет среди 2236 больных с ФП и верифицированным при ангиографии диагнозом ИБС, в котором сравнивали монотерапию ривароксабаном (в дозе 15 мг, применяемой в азиатских странах) и двухкомпонентную терапию с добавлением антитромбоцитарного средства (АСК или ингибитор рецепторов P2Y<sub>12</sub>), позволяют подтвердить показатели эффективности и безопасности ривароксабана в этой популяции больных. Однако этого не было сделано для других ППОАК: в группе монотерапии антикоагулянтом отмечалась не только меньшая частота больших кровотечений (1,62 % в год против 2,76 % в год; p = 0,01), но и ишемических (смерть, системные эмболии, ИМ, инсульт, нестабильная стенокардия, требовавшая реваскуляризации) событий (4,14 % в год против 5,75 % в год; p < 0,001 для сравнения «не хуже» и p = 0,02 для сравнения «лучше»), а также смерти от любых причин (1,85 % в год против 3,37 % в год; ОР 0,59 при 95 % ДИ от 0,39 до 0,89) по сравнению с комбинированной терапией ривароксабаном и антиагрегантом [75].

### **Влияние прямых пероральных антикоагулянтов на риск развития ИМ**

В связи с высокой частотой развития коронарных осложнений при ФП и установленной тесной эпидемиологической и патофизиологической связью между МА и различными клиническими формами ИБС при назначении антикоагулянта с целью профилактики тромбоэмболических осложнений следует по возможности отдавать предпочтение препаратам, снижающим риск развития ССО, в том числе способствующим снижению вероятности развития ИМ. Ранее было показано, что применение варфарина может сопровождаться снижением риска развития ИМ у пациентов с ФП (мета-анализ 8 РКИ, n = 10 тыс.) без ИБС, поскольку его применение характеризуется статистически незначимым уменьшением частоты развития коронарных осложнений (ОР 0,69 при 95 % ДИ от 0,47 до 1,01; p = 0,058) [76]. Несмотря на невозможность прямого сопоставления различных ППОАК, имеющиеся данные позволяют сделать некоторые предположения о сравнительной эффективности и безопасности отдельных представителей данной группы.

### **Результаты РКИ**

Одним из важных условий назначения конкретного лекарственного средства является соответствие отдельного пациента критериям включения, а также характеристикам популяции РКИ, на основании которого препарат был разрешен к применению. Таким образом, необходимо определиться, какой антикоагулянт был наиболее изучен в популяции больных с ФП и ИБС, а также провести анализ гетерогенности результатов исследования для подгрупп, выделенных в соответствии с наличием сопутствующей коронарной патологии.

В открытом РКИ по изучению двух доз дабигатрана по сравнению с варфарином (RE-LY, n = 18113) 3005 (16,6 %) участников на момент

включения в исследование перенесли ИМ [4]. Основные результаты исследования RE-LY были однородны у пациентов с коронарным анамнезом ( $n = 5650$ , включая стенокардию напряжения) и без него ( $p = 0,45$  для взаимодействия для первичной конечной точки): частота развития ишемических инсультов и системных эмболий у таких больных, принимавших дабигатран по 110 мг 2 раза в сутки, дабигатран по 150 мг 2 раза в сутки и варфарин, составила 1,55; 1,46 и 1,93 % соответственно. Среди других участников тромбоэмболические осложнения регистрировались у 1,53; 0,95 и 1,61 % соответственно. Гетерогенности по остальным конечным точкам также не отмечалось [77].

В исследовании ARISTOTLE ( $n = 18\ 201$ ), сравнивавшем апиксабан с варфарином, лишь 2585 (14,2 %) включенных больных перенесли ИМ, 6639 (36,5 %) страдали ИБС [6]. Частота развития инсульта и системных эмболий среди участников с коронарной патологией составила 1,47 % в случае приема апиксабана по 5 мг 2 раза в сутки и 1,55 % при применении варфарина. У больных без ИБС такие исходы регистрировались в 1,15 и 1,63 % случаев соответственно [78].

Наконец, в двойное слепое РКИ ROCKET-AF ( $n = 14264$ ) по оценке эффективности ривароксабана были включены 2468 (17,3 %) пациентов с анамнезом ИМ, наличие которого не влияло на полученные результаты в отношении первичной конечной точки (инсульт и системные эмболии,  $p = 0,805$  для взаимодействия). Среди коронарных больных с ФП эти события регистрировались у 4,18 % на фоне приема ривароксабана 20 мг и у 4,56 %, получавших варфарин. Соответствующая частота в отсутствие перенесенного ИМ составила 3,72 и 4,26 % [5]. Эти результаты были в дальнейшем подтверждены в специально запланированном анализе с включением больных, принимавших препараты согласно назначениям ( $p = 0,2522$  для взаимодействия) [79]. Таким образом,

в исследовании ROCKET-AF доля включенных пациентов, имевших анамнез ИМ, была немного больше, чем в аналогичных работах по изучению дабигатрана и апиксабана. К тому же в РКИ ривароксабана группы больных с сопутствующей патологией, являющейся ФП развития коронарных осложнений, также были самыми многочисленными: так, пациенты с СН в исследованиях ROCKET-AF, RE-LY и ARISTOTLE составили 63, 32 и 35 % от общей популяции соответственно; регистрировались аналогичные пропорции больных с анамнезом церебральных ишемических осложнений (55, 20 и 19 % соответственно), СД (40, 23 и 25 % соответственно), а также лиц старше 75 лет (44, 40 и 31 % соответственно) [4–6]. Таким образом, можно говорить о том, что ривароксабан в РКИ изучался у пациентов из группы более высокого коронарного риска по сравнению с другими ППОАК.

Разумеется, не меньшее значение имеет и влияние препаратов на вероятность развития ишемических осложнений, особенно риск развития ИМ, который регистрировался в перечисленных РКИ в качестве вторичной конечной точки. В исследовании RE-LY были получены немного тревожные данные на этот счет: частота развития ИМ составила 0,53 % в год в группе варфарина и была выше у пациентов, получавших обе дозы дабигатрана (во втором случае различия были статистически значимыми): 0,72 % в год в группе 110 мг (ОР 1,35 при 95 % ДИ от 0,98 до 1,87;  $p = 0,07$ ) и 0,74 % в год в группе 150 мг (ОР 1,38 при 95 % ДИ от 1,00 до 1,91;  $p = 0,048$ ) [4]. Лишь при повторном анализе данных с учетом клинически бессимптомных ИМ различия между группами стали статистически незначимыми, однако тенденция к повышению риска на фоне приема дабигатрана сохранилась: частота развития всех ИМ у пациентов, получавших варфарин, дабигатран 110 мг 2 раза в сутки и дабигатран 150 мг 2 раза в сутки составила 0,64; 0,82 ( $p = 0,09$ ) и 0,81 % в год ( $p = 0,12$ ) соответственно [77].

В исследовании ARISTOTLE развитие ИМ было отмечено у 90 пациентов в группе апиксабана и у 102 в группе варфарина (0,53 и 0,61 % в год соответственно; ОР 0,88 при 95 % ДИ от 0,66 до 1,17;  $p = 0,37$ ), хотя преимущество апиксабана в данном отношении было статистически незначимым [6].

В группе ривароксабана в исследовании ROCKET-AF частота развития ИМ была ниже, чем в группе варфарина, на фоне терапии (0,9 % в год против 1,1 % в год соответственно; ОР 0,81 при 95 % ДИ от 0,63 до 1,06;  $p = 0,12$ ), однако указанные различия также не достигли статистической значимости. При анализе подгрупп пациентов, разделенных в зависимости от наличия коронарных осложнений в анамнезе, эффект ривароксабана был в целом однородным ( $p = 0,2626$  для взаимодействия), причем у больных, перенесших ИМ, данный препарат достоверно снижал последующую частоту развития аналогичных исходов (1,42 % в год против 2,35 % в год соответственно; ОР 0,61 при 95 % ДИ от 0,37 до 0,99). Среди пациентов, получавших назначенное при рандомизации лечение, ривароксабан также способствовал уменьшению суммарной частоты развития ССО (смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, нестабильная стенокардия): ОР 0,86 при 95 % ДИ от 0,73 до 1,00;  $p = 0,05$  [79].

### Результаты мета-анализов

Полученные в РКИ данные о риске развития ИМ на фоне применения отдельных препаратов были подвергнуты дополнительной проверке в ряде мета-анализов, каждый из которых объединил в себе большое количество исследований ППОАК в разных популяциях пациентов. В частности, в одной из первых работ такого рода, включившей 7 РКИ (30 514 пациентов, преимущественно участники исследования RE-LY) по изучению роли дабигатрана в предотвращении тромбоэмболических осложнений при ФП, а также лечению и

профилактике венозных тромбозов (ВТЭ), терапия данным препаратом была ассоциирована с увеличением риска развития ИМ или острого коронарного синдрома (ОКС) по сравнению с группами контроля (ОР 1,33 при 95 % ДИ от 1,03 до 1,71;  $p = 0,05$ ), причем эта закономерность сохранялась при исключении из анализа результатов краткосрочных исследований ( $p = 0,03$ ), а также учете пересмотренных данных исследования RELY ( $p = 0,05$ ) [80].

В более позднем мета-анализе J. Douxfils и соавт. [81] (12 РКИ, 40195 пациентов) применение дабигатрана сопровождалось увеличением риска развития ИМ (ОШ 1,34 при 95 % ДИ от 1,08 до 1,65;  $p = 0,007$ ), а в сравнении с варфарином вероятность развития указанного события была еще выше (ОШ 1,41 при 95 % ДИ от 1,11 до 1,80;  $p = 0,005$ ). Несмотря на то что приведенные результаты были получены в основном для дозы дабигатрана 150 мг 2 раза в сутки, нет данных, позволяющих утверждать, что терапия низкой дозой дабигатрана является более безопасной и приводит к уменьшению вероятности развития ИМ [81].

В мета-анализе 9 РКИ ривароксабана, включившем 53827 пациентов, имевших разные показания (ВТЭ, ФП, ОКС) к антикоагулянтной терапии, лечение этим препаратом характеризовалось значительным снижением риска развития ИМ по сравнению с контрольными группами, получавшими терапию варфарином, эноксапарином или плацебо (ОР 0,82 при 95 % ДИ от 0,72 до 0,94;  $p = 0,004$ ). К тому же назначение ривароксабана сопровождалось уменьшением вероятности смерти от сердечно-сосудистых причин (ОР 0,84 при 95 % ДИ от 0,72 до 0,97;  $p = 0,02$ ) [82].

В похожей работе (12 исследований;  $n = 54054$ ), посвященной другому ингибитору X фактора, апиксабан и препараты сравнения (варфарин, эноксапарин, АСК, плацебо) существенно не различались по влиянию на частоту развития ИМ (ОР 0,90 при 95 % ДИ от 0,77

до 1,05;  $p = 0,17$ ) и сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,88 при 95 % ДИ от 0,72 до 1,06;  $p = 0,18$ ) [83].

Общими ограничениями представленных мета-анализов являются включение исследований II фазы и работ, выполненных с участием пациентов с низким риском развития ССО, отсутствие сведений о времени наступления изучаемых исходов и доступа к исходным данным отдельных пациентов, невозможность разграничения между ОКС и ИМ в ряде работ, а также запланированного изучения этих конечных точек и конкретных определений, позволяющих верифицировать их наступление в части исследований.

В других мета-анализах были предприняты попытки сравнения влияния ППОАК на коронарные исходы между собой. Наиболее резонансной и крупной из них стала работа К.-Н. Мак и соавт. ( $n = 138\ 948$ ), опубликованная в 2012 г. и включившая все завершённые на тот момент исследования препаратов ППОАК. Апиксабан характеризовался незначительным уменьшением риска развития ИМ/ОКС (7 исследований; ОР 0,94 при 95 % ДИ от 0,82 до 1,07;  $p = 0,333$ ). Ривароксабан значительно снижал вероятность развития подобных событий (7 исследований; ОР 0,78 при 95 % ДИ от 0,69 до 0,89;  $p < 0,001$ ), а прямые ингибиторы тромбина дабигатран (9 исследований; ОР 1,30 при 95 % ДИ от 1,04 до 1,63;  $p = 0,021$ ) и ранее применявшийся ксимелагатран (6 исследований; ОР 1,65 при 95 % ДИ от 0,56 до 4,87;  $p = 0,368$ ) ассоциировались с повышением риска развития осложнений ИБС [84].

По результатам более позднего мета-анализа (27 РКИ,  $n = 132\ 445$ ), апиксабан достоверно снижал риск развития ОКС (9 исследований; ОР 0,89 при 95 % ДИ от 0,78 до 1,03), ривароксабан значительно уменьшал его (9 исследований; ОР 0,81 при 95 % ДИ от 0,72 до 0,93), а применение дабигатрана сопровождалось увеличением вероятности коронарных осложнений как по сравнению с контрольными

группами (9 исследований; ОР 1,45 при 95 % ДИ от 1,14 до 1,86), так и при непрямом сопоставлении с ингибиторами X фактора (апиксабан: ОР 0,59 при 95 % ДИ от 0,42 до 0,84; ривароксабан: ОР 0,52 при 95 % ДИ от 0,37 до 0,72) в исследованиях, в которых группы контроля получали сходную терапию [85]. Наконец, в сетевом мета-анализе А. Торнуос и соавт. [86], ограниченном включением 12 РКИ по сравнению терапии ППОАК с варфарином в разных группах пациентов ( $n = 100524$ ), наиболее безопасным препаратом в отношении развития ИМ был ривароксабан (уменьшение риска по сравнению с дабигатраном на 44 %; ОР 0,56 при 95 % ДИ от 0,38 до 0,82), хотя другие препараты также имели преимущество перед дабигатраном: снижение риска составило 41 % для апиксабана (ОР 0,59 при 95 % ДИ от 0,40 до 0,88) и 34 % для антагонистов витамина К (ОР 0,66 при 95 % ДИ от 0,49 до 0,87) [86].

Необходимо отметить ограничения представленных мета-анализов, к которым относятся, в первую очередь, различия между популяциями пациентов, дизайнами (в частности, дозы ППОАК) и продолжительностью наблюдения, отсутствие информации о результатах лечения отдельных пациентов, а также несогласованность критериев исходов между включенными исследованиями и отсутствие необходимых данных в части из них. Вместе с тем общая однородность полученных результатов указывает на вероятность благоприятного влияния ривароксабана на прогноз у пациентов с ФП в отношении коронарных осложнений.

### Применение ППОАК в других группах пациентов с ИБС

Определенную роль при выборе ППОАК может играть спектр дополнительных показаний и состояний, при которых конкретный препарат разрешен к применению, в том числе различные клинические формы ИБС. В этом смысле ривароксабан обладает явным преимущественно

ществом перед другими представителями класса. К примеру, именно этот ингибитор X фактора был первым среди ППОАК изучен в составе двухкомпонентной терапии в популяции больных с ФП, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству. Назначение таким пациентам (n = 2124) ривароксабана в дозе 15 мг (10 мг при сниженной функции почек) в комбинации с ингибитором рецепторов P2Y12 по сравнению со стандартной трехкомпонентной терапией (АСК, ингибитор рецепторов P2Y12, варфарин) приводило к снижению риска клинически значимых кровотечений с 26,7 до 16,8% (ОР 0,59 при 95 % ДИ от 0,47 до 0,46; p < 0,001) в отсутствие различий по частоте развития ишемических осложнений (смерть от сердечно-сосудистых причин, ИМ, инсульт; 6,5 % против 6 % соответственно; ОР 1,08 при 95 % ДИ от 0,69 до 1,68; p = 0,75) на протяжении 12 мес [87].

Ривароксабан – единственный из ППОАК, изучение которого в контексте ОКС вне зависимости от наличия ФП завершилось успешно. В двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ ATLAS ACS 2-TIMI 51 при назначении пациентам (n = 15526) ривароксабана по 2,5 мг 2 раза в сутки или по 5 мг 2 раза в сутки в дополнение к стандартной терапии отмечалось снижение частоты развития ишемических осложнений (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) с 10,7 до 8,9 % в течение 13 мес (ОР 0,84 при 95 % ДИ от 0,74 до 0,96; p = 0,008) [88]. Лучшие показатели эффективности (снижение общей смертности с 4,5 до 2,9 % по сравнению с таковой в группе плацебо; p = 0,02) и безопасности (снижение частоты фатальных кровотечений с 0,4 до 0,1 %; p = 0,04) продемонстрировала меньшая доза ривароксабана (2,5 мг 2 раза в сутки), которая согласно действующим международным рекомендациям может быть назначена пациентам с синусовым ритмом и недавно перенесенным ОКС (класс доказательств Ib, уровень B) при условии низкого риска геморагических осложнений [89].

Наконец, при добавлении ривароксабана в этой же дозе к АСК (100 мг/сут) в рамках крупного двойного слепого РКИ COMPASS у пациентов с верифицированным диагнозом стабильной ИБС без ФП (n = 24824) отмечалось снижение суммарной частоты развития ИМ, инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин по сравнению с таковой в группе плацебо (4 % против 6 % соответственно; ОР 0,74 при 95 % ДИ от 0,65 до 0,86; p < 0,001), а также общей смертности (3 % против 4 % соответственно; ОР 0,77 при 95 % ДИ от 0,65 до 0,90; p = 0,0012) при менее выраженном увеличении числа крупных кровотечений (3 % против 2 % соответственно; ОР 1,66 при 95 % ДИ от 1,37 до 2,03; p < 0,001) [90].

Попытки применения других доступных в Российской Федерации ППОАК при ОКС у пациентов с синусовым ритмом не привели к улучшению исходов. В двойном слепом исследовании II фазы REDEEM у пациентов (n = 1861), недавно перенесших ОКС и получавших различные дозы дабигатрана (от 50 до 150 мг 2 раза в сутки), отменено дозозависимое увеличение вероятности крупных и клинически значимых некрупных кровотечений с повышением риска в 3,92 раза для дозы 110 мг 2 раза в сутки (95 % ДИ от 1,72 до 8,95) и в 4,27 раза для дозы 150 мг/сут (95 % ДИ от 1,86 до 9,81) по сравнению с плацебо [91]. Назначение апиксабана в дозе 5 мг 2 раза в сутки этой группе пациентов (n = 7392) в более крупном двойном слепом РКИ было ассоциировано с увеличением частоты крупных кровотечений с 0,5 до 1,3 % по сравнению с плацебо (ОР 2,59 при 95 % ДИ от 1,50 до 4,46; p = 0,001), включая фатальные и внутричерепные кровоизлияния, и не сопровождалось снижением вероятности развития ишемических осложнений (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт; 7,5 % против 7,9 % соответственно; ОР 0,95 при 95 % ДИ от 0,80 до 1,11; p = 0,51), что послужило причиной досрочного прекращения исследования [92].

## Обсуждение

Представленные данные свидетельствуют о наличии неоднородности влияния различных ППОАК на коронарные исходы, несмотря на принадлежность этих препаратов к одной группе. Относительные преимущества ривароксабана по сравнению с другими представителями класса были показаны и в наблюдательных исследованиях. Так, согласно результатам недавнего анализа Датских регистров, среди 31 739 пациентов с ФП риск развития ИМ в течение 1 года был ниже у больных, получавших ППОАК, по сравнению с варфарином (1,6 % при 95 % ДИ от 1,3 до 1,8 %) и составил 1,2 % для принимавших апиксабан (95 % ДИ от 0,9 до 1,4 %) и дабигатран (95 % ДИ от 1,0 до 1,5 %), а наименьшая вероятность развития коронарного осложнения отмечалась на фоне приема ривароксабана (1,1 % при 95 % ДИ от 0,8 до 1,3 %) [93].

## Заключение

Таким образом, между фибрилляцией предсердий и различными формами ишемической болезни сердца существует прочная эпидемиологическая взаимосвязь, обусловленная взаимодействием этих заболеваний, а также общими факторами риска. Коронарные осложнения являются одной из главных причин летальных исходов у пациентов с мерцательной аритмией. Дополнительная терапия антиагрегантами в отсутствие анамнеза острого коронарного синдрома или стентирования коронарных артерий не приводит к снижению риска развития ишемических осложнений у больных, получающих эффективное лечение с применением пероральных антикоагулянтов. Данные рандомизированных клинических исследований и мета-анализов, позволяющих провести не прямое сравнение отдельных препаратов, могут склонить чашу весов в пользу ривароксабана при выборе прямого перорального антикоагулянта у пациентов с фибрилляцией предсердий, имеющих высокую вероятность развития инфаркта миокарда.

## Список литературы:

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
2. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, Albaladejo P, Antz M, Desteghe L et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide ISSN 0022-9040. *Кардиология*. 2020;60(01). DOI: 10.18087/cardio.2020.1.n828 on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2018;39(16):1330–93. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136
3. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019;140(2):e125–51. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(12):1139–51. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561
5. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W et al. Rivaroxaban versus warfarin in non valvular atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(10):883–91. DOI: 10.1056/NEJMoa1009638
6. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(11):981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039
7. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369(22):2093–104. DOI: 10.1056/NEJMoa1310907
8. Gómez-Outes A, Lagunar-Ruiz J, Terleira-Fernández A-I, Calvo-Rojas G, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Causes of Death in Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68(23):2508–21. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.09.944
9. Börschel CS, Schnabel RB. The imminent epidemic of atrial fibrillation and its concomitant diseases – Myocardial infarction and heart failure – A cause for concern. *International Journal of Cardiology*. 2019;287: 162–73. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.11.123
10. Montalescot G, Sechtem W, 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. *European Heart Journal*. 2013;34(38):2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz296
11. Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The Clinical Profile and Pathophysiology of Atrial Fibrillation: Relationships Among Clinical Features, Epidemiology, and Mechanisms. *Circulation Research*. 2014;114(9):1453–68. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303211
12. Lip GYH, Laroche C, Dan G-A, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen LH et al. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. *EP Europace*. 2014;16(3):308–19. DOI: 10.1093/europace/eut373
13. Kralez S, Schneider K, Lang S, Süsselbeck T, Borggrefe M. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography. *PloS One*. 2011;6(9): e24964. DOI: 10.1371/journal.pone.0024964
14. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H, De Caterina R, Le Heuzey J-Y, Schilling RJ et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events – European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *EP Europace*. 2014;16(1):6–14. DOI: 10.1093/europace/eut263
15. Michniewicz E, Młodawska E, Lopatowska P, Tomaszuk-Kazberuk A, Malyszko J. Patients with atrial fibrillation and coronary artery disease – Double trouble. *Advances in Medical Sciences*. 2017;63(1):30–5. DOI: 10.1016/j.advms.2017.06.00
16. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130(23):e199–267. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000041
17. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D’Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271(11):840–4. PMID: 8114238
18. Soliman EZ, Safford MM, Muntner P, Khodneva Y, Dawood FZ, Zakai NA et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA internal medicine*. 2014;174(1):107–14. DOI: 10.1001/ja-mainternmed.2013.11912
19. He W, Chu Y. Atrial fibrillation as a prognostic indicator of myocardial infarction and cardiovascular death: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2017;7(1):3360. DOI: 10.1038/s41598-017-03653-5
20. Emdin CA, Wong CX, Hsiao AJ, Altman DG, Peters SA, Woodward M et al. Atrial fibrillation as risk factor for cardiovascular disease and death in women compared with men: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *BMJ*. 2016;532:h7013. DOI: 10.1136/bmj.h7013
21. Soliman EZ, Lopez F, O’Neal WT, Chen LY, Bengtson L, Zhang Z-M et al. Atrial Fibrillation and Risk of ST-Segment-Elevation Versus Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2015;131(21):1843–50. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014145
22. Chao T-F, Huang Y-C, Liu C-J, Chen S-J, Wang K-L, Lin Y-J et al. Acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation with a CHA2DS2-VASc score of 0 or 1: A nationwide cohort study. *Heart Rhythm*. 2014;11(11):1941–7. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.08.003
23. Reinier K, Marijon E, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Narayanan K, Chugh H et al. The Association Between Atrial Fibrillation and Sudden Cardiac Death. *JACC: Heart Failure*. 2014;2(3):221–7. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.12.006
24. Bayturan O, Puri R, Tuzcu EM, Shao M, Wolski K, Schoenhagen P et al. Atrial fibrillation, progression of coronary atherosclerosis and myocardial infarction. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2017;24(4):373–81. DOI: 10.1177/2047487316679265
25. Crenshaw BS, Ward SR, Granger CB, Stebbins AL, Topol EJ, Califf RM. Atrial Fibrillation in the Setting of Acute Myocardial Infarction: The GUSTO-I Experience. This study was funded by grants from Genentech, South San Francisco, California;

- Bayer Corporation, New York, New York; CIBA-Corning, Medfield, Massachusetts; ICI Pharmaceuticals, Wilmington, Delaware; and Sanofi Pharmaceuticals, Paris, France. *Journal of the American College of Cardiology*. 1997;30(2):406–13. DOI: 10.1016/S0735-1097(97)00194-0
26. Jons C, Jacobsen UG, Joergensen RM, Olsen NT, Dixen U, Johannessen A et al. The incidence and prognostic significance of new-onset atrial fibrillation in patients with acute myocardial infarction and left ventricular systolic dysfunction: A CARISMA substudy. *Heart Rhythm*. 2011;8(3):342–8. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.09.090
  27. Jabre P, Roger VL, Murad MH, Chamberlain AM, Prokop L, Ad-net F et al. Mortality Associated With Atrial Fibrillation in Patients With Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. 2011;123(15):1587–93. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.986661
  28. Kundu A, O'Day K, Shaikh AY, Lessard DM, Saczynski JS, Yarzeb-ski J et al. Relation of Atrial Fibrillation in Acute Myocardial Infarction to In-Hospital Complications and Early Hospital Readmission. *The American Journal of Cardiology*. 2016;117(8):1213–8. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.01.012
  29. Chaikriangkrai K, Valderrabano M, Bala SK, Alchalabi S, Graviss EA, Nabi F et al. Prevalence and Implications of Subclinical Coronary Artery Disease in Patients With Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 2015;116(8):1219–23. DOI: 10.1016/j.amj-card.2015.07.041
  30. O'Neal WT, Efrid JT, Qureshi WT, Yeboah J, Alonso A, Heckbert SR et al. Coronary Artery Calcium Progression and Atrial Fibrillation: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2015;8(12):e003786. DOI: 10.1161/CIRCIMAG-ING.115.003786
  31. Lokshyn S, Mewis C, Kuhlkamp V. Atrial fibrillation in coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*. 2000;72(2):133–6. PMID: 10646954
  32. Motloch LJ, Reda S, Larbig R, Wolff A, Motloch KA, Wernly B et al. Characteristics of coronary artery disease among patients with atrial fibrillation compared to patients with sinus rhythm. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2017;58(3):204–12. DOI: 10.1016/j.hjc.2017.03.001
  33. Guo Y, Lip GYH, Apostolakis S. Inflammation in atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(22):2263–70. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.063
  34. da Silva RMFL. Influence of Inflammation and Atherosclerosis in Atrial Fibrillation. *Current Atherosclerosis Reports*. 2017;19(1):2. DOI: 10.1007/s11883-017-0639-0
  35. Hu Y-F, Chen Y-J, Lin Y-J, Chen S-A. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nature Reviews Cardiology*. 2015;12(4):230–43. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.2
  36. Hijazi Z, Aulin J, Andersson U, Alexander JH, Gersh B, Granger CB et al. Biomarkers of inflammation and risk of cardiovascular events in anti-coagulated patients with atrial fibrillation. *Heart*. 2016;102(7):508–17. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308887
  37. Lim HS, Willoughby SR, Schultz C, Gan C, Alasady M, Lau DH et al. Effect of atrial fibrillation on atrial thrombogenesis in humans: impact of rate and rhythm. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(8):852–60. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.11.046
  38. Shibata T, Kawakami S, Noguchi T, Tanaka T, Asaumi Y, Kanaya T et al. Prevalence, Clinical Features, and Prognosis of Acute Myocardial Infarction Attributable to Coronary Artery Embolism. *Circulation*. 2015;132(4):241–50. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.015134
  39. Luo C, Wang L, Feng C, Zhang W, Huang Z, Hao Y et al. Predictive value of coronary blood flow for future cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology*. 2014;177(2):545–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.08.102
  40. Wong CX, Lim HS, Schultz CD, Sanders P, Worthley MI, Willoughby SR. Assessment of endothelial function in atrial fibrillation: utility of peripheral arterial tonometry: Endothelial function in atrial fibrillation. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2012;39(2):141–4. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2011.05647.x
  41. Goette A, Bukowska A, Dobrev D, Pfeifferberger J, Morawietz H, Strug-ala D et al. Acute atrial tachyarrhythmia induces angiotensin II type 1 receptor-mediated oxidative stress and microvascular flow abnormalities in the ventricles. *European Heart Journal*. 2009;30(11):1411–20. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp046
  42. Sandoval Y, Smith SW, Thordsen SE, Apple FS. Supply/demand type 2 myocardial infarction: should we be paying more attention? *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(20):2079–87. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.541
  43. Heeringa J, van der Kuip DAM, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BHCh et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *European Heart Journal*. 2006;27(8):949–53. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi825
  44. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP et al. Heart Disease and Stroke Statistics–2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56–528. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000065
  45. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet (London, England)*. 2015;386(9989):154–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61774-8
  46. Dun W, Boyden PA. Aged atria: electrical remodeling conducive to atrial fibrillation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2009;25(1):9–18. DOI: 10.1007/s10840-008-9358-3
  47. Kodani E, Atarashi H, Inoue H, Okumura K, Yamashita T, Otsuka T et al. Impact of blood pressure control on thromboembolism and major hemorrhage in patients with non valvular atrial fibrillation: a sub-analysis of the J-RHYTHM Registry. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5(9):e004075. DOI: 10.1161/JAHA.116.004075
  48. Yusuf S, Hawken S, Öunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*. 2004;364(9438):937–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9

49. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blanken-berg S, Njølstad I et al. Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts: Results From the Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation*. 2017;136(17):1588–97. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028981
50. Vemulapalli S, Inohara T, Kim S, Thomas L, Piccini JP, Patel MR et al. Blood Pressure Control and Cardiovascular Outcomes in Patients with Atrial Fibrillation (From the ORBIT-AF Registry). *The American Journal of Cardiology*. 2019;123(10):1628–36. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.02.010
51. Toh N, Kanzaki H, Nakatani S, Ohara T, Kim J, Kusano KF et al. Left Atrial Volume Combined with Atrial Pump Function Identifies Hypertensive Patients with a History of Paroxysmal Atrial Fibrillation. *Hypertension*. 2010;55(5):1150–6. DOI: 10.1161/HYPERTENSIO-NAHA.109.137760
52. Savelieva I, Kakouros N, Kourliouros A, Camm AJ. Upstream therapies for management of atrial fibrillation: review of clinical evidence and implications for European Society of Cardiology guidelines. Part I: primary prevention. *Europace*. 2011;13(3):308–28. DOI: 10.1093/eurpace/eur002
53. Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Trends in Obesity Among Adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA*. 2016;315(21):2284–91. DOI: 10.1001/jama.2016.6458
54. Huxley RR, Misialek JR, Agarwal SK, Loehr LR, Soliman EZ, Chen LY et al. Physical Activity, Obesity, Weight Change, and Risk of Atrial Fibrillation: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2014;7(4):620–5. DOI: 10.1161/CIRCEP.113.001244
55. Wong CX, Sullivan T, Sun MT, Mahajan R, Pathak RK, Middel-dorp M et al. Obesity and the Risk of Incident, Post-Operative, and Post-Ablation Atrial Fibrillation. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 2015;1(3):139–52. DOI: 10.1016/j.jacep.2015.04.004
56. Tedrow UB, Conen D, Ridker PM, Cook NR, Koplan BA, Manson JE et al. The Long- and Short-Term Impact of Elevated Body Mass Index on the Risk of New Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(21):2319–27. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.02.02
57. Abed HS, Samuel CS, Lau DH, Kelly DJ, Royce SG, Alasady M et al. Obesity results in progressive atrial structural and electrical remodeling: Implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013;10(1):90–100. DOI: 10.1016/j.hrthm.2012.08.043
58. Alpert MA, Omran J, Bostick BP. Effects of Obesity on Cardiovascular Hemodynamics, Cardiac Morphology, and Ventricular Function. *Current Obesity Reports*. 2016;5(4):424–34. DOI: 10.1007/s13679-016-0235-6
59. Wong CX, Abed HS, Molaee P, Nelson AJ, Brooks AG, Sharma G et al. Pericardial Fat Is Associated with Atrial Fibrillation Severity and Ablation Outcome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(17):1745–51. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.11.045
60. Munger TM, Dong Y-X, Masaki M, Oh JK, Mankad SV, Borlaug BA et al. Electrophysiological and Hemodynamic Characteristics Associated with Obesity in Patients with Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(9):851–60. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.03.042
61. Huxley RR, Alonso A, Lopez FL, Filion KB, Agarwal SK, Loehr LR et al. Type 2 diabetes, glucose homeostasis and incident atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Heart*. 2012;98(2):133–8. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-300503
62. Neilan TG, Farhad H, Dodson JA, Shah RV, Abbasi SA, Bakker JP et al. Effect of Sleep Apnea and Continuous Positive Airway Pressure on Cardiac Structure and Recurrence of Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*. 2013;2(6):e000421. DOI: 10.1161/JAHA.113.000421
63. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF et al. Prospective Study of Obstructive Sleep Apnea and Incident Coronary Heart Disease and Heart Failure: The Sleep Heart Health Study. *Circulation*. 2010;122(4):352–60. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901801
64. Zhu W, Yuan P, Shen Y, Wan R, Hong K. Association of smoking with the risk of incident atrial fibrillation: A meta-analysis of prospective studies. *International Journal of Cardiology*. 2016; 218:259–66. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.05.013
65. Mourtzinis G, Kahan T, Bengtsson Boström K, Schiöler L, Cedstrand Wal-lin L, Hjerpe P et al. Relation Between Lipid Profile and New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Systemic Hypertension (From the Swedish Primary Care Cardiovascular Database [SPCCD]). *The American Journal of Cardiology*. 2018;122(1):102–7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2018.03.024
66. van Diepen S, Hellkamp AS, Patel MR, Becker RC, Breithardt G, Hacke W et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with heart failure and non valvular atrial fibrillation: insights from ROCK-ET AF. *Circulation: Heart Failure*. 2013;6(4):740–7. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000212
67. Bansilal S, Bloomgarden Z, Halperin JL, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, Patel MR et al. Efficacy and safety of rivaroxaban in patients with diabetes and non valvular atrial fibrillation: The Rivaroxaban Once-daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF Trial). *American Heart Journal*. 2015;170(4):675–682. e8. DOI: 10.1016/j.ahj.2015.07.006
68. Pastori D, Farcomeni A, Poli D, Antonucci E, Angelico F, Del Ben M et al. Cardiovascular risk stratification in patients with non-valvular atrial fibrillation: the 2MACE score. *Internal and Emergency Medicine*. 2016;11(2):199–204. DOI: 10.1007/s11739-015-1326
69. Rivera-Caravaca JM, Marín F, Esteve-Pastor MA, Raña-Míguez P, Anguita M, Muñoz J et al. Usefulness of the 2MACE Score to Predicts Adverse Cardiovascular Events in Patients With Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. 2017;120(12):2176–81. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.09.003
70. Andrade JG, Deyell MW, Wong GC, Macle L. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation and Coronary Disease Demystified. *Canadian Journal of Cardiology*. 2018;34(11):1426–36. DOI: 10.1016/j.cjca.2018.08.028
71. Fischer Q, Georges JL, Le Feuvre C, Sharma A, Hammoudi N, Berman E et al. Optimal long-term antithrombotic treatment of patients

with stable coronary artery disease and atrial fibrillation: “OLTAT registry”. *International Journal of Cardiology*. 2018;264:64–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.03.018

72. Lamberts M, Gislason GH, Lip GYH, Lassen JF, Olesen JB, Mik-kelsen AP et al. Antiplatelet Therapy for Stable Coronary Artery Disease in Atrial Fibrillation Patients Taking an Oral Anticoagulant: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2014;129(15):1577–85. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004834
73. Lemesle G, Ducrocq G, Elbez Y, Van Belle E, Goto S, Cannon CP et al. Vitamin K antagonists with or without long-term antiplatelet therapy in outpatients with stable coronary artery disease and atrial fibrillation: Association with ischemic and bleeding events: VKA and APT in patients with stable CAD and AF. *Clinical Cardiology*. 2017;40(10):932–9. DOI: 10.1002/clc.22750
74. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European Heart Journal*. 2019;ehz425. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
75. Yasuda S, Kaikita K, Akao M, Ako J, Matoba T, Nakamura M et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(12):1103–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1904143
76. Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2007;3:CD006186. DOI: 10.1002/14651858.CD006186.pub2
77. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. *Circulation*. 2012;125(5):669–76. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055970
78. Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM, Hohnloser SH, Alexander JH, Lewis BS et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: Insights from the ARISTOTLE trial. *International Journal of Cardiology*. 2013;170(2):215–20. DOI: 10.1016/j.ij-card.2013.10.062
79. Mahaffey KW, Stevens SR, White HD, Nessel CC, Goodman SG, Piccini JP et al. Ischaemic cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation treated with vitamin K antagonism or factor Xa inhibition: results from the ROCKET AF trial. *European Heart Journal*. 2014;35(4):233–41. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz428
80. Uchino K, Hernandez AV. Dabigatran association with higher risk of acute coronary events: meta-analysis of no inferiority randomized controlled trials. *Archives of Internal Medicine*. 2012;172(5):397–402. DOI: 10.1001/archinternmed.2011.1666
81. Douxfils J, Buckinx F, Mullier F, Minet V, Rabenda V, Reginster J et al. Dabigatran Etxilate and Risk of Myocardial Infarction, Other Cardio-vascular Events, Major Bleeding, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of the American Heart Association*. 2014;3(3):e000515. DOI: 10.1161/JAHA.113.000515
82. Chatterjee S, Sharma A, Uchino K, Biondi-Zoccai G, Lichstein E, Mukherjee D. Rivaroxaban and risk of myocardial infarction: insights from a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *Coronary Artery Disease*. 2013;24(8):628–35. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000031
83. Tornyoos A, Vorobcsuk A, Kupó P, Aradi D, Kehl D, Komócsi A. Apixaban and risk of myocardial infarction: meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2015;40(1):1–11. DOI: 10.1007/s11239-014-1096-z
84. Mak K-H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*. 2012;2(5):e001592. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001592
85. Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, Kwok CS. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison: Coronary risks with new oral anticoagulants. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;78(4):707–17. DOI: 10.1111/bcp.12376
86. Tornyoos A, Kehl D, D’Ascenzo F, Komócsi A. Risk of Myocardial Infarction in Patients with Long-Term Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Treatment. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2016;58(5):483–94. DOI: 10.1016/j.pcad.2015.12.001
87. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wild-goose P et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *The New England Journal of Medicine*. 2016;375(25):2423–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1611594
88. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand J-P, Bhatt DL, Bode C et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2012;366(1):9–19. DOI: 10.1056/NEJMoa1112277
89. Rofi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(3):267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320
90. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(14):1319–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1709118
91. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, Khder Y, Roberts J, Siegbahn A et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *European Heart Journal*. 2011;32(22):2781–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz113
92. Alexander JH, Lopes RD, James S, Kilaru R, He Y, Mohan P et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365(8):699–708. DOI: 10.1056/NEJMoa1105819
93. Lee CJ-Y, Gerds TA, Carlson N, Bonde AN, Gislason GH, Lamberts M et al. Risk of Myocardial Infarction in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(1):17–26. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.036

Статья публикуется при поддержке Компании Байер.

Впервые опубликовано в журнале «Кардиология», ISSN 0022-9040. 2020;60(01). DOI: 10.18087/cardio.2020.1.n828 2020;60(01)

# Первичная профилактика кардиоваскулярных заболеваний при сахарном диабете: стратегия–2020



В.И. Новиков, К.Ю. Новиков  
Смоленский государственный медицинский университет

Сердечно-сосудистые заболевания – основная причина смертности больных сахарным диабетом. Антиагрегантная терапия является важнейшим компонентом терапии и профилактики кардиоваскулярной патологии, а основным препаратом – ацетилсалициловая кислота. В представленном обзоре изложены современные подходы к первичной профилактике сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом. До настоящего момента мировыми медицинскими сообществами не было выработано единой стратегии по данному вопросу. Используемые в руководствах подходы носили гетерогенный характер и не охватывали многие, часто сопутствующие основному заболеванию факторы риска. Для популяции больных СД оценка кардиоваскулярного риска для последующей стратификации часто затруднена ввиду многообразия проявлений заболевания и его осложнений, а также специфичности факторов, являющихся независимыми предикторами атеросклеротического поражения сосудов. Только анализ сердечно-сосудистого риска у конкретного пациента может позволить выбрать оптимальный способ профилактики. Таким образом, важнейшей задачей является внедрение в клиническую практику принятых стратификационных критериев степени риска развития поражения сердца и сосудов у больных СД, что позволит увеличить превентивность терапии и персонализировать терапевтические подходы.

Принятая унифицированная система анализа риска кардиоваскулярных заболеваний у больных СД реализована на сегодняшний день в Европейских клинических рекомендациях 2019 г.

Принятый в 2019 г. консенсус Европейского общества кардиологов (ESC) в коллаборации с Европейской ассоциацией изучения диабета (EASD) по применению АСК базируется на мета-анализах с высокой степенью доказательности. В нем содержатся рекомендации по использованию низких доз препарата у больных СД при «высоком» и «очень высоком» сосудистом риске и при отсутствии явных противопоказаний.

Это сделало доступным для клиницистов использование малых доз АСК (в комбинации с ингибиторами протонной помпы) как одного из важнейших методов первичной профилактики. Такие современные подходы, безусловно, позволят улучшить статистику сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в популяции больных СД.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, ацетилсалициловая кислота, первичная профилактика, кардиопротекция.

**Для цитирования:** Новиков В.И., Новиков К.Ю. Первичная профилактика кардиоваскулярных заболеваний при сахарном диабете: стратегия-2020. Медицинский Совет. 2020;(4):42-49. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-4-42-49>

## Primary prevention of cardiovascular diseases in diabetes mellitus: 2020 strategy

Vladimir I. Novikov\*, e-mail: [endo@smolgnu.ru](mailto:endo@smolgnu.ru); Kirill Yu. Novikov, e-mail: [k\\_nov@mail.ru](mailto:k_nov@mail.ru)

Smolensk State Medical University; 28, Krupskoy St., Smolensk, 214019, Russia Cardiovascular disease (CVD) is a major cause of death among patients with diabetes. Antiplatelet therapy is an important part of the treatment and prevention of CVD and acetylsalicylic acid (ASA) is the main medication. This review describes modern approaches to the primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes. Until now, no concerted strategy on this issue has been developed by the global medical communities. The approaches used in the guidelines were heterogeneous and did not cover most of the risk factors, which were often associated with the underlying disease. The risk assessment for CVD with a view to developing risk factor stratification is often difficult due to the variety of manifestations and complications of the disease, as well as the specificity of factors used as independent predictors of atherosclerotic vascular disease for the diabetes population. Only cardiovascular risk analysis in an individual patient can make it possible to choose the best method for prevention. Therefore, the most important

В.И. Новиков\*, e-mail: [endo@smolgnu.ru](mailto:endo@smolgnu.ru); К.Ю. Новиков, e-mail: [k\\_nov@mail.ru](mailto:k_nov@mail.ru)

Смоленский государственный медицинский университет; 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, д. 28

objective is to introduce the adopted CVD risk stratification criteria for patients with diabetes into clinical practice, which will enhance the preventive treatment and personalize the therapeutic approaches.

The adopted standardized cardiovascular risk analysis system for patients with diabetes, for now, has been implemented in the 2019 European clinical guidelines.

The consensus regarding use of ASA adopted by the European Society of Cardiology (ESC) in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) in 2019 has been based on meta-analyses with a high degree of evidence. They advise to use low-dose ASA in patients with diabetes, if they are at «high» and «very high» risk of CVD and have no obvious contraindications. It allowed clinicians to use low-dose ASA (in combination with proton pump inhibitors) as one of the most important methods for primary prevention. Such modern approaches will surely improve the cardiovascular morbidity and mortality rates in the diabetes population.

**Keywords:** *diabetes mellitus, cardiovascular diseases, acetylsalicylic acid, primary prevention, cardioprotection.*

### Введение

Сахарный диабет (СД) является одной из важнейших проблем здравоохранения. Его распространенность во всем мире продолжает расти, увеличившись до 10% населения в таких бурно развивающихся странах, как Китай и Индия. Не остаются в стороне и страны Старого Света, где в 2017 г. число взрослых европейцев с СД достигло 60 млн человек, половину из которых составляют люди с недиагностированным диабетом. По расчетам ученых, к 2045 г. >600 млн человек в мире будут иметь явный СД без учета сопоставимого роста случаев нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) и нарушенной гликемии натощак (НГН) [1]. Эти прогнозы обуславливают высочайшую значимость для систем здравоохранения всех стран проблемы лечения и профилактики не только самих нарушений углеводного обмена, но и наиболее распространенных среди населения в целом и группы СД в частности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

### Кардиоваскулярная патология при сахарном диабете

В общей популяции оптимизация анализа факторов риска и

подхода к терапии сердечно-сосудистой патологии в развитых странах с 1990-х гг. обуславливает постепенное снижение заболеваемости и смертности при ИБС, включая острый коронарный синдром (ОКС) [2]. В последнее время используемые в лечении больных СД современные фармакотехнологии и общепринятые стандарты позволили улучшить гликемический контроль и ситуацию с сердечно-сосудистой патологией и смертностью как при 1-м, так и 2-м типе СД [3, 4]. Несмотря на это, заболеваемость, потребность в госпитализации и число фатальных исходов, связанных с ССЗ, у больных СД 1-го и 2-го типов превышает примерно в 2 раза соответствующие показатели нормогликемической популяции [5]. Структура смертности больных в России, по данным регистра СД на 2018 г., также не внушает оптимизма. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) явилась лидирующей причиной летального исхода для СД 1-го и 2-го типов в 15,6 и 26,5% соответственно; цереброваскулярные катастрофы – 7,9 и 12,3% соответственно; острые ССЗ – 11,4 и 10,6%, а инфаркт миокарда (ИМ) – 4,0 и 4,6% соответственно [6]. Эта статистика

обусловлена данными, полученными при анализе относительных рисков развития сосудистых событий у больных СД по сравнению с нормогликемическим контролем. По результатам мета-анализа 102 проспективных исследований с общим числом участников 530 083 стало ясно, что гипергликемия увеличивает риски наступления СС-событий (ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт и сосудистые смерти) независимо от других факторов (табл. 1) [7].

Более того, имеющиеся на настоящий момент данные позволяют говорить о поражении ССС еще на преддиабетическом этапе, когда уровни глюкозы крови не достигают диабетических значений (нарушенная гликемия натощак и нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ)). Так, субдиабетическое нарушение углеводного обмена является признанным фактором риска развития макроваскулярных катастроф – миокардиального инфаркта, инсульта и острой сердечной смерти [8, 9]. Концентрация высокочувствительного кардиального тропонина, являющегося признанным маркером острого коронарного синдрома [10], также была достоверно повышена при НТГ и СД и состав-

Таблица 1. Отношение рисков ССЗ у больных сахарным диабетом по сравнению с контролем (корректированные данные с учетом возраста, факта курения, индекса массы тела и систолического артериального давления) [7]

	п случаев	ОР (95% ДИ)
ИБС*	26 505	2,00 (1,83–2,19)
Сердечная смерть	11 556	2,31 (2,05–2,60)
Нефатальный ИМ	14 741	1,82 (1,64–2,03)
Ишемический инсульт	3 799	2,27 (1,95–2,65)
Геморрагический инсульт	1 183 4	1,56 (1,19–2,05)
Неклассифицированный инсульт	973	1,84 (1,59–2,13)
Другая сосудистая смерть	3 826	1,73 (1,51–1,98)

вила 6,4 и 10,8% соответственно по сравнению с 3,7% эугликемических испытуемых [11]. За 10-летний срок исследователи проанализировали взаимосвязь уровня тропонина с исходами ССЗ у пациентов с СД. В 3 исследуемых группах с различными градациями кардиального тропонина в плазме – негативного (<3 нг/л), умеренного (3–14 нг/л) и повышенного (> 14 нг/л) – смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составила 4, 18, и 39% соответственно [12]. У лиц с СД 1-го типа повышенный уровень тропонина являлся независимым предиктором развития почечной недостаточности и сердечно-сосудистых событий, что подтверждает прогностическую значимость показателя при различных нарушениях углеводного обмена – от дисгликемии до явного СД [13].

В настоящий момент не вызывает сомнения взаимосвязь вероятности наступления сердечно-сосудистых событий с гликемическим статусом пациента. Как показали исследователи (GAMI), две трети пациентов с инфарктом миокарда без диагноза СД имели повышенный уровень глюкозы, соответствующий критериям СД или субдиабетической гипергликемии [9]. Безусловно, интерпретация гликемии как СД или НТГ/НГН в случае ОКС не является корректной, а только дает информацию о необходимости проведения ОГТТ для верификации тяжести возможного нарушения углеводного обмена. Как показано в работах, ОГТТ как метод является более информа-

тивным для больных ИБС с неустановленными нарушениями обмена глюкозы по сравнению с глюкозой натощак и HbA1c [14]. Подобные результаты были получены у пациентов, поступивших на коронарную ангиографию. Однако необходимо помнить, что при острых коронарных синдромах (ОКС) ОГТТ не следует проводить раньше чем через 4–5 дней для исключения ложноположительных результатов [15]. Это явилось основанием для рекомендации ESS по назначению ОГТТ больным с ССЗ для ранней диагностики дисгликемических нарушений и самого СД.

Опубликованные на сегодняшний момент данные позволяют проанализировать уровни риска развития ИБС в зависимости не только от наличия СД, но и базовых значений гликемии (табл. 2). Результаты отражают данные 279 290 испытуемых и 14 814 случаев ССЗ [7].

Как следует из приведенных данных, улучшение контроля гликемии у больных с СД способно улучшить кардиоваскулярный прогноз при СД. В дополнение к модификации образа жизни (физическая активность и здоровое питание) гиполипидемическая терапия (статины) и антиагреганты (ацетилсалициловая кислота (АСК) в низких дозах) являются обязательной частью терапевтической стратегии, направленной на важнейшие звенья патогенеза атеросклеротического процесса и его тромботических осложнений. Терапия АСК вызывает, безуслов-

но, наибольший интерес медицинского сообщества. Это связано с тем, что за последние годы в связи с накоплением большого массива информации по применению АСК при СД были пересмотрены ведущие клинические рекомендации.

### Антиагреганты при сахарном диабете

Патогенетическим обоснованием для антиагрегантной терапии больных СД с/без установленного ССЗ явились известные уже много лет факты о существующих изменениях тромбоцитов и гемостаза при СД. Прежде всего, эти нарушения выражаются в стабильной активации тромбоцитов у субъектов еще с НТГ или НГН, а также с СД2 нового типа в отсутствие ССЗ [16, 17]. Кроме того, при СД 1-го и 2-го типов изменения тромбоцитов были описаны независимо от наличия ССЗ [18]. Сообщалось об увеличении периферической массы тромбоцитов [19], изменении взаимосвязи между количеством и объемом тромбоцитов и увеличении доли вновь молодых гиперактивных тромбоцитов в периферической крови [16, 20]. Существуют убедительные данные о постоянной активации тромбоцитов при СД. Биосинтез тромбоксана А2 (ТКА2) повышается при СД 1-го и 2-го типов по сравнению с сопоставимыми контролем без СД [17]. Биосинтез ТКА2 из арахидоновой кислоты катализируется активностью циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) после активации тромбоцитов и, в свою очередь, способствует

Таблица 2. Отношение рисков ССЗ в зависимости от значений тощачковой гликемии по сравнению с контролем (корректированные данные с учетом возраста, факта курения, индекса массы тела и систолического артериального давления) [7]

	Уровень глюкозы	n наблюдений (%)	n случаев ИБС	ОР (95% ДИ)
Установленный СД	≥7 ммоль/л	13 122 (4,7%)	1 186	2,36 (2,02–2,76)
СД не установлен	<7 ммоль/л	5 807 (2,1%)	380	1,61 (1,42–1,82)
	≥7 ммоль/л	7 240 (2,6%)	452	1,78 (1,56–2,03)
	от 6,1 и <7 ммоль/л	19 607 (7,0%)	1 011	1,17 (1,08–1,26)
	от 5,6 и <6,1 ммоль/л	32 008 (11,5%)	1 631	1,11 (1,04–1,18)
	от 3,9 и <5,6 ммоль/л	185 590 (66,5%)	9 508	1,00 (0,95–1,06)
	<3,9 ммоль/л	15 916 (5,7%)	646	1,07 (0,97–1,18)

стабильной агрегации и вазоконстрикции [21]. Кроме того, при СД наблюдается снижение синтеза и чувствительности тромбоцитов к эндогенным вазопротективным субстанциям, таким как простагландин и оксид азота, установленным при инсулинорезистентности, по сравнению с контролем [22]. На поверхности активированных тромбоцитов происходит генерация тромбина. Он активирует гемостаз, являясь сильным агонистом тромбоцитов, а также триггером фибрина и формации тромба [23]. Тромбоциты, выделенные от пациентов с СД2, имеют повышенный потенциал генерации тромбина по сравнению с контролем без СД [23]. Кроме того, более плотные фибриновые сгустки и снижение фибринолиза было описано у пациентов с СД 2-го типа, возможно, за счет повышения уровня ингибитора активатора плазминогена-1 и других факторов [22]. В целом эти результаты последовательно демонстрируют постоянную активацию тромбоцитов и их гиперреактивность при СД. Известно, что активированные тромбоциты способствуют развитию атеросклероза и его тромботических осложнений [22]. Различные механизмы могут способствовать активации тромбоцитов при СД: гипергликемии после приема пищи, гиперинсулинемии, воспалению, сопутствующим заболеваниям, таким как ожирение, а также усилению перекисного окисления липидов, приводящему к неферментативному образованию F2-изопропанов, которые обладают способностью действовать как агонисты рецептора ТХА2 [22, 24–26]. Следует отметить, что описанные изменения тромбоцитов у пациентов с СД сохраняются и на фоне хорошего гликемического контроля [19, 20]. Это подтверждает необходимость антиагрегантной терапии больных препаратами ацетилсалициловой кислоты (АСК), в том числе и при достижении целевых значений показателей углеводного обмена.

АСК необратимо ингибирует активность ЦОГ-1 и зависимую от

ТКА2 агрегацию тромбоцитов [22]. При вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий у больных СД преимущественно низкие дозы АСК (75–160 мг) являются доказательно обоснованными и остаются широко рекомендованными при отсутствии противопоказаний [27]. Ситуация в случае первичной профилактики (то есть у больных СД без установленного ССЗ) в последние годы в научных кругах вызывает бурные дискуссии. Прежде всего, речь идет о наиболее важном для практикующего врача при назначении препарата отношении потенциальной кардиопротективной пользы и риска кровотечений.

В 2009 г. был опубликован мета-анализ клинических исследований по первичной профилактике у больных СД, включая 95 000 человек с низким риском ССЗ [27]. Результаты свидетельствовали о 12%-ном сокращении числа сердечно-сосудистых событий на фоне терапии АСК, но это сопровождалось увеличением геморрагических осложнений, что ставило под сомнение ценность АСК. С тех пор дальнейшие исследования сообщали об аналогичном или близком к такому кардиопротективном эффекте препарата, но риск серьезных кровотечений сохранялся повышенным во всех работах [28]. При анализе в гендерных группах АСК показала одинаковые геморрагические риски и у мужчин, и женщин и аналогичное 12%-ное снижение случаев развития сердечно-сосудистых событий в обеих группах, выразившееся снижением риска ишемического инсульта у женщин и ИМ у мужчин [27]. Недавние крупные исследования у больных СД с умеренным сердечно-сосудистым риском не показали приемлемого отношения пользы/риска АСК и не смогли рекомендовать препарат для первичной профилактики [29]. В исследовании ASCEND были рандомизированы 15 480 пациентов с СД без истории ССЗ, которые получали кишечнорастворимую форму АСК в дозе 100 мг/сут или плацебо [30]. Была показана эффективность препара-

та в отношении сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, транзиторная ишемия или смерть от любой причины) у 658 пациентов (8,5%) в группе аспирина по сравнению с 743 (9,6%) на плацебо (коэффициент соотношения 0,88, 95% ДИ 0,79–0,97;  $p = 0,01$ ). Эти результаты явились достоверными, несмотря на то, что 83% пациентов находились в группе низкого и среднего СС-риска, следовательно, терапия АСК им не была показана ввиду низкой вероятности развития ССЗ [30], то есть эти данные фактически не затрагивают больных с высоким и очень высоким риском. Очевидно, что именно у этой категории больных (10-летний риск ССЗ более 10%) эффект кишечнорастворимой АСК должен показать еще большую протективность.

Кровотечения были зафиксированы у 314 (4,1%) пациентов на АСК против 245 (3,2%) на плацебо (коэффициент соотношения 1,29, 95% ДИ 1,09–1,52;  $p = 0,003$ ). Не было достоверных различий в фатальных или внутричерепных кровотечениях, и значительная часть (25%) основных кровотечений была в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта. Масштабный мета-анализ с участием 142 485 пациентов, которые были рандомизированы на гастропротекторные препараты, включая ингибиторы протонной помпы (ИПП), показал снижение вероятности кровотечений ЖКТ на 60%. То есть прием хорошо известных, безопасных и дешевых препаратов ИПП обеспечивает существенную защиту верхних отделов желудочно-кишечного тракта от кровотечения с коэффициентом риска 0,20 [31]. Возвращаясь к исследованию ASCEND, следует заметить, что только одна четверть пациентов получала ИПП. Более широкое использование этих препаратов совместно с антиагрегантами поможет получить максимальный эффект первичной профилактики препаратами АСК, особенно у больных, имеющих высокий СС-риск.

Крайне интересные результаты по анализу СС-рисков и эффектив-

ности АСК были получены в исследовании с участием 65 231 человека в возрасте от 40 до 79 лет без установленного ССЗ. Категории 10-летнего риска рассчитывались по упрощенной Фрамингемской шкале. Распределение участников по группам риска выявило существенный сдвиг в сторону высокого СС риска больных СД по сравнению с нормогликемическими испытуемыми (табл. 3) [32].

Стратификация по СС-рисуку показала, что в группу с низким риском вошли всего 0,4% больных СД, остальные 99,7 составили нормогликемические испытуемые. В группе среднего риска количество исследуемых с СД составило 3%, а в группе высокого – увеличилось до 26,9%. Таким образом, в группу высокого риска попали 12 010

Таблица 3. Распределение больных СД и нормогликемических пациентов по группам риска ССЗ

	Низкий риск (n = 8231)	Средний риск (n = 12 409)	Высокий риск (n = 44 591)
Нормогликемия	8202 (99,6)	12 035 (97,0)	32 581 (73,1)
СД	29 (0,4)	374 (3,0)	12 010 (26,9)

больных СД по сравнению с 29 и 374 из групп низкого и среднего риска соответственно, что позволяет оценить реальные масштабы вероятности наступления СС-событий в популяции больных СД. Были получены данные, касающиеся использования низких доз АСК в течение среднего периода наблюдения в 11,3 года. В этом исследовании скорректированное отношение рисков кардиоваскулярной смерти в группе АСК по сравнению

с контролем составило 0,86; 95% ДИ, 0,68–1,10. Наибольшую эффективность показал препарат при гендерном анализе. Так, у женщин отношение рисков в группах «АСК/контроль» показало значение 0,72 (95% ДИ, 0,51–1,02). Похожие результаты были получены при анализе групп высокого риска с возрастом участников от 50 до 69 и от 50 до 59 лет [32].

При анализе результатов длительной (более 11 лет) терапии

Таблица 4. Обзор ранее утвержденных клинических рекомендаций Европы и США по первичной профилактике у больных СД препаратами АСК

Организация	Рекомендации
Американский колледж кардиологов/Американская ассоциация изучения заболеваний сердца (American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA, 2019) [35])	Низкие дозы АСК (75–100 мг/сут) могут быть назначены для первичной профилактики в возрасте от 40 до 70 лет больным с высоким риском ССЗ при отсутствии повышенного риска кровотечений
Американская ассоциация изучения заболеваний сердца/Американская диабетическая ассоциация (American Heart Association/ American Diabetes Association (AHA/ADA, 2019) [22])	Можно рассмотреть терапию АСК (75–162 мг/день) в качестве стратегии первичной профилактики у людей с диабетом, которые имеют повышенный сердечно-сосудистый риск, после обсуждения с пациентом преимуществ по сравнению с повышенным риском кровотечения
Американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association (ADA, 2018) [36])	Терапия АСК (75–162 мг/сут) рассматривается в качестве первичной профилактики у пациентов с СД при увеличении риска сердечно-сосудистых заболеваний после анализа риска кровотечений. Включает как мужчин, так и женщин в возрасте 50 лет с СД и хотя бы одним важным фактором риска (семейная история ССЗ, гипертония, дислипидемия, курение или хроническое заболевание почек/альбуминурия), у которых нет повышенного риска кровотечения (например, пожилой возраст, анемия, заболевание почек)
Американская диабетическая ассоциация (American Diabetes Association (ADA, 2013) [37])	Терапия АСК (75–162 мг/сут) рассматривается в качестве первичной профилактики у пациентов с СД типа 1 или типа 2 при увеличении риска сердечно-сосудистых заболеваний (10-летний риск >10%). В целевую группу входит большинство мужчин старше 50 лет и женщин старше 60 лет, у которых есть как минимум один дополнительный фактор риска (семейная история ССЗ, гипертония, курение, дислипидемия или альбуминурия)
Европейское кардиологическое общество (European Society of Cardiology (ESC, 2012) [38])	Антитромбоцитарная терапия АСК может быть использована у пациентов с гипертонической болезнью без истории ССЗ при сниженной функции почек или высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Антитромбоцитарная терапия не рекомендуется для людей с диабетом, у которых нет клинических признаков атеросклеротической болезни
Американский колледж терапевтов (American College of Chest Physicians (ACCP, 2012) [39])	Больным СД в возрасте ≥50 лет без симптоматики ССЗ показана низкая доза АСК 75–100 мг в день

препаратами АСК в старшей возрастной группе (возраст >65 лет) прием препарата пациентами с нормальными значениями индекса массы тела не менее 3 раз в неделю был ассоциирован с достоверным снижением риска смерти от всех причин (ОР 0,82; 95%СІ, 0,78–0,85;  $p < 0,01$ ) [33]. Еще более убедительные данные о снижении летальных исходов от всех причин (ОР 0,60; 95% ДІ от 0,47 до 0,76;  $p < 0,001$ ) в общей популяции были получены исследователями, причем протективный эффект АСК в этой работе не был связан с наличием СД (ОР 1,42;  $p < 0,001$ ) [34].

Доступные за последние 8 лет клинические рекомендации по профилактике ИБС препаратами АСК у больных СД в своем большинстве учитывали возраст больного, уровень АД, значение 10-летнего риска ССЗ и некоторые другие факторы (табл. 4).

Используемые в этих руководствах подходы носят гетерогенный характер и не охватывали многие, часто сопутствующие СД факторы риска кардиоваскулярной патологии. Это существенно затрудняло принятие решения о назначении антиагрегантов.

Действительно, для популяции больных СД оценка кардиоваскулярного риска для последующей стратификации часто затруднена ввиду многообразия проявлений заболевания и его осложнений, а также специфичности факторов, являющихся независимыми предикторами ССЗ. Только анализ сердечно-сосудистого риска у конкретного пациента позволит выбрать

оптимальный способ профилактики. Таким образом, для практического здравоохранения важнейшей задачей является разработка единых стратификационных критериев степени риска развития поражения сердца и сосудов у больных СД, что позволит увеличить превентивность терапии и персонализировать терапевтические подходы.

На сегодняшний день проведенный мета-анализ подтвердил достоверное влияние многих факторов, важных для развития ССЗ при СД [7]. Высокий относительный риск сосудистого заболевания в целом был выше у женщин, в частности в молодом возрасте. Как относительные, так и абсолютные уровни риска были выше у лиц с большим стажем СД и микрососудистыми осложнениями, включая ХБП, протеинурию или ретинопатию. Очень интересная информация была получена шведским национальным регистром СД о распространенности ССЗ и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД 1-го и 2-го типов [3, 4]. 27 195 пациентов с СД 1-го типа были стратифицированы по возрасту и полу. Раннее начало в возрасте от 1 до 10 лет было связано с коэффициентом риска 7,38 для СС-смертности; 30,95 – для острого инфаркта миокарда (ИМ) и 12,9 – для сердечной недостаточности (СН). Дебют СД 1-го типа в возрасте от 26 до 30 лет был ассоциирован с СС-смертностью, ИМ и СН – 3,64; 5,77; 5,07 соответственно. Начало СД 1-го типа в возрасте 1–10 лет привело к потере 17,7 лет жизни у женщин и 14,2 лет у

мужчин. Для больных СД 2-го типа огромная выборка из 435 369 пациентов сравнивалась с контролем в течение 4,6 лет. Смертность от ССЗ была 17,15/1000 пациентов в год для СД2 и 12,86/1000 пациентов в год для контроля. В этой группе возраст выявления СД, гликемический контроль и почечные осложнения были основными детерминантами исхода. Хотя СД 1-го типа встречается гораздо реже, чем СД 2-го типа, эти результаты подтверждают существенное снижение продолжительности жизни при СД обоих типов, а особенно удручающе выглядит статистика в отношении молодых больных вообще и молодых женщин с СД 1-го типа в частности, подчеркивая необходимость таргетированной коррекции факторов риска в этих группах.

Таким образом, на основании проведенных исследований для больных СД была предложена стратификация факторов риска с целью формирования групп для первичной профилактики ССЗ.

### Стратификация кардиоваскулярного риска больных СД

Как отмечено группой европейских экспертов, больной СД с имеющимся ССЗ или комбинацией СД с поражением органа-мишени, таким как протеинурия или почечная недостаточность (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ)  $< 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), имеет очень высокий риск (10-летний риск смерти от ССЗ  $> 10\%$ ). Пациенты с СД с тремя или более основными факторами риска или

Таблица 5. Оценка кардиоваскулярного риска больных СД (ESC и EASD, 2019) [27]

Степень риска	Факторы риска
Очень высокий риск	Больные СД с установленной кардиоваскулярной патологией или поражением органов-мишеней – 1 или имеющие не менее 3 основных факторов риска – 2 или ранний дебют СД 1-го типа со стажем $> 20$ лет
Высокий риск	Больные СД со стажем $> 10$ лет без поражения органов-мишеней – 1, но имеющие любой основной фактор риска – 2
Умеренный риск	Молодые пациенты (СД 1-го типа в возрасте $< 35$ лет or СД 2-го типа в возрасте $< 50$ лет), имеющие стаж диабета $< 10$ лет, без основных факторов риска – 2

Примечание. 1 – установленная протеинурия, ХБП (СКФ  $> 30$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), гипертрофия левого желудочка или ретинопатия; 2 – возраст, АД, дислипидемия, курение, ожирение.

Таблица 6. Оценка кардиоваскулярного риска больных СД (ESC и EASD, 2019) [27]

Рекомендации Европейского кардиологического общества (ESC) и Европейской ассоциации изучения диабета (EASD), 2019 г.	Уровень доказательности
У пациентов с СД высокого/очень высокого риска <sup>1</sup> АСК в дозе 75–100 мг/сут рекомендуется в качестве первичной профилактики при отсутствии четких противопоказаний <sup>2</sup>	А
У пациентов с СД с умеренным риском <sup>1</sup> АСК для первичной профилактики не рекомендуется	В
При использовании низких доз АСК для предотвращения желудочно-кишечного кровотечения рекомендуется использование ИПП	А

<sup>1</sup> См. табл. 5. <sup>2</sup> Гастроинтестинальные кровотечения, пептическая язва последние 6 месяцев, нарушение функции печени, аллергия на препарат.

с продолжительностью СД >20 лет тоже подвергаются очень высокому риску. Кроме того, СД 1-го типа в возрасте 40 лет с ранним началом (в возрасте 1–10 лет), особенно у женщин, также ассоциируется с очень высоким риском ССЗ. Большинство других больных СД имеют высокий риск (10-летний риск смерти от ССЗ 5–10%). Исключение составляют молодые пациенты (в возрасте до 35 лет) со стажем СД 1-го типа <10 лет и больные с СД 2-го типа в возрасте <50 лет и стажем <10 лет без основных факторов риска. Такие пациенты должны быть включены в группу умеренного риска. Примечательным, но не новым является факт, что больные СД женского пола лишены характерной для общей популяции гендерной протекции в отношении развития ССЗ [27].

Простые и понятные критерии оценки, разработанные в 2019 г. на основании ставших доступными за последние годы результатов клинических исследований, безусловно, облегчают медицинскому сообществу задачу мультифакторного анализа степени СС-риска (табл. 5).

Принятые Европейским обществом кардиологов (ESC) совместно с Европейской ассоциацией изучения диабета (EASD) клинические рекомендации 2019 г. по применению АСК базируются на мета-анализах с высокой степенью доказательности. Они рекомендуют использовать низкие дозы препарата у больных СД при «высоком» и «очень высоком» СС-риске и при отсутствии явных противопоказаний (табл. 6) [27]. Как указано экспертами, АСК не рекомендована пациентам с СД при «умеренном» сердечно-сосудистом риске (табл. 6). Кроме того, во внимание следует принимать и полученные в результате дополнительных исследований данные, которые могут модифицировать риск из «умеренного» в «высокий» (табл. 5). Такими модификаторами могут являться: атеросклеротическое поражение сонных или бедренных артерий, выявленное с помощью УЗИ/КТ/МРТ; увеличенный >100 кальциевый индекс коронарных артерий, а также результаты коронарной ангиографии или методов

функциональной визуализации для скрининга ИБС.

Действующие Американские и Европейские рекомендации 2018–2019 гг. по антиагрегантной терапии больных сахарным диабетом подтверждают обоснованность использования АСК для первичной профилактики кардиоваскулярной патологии.

### Заключение

Разработанная унифицированная система анализа риска кардиоваскулярных заболеваний у больных сахарным диабетом реализована на сегодняшний день в Европейских клинических рекомендациях 2019 г. Это сделало доступным для клиницистов использование малых доз АСК (в комбинации с ингибиторами протонной помпы) как одного из важнейших методов первичной профилактики. Такие современные подходы, безусловно, позволят улучшить статистику сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в популяции больных сахарным диабетом.

### Список литературы:

- Williams R. (ed.) IDF Diabetes Atlas Committee. 9th ed. 2019. Available at: <https://www.diabetesatlas.org/en/sections/demographic-and-geographic-outline.html>.
- Harding J.L., Pavkov M.E., Magliano D.J., Shaw J.E., Gregg E.W. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. *Diabetologia*. 2019;62:3–16. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00125-018-4711-2>.
- Rawshani A., Rawshani A., Sattar N., Franzen S., McGuire D.K., Eliasson B. et al. Relative Prognostic Importance and Optimal Levels of Risk Factors for Mortality and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2019;139(16):1900–1912. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037454.
- Rawshani A., Rawshani A., Franzen S., Sattar N., Eliasson B., Svensson A.M. et al. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2018;379:633–644. doi: 10.1056/NEJMoa1800256.
- Rawshani A., Rawshani A., Franzen S., Eliasson B., Svensson A.M., Miftaraj M. et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;376:1407–1418. doi: 10.1056/nejmoa1608664.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О. К., Исаков М.А., Железнякова А.В. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. Сахарный диабет. 2019;22(S2-2):4–61. Режим доступа: <https://dia-endo-journals.ru/dia/issue/view/1100>.

7. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Isakov M.A., Zheleznyakova A.V. Atlas of Diabetes Register in Russian Federation, status 2018. Sakharnyy diabet = Diabetes mellitus. 2019;22(S2-2);4–61. (In Russ.) Available at: <https://dia-endojournals.ru/dia-issue/view/1100>.
8. Emerging Risk Factors Collaboration. Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R., Gobin R., Kaptoge Set al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010;375(9733):2215–2222. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
9. DeFronzo R.A., Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. Am J Cardiol. 2011;108(3 Suppl):3B–24B. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.013.
10. Yde'n L., Mellbin L. Glucose perturbations and cardiovascular risk: challenges and opportunities. Diabetes Vasc Dis Res. 2012;9(3):170–176. doi: 10.1177/1479164112451581.
11. Ingisser R., Cairns C., Christ M., Hausfater P., Lindahl B., Mair J. et al. Cardiac troponin: a critical review of the case for point-of-care testing in the ED. Am J Emerg Med. 2012;30(8):1639–1649. doi: 10.1016/j.ajem.2012.03.004.
12. Selvin E., Lazo M., Chen Y., Shen L., Rubin J., McEvoy J.W. et al. Diabetes mellitus, prediabetes, and incidence of subclinical myocardial damage. Circulation. 2014;130(16):1374–1382. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010815.
13. Hendriks S.H., van Dijk P.R., van Hateren K.J., van Pelt J.L., Groenier K.H., Bilo H.J., Bakker S.J., Landman G.W., Kleefstra N. High-sensitive troponin T is associated with all-cause and cardiovascular mortality in stable outpatients with type 2 diabetes (ZODIAC-37). Am Heart J. 2016;174:43–50. doi: 10.1016/j.ahj.2015.12.015.
14. Galsgaard J., Persson F., Hansen T.W., Jorsal A., Tarnow L., Parving H.H., Rossing P. Plasma high-sensitivity troponin T predicts end-stage renal disease and cardiovascular and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes and diabetic nephropathy. Kidney Int. 2017;92(5):1242–1248. doi: 10.1016/j.kint.2017.04.018.
15. Gyberg V., De Bacquer D., Kotseva K., De Backer G., Schnell O., Sundvall J., Tuomilehto J., Wood D., Ryde'n L.; EUROASPIRE IV Investigators. Screening for dysglycaemia in patients with coronary artery disease as reflected by fasting glucose, oral glucose tolerance test, and HbA1c: a report from EUROASPIRE IV – a survey from the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2015;36(19):1171–1177. doi: 10.1093/eurheartj/ehv008.
16. Opie L.H. Metabolic management of acute myocardial infarction comes to the fore and extends beyond control of hyperglycemia. Circulation. 2008;117(17):2172–2177. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.780999.
17. Zaccardi F., Rocca B., Pitocco D., Tanese L., Rizzi A., Ghirlanda G. Platelet mean volume, distribution width, and count in type 2 diabetes, impaired fasting glucose, and metabolic syndrome: a meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev. 2015;31(4):402–410. doi: 10.1002/dmrr.2625.
18. Santilli F., Zaccardi F., Liani R., Petrucci G., Simeone P., Pitocco D. et al. In Vivo Thromboxane-Dependent Platelet Activation is Persistently Enhanced in Subjects with Impaired Glucose Tolerance. Diabetes Metab Res Rev. 2019;36(2):e3232. doi: 10.1002/dmrr.3232.
19. Zaccardi F., Rizzi A., Petrucci G., Ciuffardini F., Tanese L., Pagliaccia F. et al. In Vivo Platelet Activation and Aspirin Responsiveness in Type 1 Diabetes. Diabetes. 2016;65(2):503–509. doi: 10.2337/db15-0936.
20. Zaccardi F., Rocca B., Rizzi A., Ciminello A., Teofili L., Ghirlanda G. et al. Platelet indices and glucose control in type 1 and type 2 diabetes mellitus: A case-control study. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2017;27(10):902–909. doi: 10.1016/j.numecd.2017.06.016.

*Полный список литературы находится в редакции*

#### **Информация об авторах:**

Новиков Владимир Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, д. 28; e-mail: endo@smolgm.ru

Новиков Кирилл Юрьевич, ассистент кафедры эндокринологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, д. 28; e-mail: k\_nov@mail.ru

#### **Information about the authors:**

Vladimir I. Novikov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Endocrinology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Smolensk State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 28, Krupskoy St., Smolensk, 214019, Russia; e-mail: endo@smolgm.ru

Kirill Yu. Novikov, Teaching Assistant, Chair for Endocrinology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Smolensk State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 28, Krupskoy St., Smolensk, 214019, Russia; e-mail: k\_nov@mail.ru

*Впервые опубликовано: МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ. Кардиология. 2020;(4):42–49 <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/5601/5102>*

*Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License.*

# Сравнительная эффективность приема эдоксабана и варфарина у больных с фибрилляцией предсердий: результаты рандомизированного исследования ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation – Thrombolysis in Myocardial Infarction 48)

Источник: 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.

**Прием как высокой, так и низкой дозы эдоксабана был не менее эффективен по сравнению с применением варфарина для профилактики инсульта или эмболии сосудов большого круга кровообращения, но сопровождался статистически значимо меньшей частотой развития кровотечений и менее высокой смертностью от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний.**

АВК – антагонист витамина К

ИМ – инфаркт миокарда

МНО – международное нормализованное отношение

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ФП – фибрилляция предсердий

ЭСБКК – эмболия сосудов большого круга кровообращения

## Предпосылки к проведению исследования

Эдоксабан представляет собой пероральный обратимый прямой ингибитор Ха-фактора, который характеризуется линейной и предсказуемой фармакокинетикой и биодоступностью, составляющей 62 % [1]. Максимальная концентрация эдоксабана в крови достигается через 1-2 ч после его приема, при этом 50 % препарата выводится почками [2]. Результаты рандомизированного исследования II фазы с оценкой эффектов приема разных доз эдоксабана по сравнению с варфарином, в которое были включены 1146 больных с фибрилляцией предсердий (ФП), свидетельствовали о том, что прием эдоксабана 1 раз в сутки (по 60 или 30 мг) был

безопаснее, чем прием препарата 2 раза в сутки [3]. Данные, полученные с помощью фармакокинетического моделирования, позволяли предположить, что больные с низкой массой тела, умеренно выраженным или тяжелым нарушением функции почек, а также применяющие мощные ингибиторы Р-гликопротеина, должны принимать эдоксабан в дозе, уменьшенной на 50 % [4]. Результаты исследования III фазы, включавшего 8292 больных с острыми венозными тромбозами, свидетельствовали о том, что прием эдоксабана по 60 мг 1 раз в сутки (при использовании сниженной дозы 30 мг у отдельных больных) был не менее эффективен, чем применение варфарина, для профилактики повторных венозных тромбозов с клиническими проявлениями и сопровождался статистически значимо меньшей частотой развития кровотечений [5].

## Цель исследования

Сравнить эффективность применения двух разных доз эдоксабана с эффективностью приема вар-

фарина у больных с ФП, имеющих средний или высокий риск развития инсульта.

## Структура исследования

Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое двойное плацебо-контролируемое исследование с тремя параллельными группами; медиана продолжительности наблюдения 2,8 года.

## Больные

В исследование включали больных в возрасте 21 год или старше с ФП, которая была зарегистрирована хотя бы на одной электрокардиограмме в течение 12 мес до рандомизации; с оценкой по шкале CHADS<sub>2</sub> 2 балла или более, а также при предполагаемом приеме антикоагулянтов в ходе выполнения исследования. (Шкалу CHADS<sub>2</sub> применяют для оценки риска развития инсульта у больных с ФП; диапазон оценки по шкале от 1 до 6 баллов; более высокой оценке по шкале соответствует более высокий риск развития инсульта.)

Основные критерии исключения: ФП вследствие обратимых

KZ-LXN-15-2020-REPRINT-RU KGZ-LXN-16-2020-REPRINT-RU

причин; рассчитанный клиренс креатинина менее 30 мл/мин; высокий риск развития кровотечения; применение двухкомпонентной антиагрегантной терапии; умеренно выраженный или тяжелый митральный стеноз; наличие других показаний к использованию антикоагулянтов; острый коронарный синдром, а также выполненная реваскуляризация миокарда или перенесенный инсульт в течение 30 дней до рандомизации; неспособность выполнять процедуры исследования. Подробно исходные характеристики больных, включенных в исследование, представлены в **таблице**.

### Вмешательство

Больных рандомизированно в соотношении 1:1 распределяли в группу приема варфарина (с подбором дозы для достижения международного нормализованного отношения – МНО от 2,0 до 3,0) либо в группы приема высокой или низкой дозы эдоксабана. Рандомизацию выполняли с использованием централизованной интерактивной компьютерной системы, которая была доступна в течение 24 ч. Больных, которые до начала исследования принимали антагонисты витамина К (АВК), рандомизировали после подтверждения значений МНО на уровне 2,5 или менее. Применяли стратификационную рандомизацию в зависимости от оценки по шкале CHADS<sub>2</sub> 2 или 3 балла по сравнению с 4, 5 или 6 баллами, а также необходимости снижения дозы эдоксабана.

В группах применения высокой и низкой дозы исследуемого препарата доза эдоксабана достигала 60 и 30 мг соответственно. У больных, распределенных в любую группу, дозу антикоагулянта уменьшали в 2 раза при наличии следующих характеристик при рандомизации или в ходе выполнения исследования: снижение рассчитанной скорости клубочковой фильтрации до 30-50 мл/мин; масса тела 60 кг или менее; сопутствующий прием верапамила или хинидина (мощных ингибиторов Р-гликопротеина). В

соответствии с поправкой к протоколу, принятой 22 декабря 2010 г., требовалось такое же изменение дозы эдоксабана при сопутствующем приеме дронедарона. После рандомизации стандартные дозы эдоксабана пересматривались, если прием верапамила, хинидина или дронедарона прекращался, а также в отсутствие других причин уменьшения дозы эдоксабана. Каждый больной принимал один из двух наборов исследуемых препаратов: эдоксабан и плацебо к варфарину или плацебо к эдоксабану и варфарину.

МНО измеряли не реже 1 раза в месяц с использованием портативного прибора, с помощью которого получали зашифрованные значения МНО. Для сохранения слепого метода имитация значений МНО генерировалась для больных, которые были рандомизированно распределены в группы эдоксабана. Продолжительность периода, в течение которого у больных в группе варфарина МНО находилось в терапевтическом диапазоне, рассчитывали с помощью метода линейной интерполяции со значениями МНО, приближающимися к 0,1. Больные должны были посещать исследовательский центр в 8, 15, 29 и 60-й дни, а затем через 3 мес и в последующем не реже 1 раза в 3 мес. В конце исследования больных в соответствии с подробным планом переводили на открытый прием пероральных антикоагулянтов. Больные, которых переводили с приема эдоксабана на открытый прием АВК, принимали низкую дозу эдоксабана и АВК до тех пор, пока МНО не достигало 2,0 или в течение 2 нед (в зависимости от того, что наступит раньше). В период между 4-м и 14-м днем после перевода больного с приема эдоксабана на прием варфарина МНО измеряли не менее 3 раз; причем требовалось использование одобренного к применению алгоритма подбора дозы АВК.

### Критерии оценки/ Клинические исходы

Основной показатель эффективности: продолжительность периода до развития первого под-

твержденного инсульта (ишемического или геморрагического) или эмболии сосудов большого круга кровообращения (ЭСБКК). Основной показатель безопасности: частота развития подтвержденных тяжелых кровотечений в период применения исследуемых препаратов, которые диагностировали на основании критериев Международного общества специалистов по изучению тромбозов и свертывающей системы крови [6]. Главные дополнительные комбинированные показатели: 1) частота развития инсульта, ЭСБКК и смертность от осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая кровотечения; 2) частота развития инфаркта миокарда (ИМ), инсульта, ЭСБКК и смертность от осложнений ССЗ; 3) частота развития инсульта, ЭСБКК и общая смертность. Комбинированные показатели суммарной клинической эффективности включали:

1) частоту развития инсульта, ЭСБКК, тяжелых кровотечений и общую смертность; 2) частоту развития инвалидизирующего инсульта, угрожающих жизни кровотечений и общую смертность; 3) частоту развития инсульта, ЭСБКК, угрожающих жизни кровотечений и общую смертность.

Все случаи смерти, а также предполагаемого развития осложнений ССЗ, ЭСБКК, ИМ, кровотечений и заболевания печени подтверждались членами независимого комитета по подтверждению оцениваемых исходов в отсутствие информации о результатах распределения больных в группы применения определенной тактики лечения.

### Методы статистического анализа

Анализ основного показателя, в ходе которого проверяли гипотезу о том, что применение любой из доз эдоксабана будет не менее эффективно, чем прием варфарина, выполняли с помощью модели пропорциональных рисков Кокса, в которую включали группу применения определенной тактики

Таблица. Исходные характеристики больных, включенных в исследование\*

Характеристика	Группа варфарина (n = 7036)	Группа высокой дозы эдоксабана (n = 7035)	Группа низкой дозы эдоксабана (n = 7034)
Возраст, годы	72 (64-78)	72 (64-78)	72 (64-78)
Женский пол, число больных (в %)	37,5	37,9	38,8
Определенный регион проживания, число больных (в %)			
Северная Америка	22,2	22,2	22,2
Латинская Америка	12,6	12,6	12,6
Западная Европа	15,3	15,3	15,3
Восточная Европа	33,8	33,9	33,8
Азиатско-Тихоокеанский регион и Южная Африка	16	16	16
Пароксизмальная форма ФП, число больных (в %)	25,3	24,9	26,1
Определенный ФР, который был критерием включения в исследование, число больных (в %):			
возраст 75 лет или старше	40,1	40,5	39,9
ранее перенесенный инсульт или ПНМК	28,3	28,1	28,5
застойная СН	57,5	58,2	56,6
сахарный диабет	35,8	36,4	36,2
АГ, при которой требовалось лечение	93,6	93,7	93,5
Средняя оценка по шкале CHADS <sub>2</sub> , баллы	2,8 ± 1,0	2,8 ± 1,0	2,8 ± 1,0
Определенная оценка по шкале CHADS <sub>2</sub> , число больных (в %):			
3 балла или менее	77,4	77,1	77,8
4-6 баллов	22,6	22,9	22,2
Использование сниженной дозы при рандомизации, число больных (в %)	25,4	25,4	25,4
Клиренс креатинина 50 мл/мин или менее, число больных (в %)	19,3	19,6	19,0
Масса тела 60 мг или менее, число больных (в %)	10,0	9,7	9,9
Применение верапамила или хинидина, число больных (в %)	3,5	3,7	3,7
Предшествующее применение АВК в течение 60 дней или более, число больных (в %)	58,8	58,8	59,2
Применение определенных лекарственных средств в момент рандомизации, число больных (в %):			
аспирин	29,7	29,4	28,7
тиенопиридины	2,3	2,5	2,1
амиодарон	11,8	12,3	11,4
дигоксин или сердечные гликозиды	30,9	29,5	29,5

Примечание. \* – данные представлены как среднее ± стандартное отклонение или как медиана (межквартильный диапазон), если не указано другое. ФП – фибрилляция предсердий; ФР – факторы риска; ПНМК – преходящее нарушение мозгового кровообращения; СН – сердечная недостаточность; АГ – артериальная гипертония; АВК – антагонисты витамина К.

лечения и два стратификационных фактора, которые использовали при рандомизации. В такой анализ включали данные о больных, которые были рандомизированы и приняли хотя бы одну дозу исследуемого препарата в ходе выполнения исследования (модифицированный анализ, выполненный исходя из допущения, что все больные получили назначенное лечение). Период лечения определяли, как период между приемом первой дозы исследуемого препарата и либо 3-м днем после приема его последней дозы, либо окончанием периода применения исследуемого препарата с использованием двойного слепого метода (в зависимости от того, что наступит раньше) при включении в анализ цензурированных данных в случае, если продолжительность перерыва в приеме исследуемого препарата превышала 3 дня. Для подтверждения гипотезы о том, что прием эдоксабана не менее эффективен, чем прием варфарина, верхняя граница одностороннего 97,5 % ДИ для отношения риска развития исходов, включенных в основной показатель, не должна была превышать 1,38, что, по данным расчетов, соответствовало сохранению, по крайней мере, 50 % преимуществ применения варфарина по сравнению с плацебо. Предполагалось, что, если результаты оценки эффективности применения исследуемых доз эдоксабана будут свидетельствовать о не менее высокой эффективности приема определенной дозы по сравнению с приемом варфарина, будет выполнен анализ для проверки гипотезы о более высокой эффективности этой дозы. Такой анализ выполняли с использованием данных о больных, которых включали в анализ, выполняемый исходя из допущения, что все больные получили назначенное лечение, и обо всех клинических исходах, включенных в основной показатель, которые развились в ходе выполнения исследования (т.е. в период между рандомизацией до окончания применения исследуемых препаратов). Для уменьшения частоты ошибок I рода, которые

в целом могли отмечаться в ходе проведения исследования при двустороннем уровне статистической значимости альфа 0,025 для анализа выполненного в целях проверки гипотезы о более высокой эффективности приема эдоксабана по сравнению с варфарином, выполнялась последовательная процедура учета многих факторов (закрытая проверка) с использованием иерархического подхода для оценки дополнительных показателей в группе больных, которые были включены в анализ, выполненный исходя из допущения, что все больные получили назначенное лечение. Было рассчитано, что при достижении примерно 672 неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель, статистическая мощность исследования для отклонения нулевой гипотезы о том, что применение эдоксабана менее эффективно по сравнению с приемом варфарина, достигнет 87 %.

### Результаты

Исходные характеристики больных трех групп существенно не различались (см. таблицу). Полная информация о развитии исходов, включенных в основной показатель, была получена для 99,5 % от общего максимально возможного объема наблюдения, который достигал 56 346 человеко-лет. Контакт был потерян только с одним больным, 244 больных отказались от продолжения участия в исследовании (для 182 из этих больных не было получено информации о том, что у них развился неблагоприятный исход, включенный в основной показатель, или о том, что они умерли).

В целом были рандомизированы 21 105 больных, из них 21 026 (99,6 %) приняли исследуемый препарат. Сниженная доза эдоксабана или соответствующее плацебо применялись у 5330 (25,3 %) больных; частота использования такой дозы была сходной в трех группах. После рандомизации доза исследуемого препарата была снижена у 7,1 % больных, а увеличена у 1,2 % при

сходной частоте такого изменения дозы в трех группах. Медиана продолжительности лечения достигала 907 дней, не включая перерывы в приеме препаратов, а медиана продолжительности наблюдения – 1022 дня (2,8 года).

В группе варфарина по сравнению с любой из групп эдоксабана меньшее число больных продолжали наблюдаться до конца исследования без перерыва в приеме исследуемого препарата (число таких больных в группе варфарина, группе высокой дозы эдоксабана и группе низкой дозы эдоксабана достигало 2421, 2621 и 2673 соответственно;  $p < 0,001$  для сравнений эффектов приема каждой дозы эдоксабана с приемом варфарина). Досрочно полностью прекратили прием исследуемого препарата в группе варфарина, группе высокой дозы эдоксабана и группе низкой дозы эдоксабана 2417, 2415 и 2309 больных соответственно. В группе варфарина медиана выраженного в процентах от общей продолжительности наблюдения периода, в течение которого МНО находилось в терапевтическом диапазоне, достигала 68,4 % (межквартильный диапазон от 56,5 до 77,4 %), а средняя продолжительность такого периода составляла  $64,9 \pm 18,7\%$ . В ходе выполнения исследования МНО находилось в диапазоне от 1,8 до 3,2 у 83,1% больных.

В ходе наблюдения неблагоприятные исходы, включенные в основной комбинированный показатель частоты развития инсульта или ЭСБКК, в группе варфарина, группе высокой дозы эдоксабана и группе низкой дозы эдоксабана развились у 232, 182 и 253 больных соответственно, а частота развития таких исходов достигала 1,5, 1,18 и 1,61% в год соответственно. Отношение риска для сравнения основного показателя в группе высокой дозы эдоксабана и группе варфарина составляло 0,79 при 97,5 % ДИ от 0,63 до 0,99 ( $p < 0,001$  для анализа, выполненного с целью проверки гипотезы о не менее высокой эффективности применения эдоксабана по сравнению с варфарином;



$p = 0,02$  для анализа, выполненного с целью проверки гипотезы о более высокой эффективности применения эдоксабана по сравнению с варфарином). Отношение риска для сравнения основного показателя в группе низкой дозы эдоксабана и группе варфарина составляло 1,07 при 97,5% ДИ от 0,87 до 1,31 ( $p = 0,005$  для анализа, выполненного с целью проверки гипотезы о не менее высокой эффективности применения эдоксабана по сравнению с варфарином;  $p = 0,44$  для анализа, выполненного с целью проверки гипотезы о более высокой эффективности применения эдоксабана по сравнению с варфарином).

По данным запланированного анализа с целью проверки гипотезы о более высокой эффективности применения эдоксабана по сравнению с варфарином, который выполнялся исходя из допущения, что все больные применяли назначенное лечение, ежегодная частота развития неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель, в группе варфарина, группе высокой дозы эдоксабана и группе низкой дозы эдоксабана достигала 1,8, 1,57 и 2,04 % соответственно. Отношение риска для сравнения основного показателя в группе высокой дозы эдоксабана и группе варфарина составляло 0,87 при 97,5 % ДИ от 0,73 до 1,04 ( $p = 0,08$ ). Отношение риска для сравнения основного показателя в группе низкой дозы эдоксабана и группе варфарина составляло 1,13 при 97,5 % ДИ от 0,96 до 1,34 ( $p = 0,10$ ).

Ежегодная частота развития геморрагического инсульта в группе варфарина, группе высокой дозы эдоксабана и группе низкой дозы эдоксабана достигала 0,47, 0,26 и 0,16 % соответственно. Отношение риска для сравнения частоты развития геморрагического инсульта в группе высокой дозы эдоксабана и группе варфарина составляло 0,54 при 95 % ДИ от 0,38 до 0,77 ( $p < 0,001$ ), а для сравнения частоты развития такого исхода в группе низкой дозы эдоксабана и группе варфарина – 0,33 при 95 % ДИ от 0,22 до 0,50 ( $p < 0,001$ ).

Ежегодная частота развития ишемического инсульта в группе варфарина, группе высокой дозы эдоксабана и группе низкой дозы эдоксабана составляла 1,25, 1,25 и 1,77 % соответственно. Отношение риска для сравнения частоты развития ишемического инсульта в группе высокой дозы эдоксабана и группе варфарина достигало 1,00 при 95 % ДИ от 0,83 до 1,19 ( $p = 0,97$ ), а для сравнения частоты развития такого исхода в группе низкой дозы эдоксабана и группе варфарина – 1,41 при 95 % ДИ от 1,19 до 1,67 ( $p < 0,001$ ).

В конце исследования в течение 30-дневного периода перевода больных с приема исследуемых препаратов с применением слепого метода на открытый прием антикоагулянта в каждой группе развилось 7 неблагоприятных исходов, включенных в основной показатель. В течение этого переходного периода частота развития тяжелых кровотечений и общая смертность также были сходными во всех группах.

Ежегодная частота развития тяжелых кровотечений в группе варфарина, группе высокой дозы эдоксабана и группе низкой дозы эдоксабана составляла 3,43, 2,75 и 1,61 % соответственно. Отношение риска для сравнения частоты развития тяжелых кровотечений в группе высокой дозы эдоксабана и группе варфарина достигало 0,80 при 95 % ДИ от 0,71 до 0,91 ( $p < 0,001$ ), а для сравнения частоты развития такого исхода в группе низкой дозы эдоксабана и группе варфарина – 0,47 при 95 % ДИ от 0,41 до 0,55 ( $p < 0,001$ ).

Ежегодная частота развития угрожающих жизни кровотечений, внутричерепных кровоизлияний в сочетании с клинически значимыми нетяжелыми кровотечениями в группе варфарина достигала 0,78, 0,85 и 13,02 % соответственно, в группе высокой дозы эдоксабана – 0,4, 0,39 и 11,1 % соответственно, а в группе низкой дозы эдоксабана – 0,25, 0,26 и 7,97 % соответственно ( $p < 0,001$  для сравнений эффектов приема варфарина с применением

каждой из доз эдоксабана). Ежегодная частота развития тяжелых желудочно-кишечных кровотечений была выше при использовании высокой дозы эдоксабана по сравнению с приемом варфарина (1,51 и 1,23 % соответственно), но самая низкая частота развития таких кровотечений была при приеме низкой дозы эдоксабана (0,82 %).

Частота развития всех трех заранее определенных дополнительных комбинированных показателей была статистически значимо ниже в группе высокой дозы эдоксабана по сравнению с группой варфарина, но не отмечалось статистически значимых различий по таким показателям между группой низкой дозы эдоксабана и группой варфарина. Прием эдоксабана по сравнению с приемом варфарина сопровождался меньшей ежегодной смертностью от осложнений ССЗ: такой показатель в группе варфарина, группе высокой дозы эдоксабана и группе низкой дозы эдоксабана составлял 3,17, 2,74 и 2,71 % соответственно. Отношение риска для сравнения смертности от осложнений ССЗ в группе высокой дозы эдоксабана и группе варфарина достигало 0,86 при 95 % ДИ от 0,77 до 0,97 ( $p = 0,01$ ), а для сравнения такого показателя в группе низкой дозы эдоксабана и группе варфарина – 0,85 при 95 % ДИ от 0,76 до 0,96 ( $p = 0,008$ ) при сходной тенденции к изменению общей смертности.

Ежегодная частота развития неблагоприятных исходов, включенных в комбинированный показатель суммарной клинической эффективности (общая смертность, частота развития инсульта, ЭСБКК или тяжелых кровотечений), была статистически значимо ниже при использовании обеих доз эдоксабана по сравнению с варфарином. В группе варфарина, группе высокой дозы эдоксабана и группе низкой дозы эдоксабана такой суммарный показатель клинической эффективности достигал 8,11, 7,26 и 6,79 % соответственно. Отношение риска для сравнения такого показателя в группе высокой дозы эдоксабана и группе варфарина до-

стигало 0,89 при 95 % ДИ от 0,83 до 0,96 ( $p = 0,003$ ), а для сравнения такого показателя в группе низкой дозы эдоксабана и группе варфарина – 0,83 при 95 % ДИ от 0,77 до 0,90 ( $p < 0,001$ ). Сходные результаты получены и при сравнении приема варфарина и обеих доз эдоксабана по влиянию на дополнительный показатель суммарной клинической эффективности, включающий общую смертность, частоту развития инвалидизирующего инсульта или угрожающих жизни кровотечений, а также по частоте дополнительного комбинированного показателя суммарной клинической эффективности, включавшего частоту развития инсульта, ЭСБКК, угрожающих жизни кровотечений и общую смертность.

В ходе выполнения анализа основного показателя в подгруппах больных с определенными характеристиками отмечались статистически значимые взаимодействия (при  $p < 0,05$ ) между применяемым лечением и предшествующей терапией АВК (для сравнения между использованием варфарина и обеих доз эдоксабана), а также сопутствующего приема аспирина (для сравнения между использованием варфарина и применением низкой дозы эдоксабана), сопутствующего приема амиодарона (для сравнения между использованием варфарина и низкой дозы эдоксабана). Снижение частоты развития тяжелых кровотечений при использовании эдоксабана по сравнению с приемом варфарина было статистически значимо более выраженным у больных, которые при рандомизации принимали сниженную дозу эдоксабана, по сравнению с больными, у которых его дозу не снижали.

Частота развития побочных эффектов была сходной во всех трех группах. Доля больных, у которых отмечались повышенный уровень печеночных ферментов или признаки повреждения клеток печени, также была сходной во всех трех группах.

Результаты анализа, выполненного исходя из допущения, что все

больные получили назначенное лечение, свидетельствовали о том, что частота развития инсульта или ЭСБКК была меньше при использовании высокой дозы эдоксабана по сравнению с применением его низкой дозы ( $p < 0,001$ ); такое различие было в основном обусловлено относительным снижением на 29 % частоты развития ишемического инсульта при приеме высокой дозы эдоксабана (такой инсульт развивался у 236 и 333 больных соответственно), что оказывало большее влияние на такой показатель, чем некоторое увеличение числа геморрагических инсультов при приеме высокой дозы эдоксабана по сравнению с низкой дозой (такой инсульт развивался у 49 и 30 больных соответственно), несмотря на то что последствия геморрагических инсультов были более тяжелыми по сравнению с последствиями ишемических инсультов. Прием низкой дозы эдоксабана по сравнению с высокой дозой сопровождался статистически значимо меньшей частотой развития кровотечений, включая тяжелые кровотечения, внутричерепные кровоизлияния и тяжелые или клинически значимые нетяжелые кровотечения. Не было отмечено статистически значимых различий между группами приема двух разных доз эдоксабана по смертности от осложнений ССЗ и общей смертности.

### Вывод

Прием как высокой, так и низкой дозы эдоксабана был не менее эффективен по сравнению с применением варфарина для профилактики инсульта или ЭСБКК, но сопровождался статистически значимо меньшей частотой развития кровотечений и менее высокой смертностью от осложнений ССЗ.

### Комментарий

В ходе выполнения исследования ENGAGE AF-TIMI 48 применение обеих доз эдоксабана было не менее эффективно по сравнению с приемом варфарина, качество терапии которым было хорошим (медиана выраженного в процентах от общей

продолжительности наблюдения периода, в течение которого МНО находилось в терапевтическом диапазоне, достигала 68,4 %) для профилактики инсульта или ЭСБКК; причем прием высокой дозы эдоксабана сопровождался тенденцией к более высокой эффективности по сравнению с применением варфарина. Отмечена сходная частота развития ишемического инсульта в группе высокой дозы эдоксабана и группе варфарина, но частота развития такого инсульта была больше при использовании низкой дозы эдоксабана. Частота развития геморрагического инсульта и смертность от осложнений ССЗ были статистически значимо ниже при использовании обеих доз эдоксабана по сравнению с варфарином.

По сравнению с применением варфарина прием эдоксабана сопровождался устойчивым и зависимым от дозы снижением частоты развития кровотечения любого типа, включая тяжелые кровотечения, внутричерепные кровоизлияния и угрожающие жизни кровотечения. Единственным исключением были желудочно-кишечные кровотечения, которые по сравнению с приемом варфарина чаще развивались при использовании высокой дозы эдоксабана, но реже – при применении низкой дозы эдоксабана. Частота развития таких неблагоприятных исходов, как осложнения ССЗ, смерть от любой причины и кровотечение, которые были включены в комбинированный показатель суммарной клинической эффективности, была статистически значимо меньше при применении обеих доз эдоксабана по сравнению с варфарином. Учитывая очень низкую частоту пропущенных данных (0,5 %), полученные данные можно считать надежными.

Результаты анализа в подгруппах больных с разными характеристиками свидетельствовали об устойчивости влияния исследуемой терапии на основные показатели эффективности и безопасности, включая данные анализа в подгруппах, сформированных в зави-



симости от демографических характеристик; риска развития инсульта, который оценивали с помощью шкалы CHADS<sub>2</sub>, и региона проживания. В устойчивости результатов анализа в подгруппах было лишь три исключения: 1) у больных, которые ранее не принимали АВК, риск развития инсульта и ЭСБКК был статистически значимо ниже при применении высокой дозы эдоксабана по сравнению с варфарином, но частота развития таких исходов была сходной у больных, которые ранее принимали АВК; 2) применение низкой дозы эдоксабана в сочетании с амиодароном или аспирином увеличивало лечебный эффект использования такой дозы эдоксабана (такие результаты, по мнению авторов, могли быть обусловлены умеренным увеличением концентрации эдоксабана в крови при сочетанном приеме амиодарона [7], а также более эффективной профилактикой инсульта при сочетанном приеме аспирина [8]); 3) применение сниженной дозы эдоксабана у больных с умеренно нарушенной функцией почек, массой тела 60 кг или менее, а также при сопутствующем применении ингибиторов Р-гликопротеина сопровождалось снижением риска развития кровотечений при использовании обоих режимов терапии. Результаты поискового анализа, выполненного для оценки связи между безопасностью, эффективностью и применением сниженной дозы (по сравнению с отсутствием снижения дозы), свидетельствовали о еще более выраженном уменьшении частоты развития кровотечений при использовании эдоксабана по сравнению с варфарином в подгруппе больных, у которых доза снижалась, в отсутствие отчетливого снижения эффекта терапии. Следует отметить, что изменение дозы эдоксабана допускалось и после рандомизации, поскольку факторы, влияющие на клиренс препарата, могут изменяться со временем.

Результаты исследования свидетельствуют о безопасности применения эдоксабана в отсутствие развития непредполагаемых побочных

эффектов, а также о меньшей частоте побочных эффектов при приеме эдоксабана по сравнению с варфарином (при медиане выраженного в процентах от общей продолжительности наблюдения периода, в течение которого МНО находилось в терапевтическом диапазоне, 68,4 %) и благоприятном влиянии его приема на показатель суммарной клинической эффективности.

Известно, что несмотря на отсутствие у эдоксабана специфического антидота, доступного в клинической практике, применение кровоостанавливающих средств приводит к устранению его противосвертывающего действия [9]. Обеспечение доступности надежного реактива для определения активности Ха-фактора [10] и специфических средств для устранения противосвертывающего действия эдоксабана [11] теоретически в экстренных ситуациях может повысить безопасность использования эдоксабана, но в настоящее время в клинической практике такие возможности отсутствуют. Следует отметить, что частота развития ИМ не изменялась при применении эдоксабана по сравнению с варфарином. Кроме того, перевод больных с приема эдоксабана на открытый прием антикоагулянтов в конце исследования не приводил к увеличению риска развития инсульта или кровотечения.

Результаты ранее выполненных РКИ, включавших больных с ФП, свидетельствовали о том, что прием дабигатрана, ривароксабана и апиксабана был, по крайней мере, не менее эффективен, чем применение варфарина, и сопровождался меньшей частотой развития внутричерепных кровоизлияний [12-14]. Как и эдоксабан, такие препараты могут назначаться в постоянных дозах в отсутствие наблюдения за лабораторными показателями в качестве стандартной тактики, а также имеют меньшее число взаимодействий с лекарственными средствами и пищевыми продуктами по сравнению с АВК. Несмотря на возможность небольших различий между раз-

ными препаратами из класса новых пероральных антикоагулянтов по влиянию на частоту развития инсульта, ИМ, кровотечений и смертность [15], для ответа на вопрос о наличии реальных различий между клинической эффективностью и безопасностью их применения, а также о том, не становятся ли возможные различия просто отражением особенностей фармакологических свойств препаратов и применяемых доз; характеристик больных, включенных в исследование; качества наблюдения за эффективностью приема варфарина или других особенностей РКИ, необходимо выполнение прямых сравнительных исследований [16].

К положительным характеристикам исследования ENGAGE AF-TIMI 48 следует отнести большой размер выборки; длительный период наблюдения; минимальное число пропущенных данных; большую по сравнению со средней продолжительность периода, в течение которого в группе варфарина МНО находилось в терапевтическом диапазоне; использование разных доз эдоксабана, принимаемых 1 раз в сутки, диапазон которых составлял от 15 до 60 мг с возможностью динамического изменения доз в ходе выполнения исследования. Кроме того, использование подробного плана перевода больных на открытый прием антикоагулянта обуславливало низкую частоту развития осложнений после прекращения приема исследуемых препаратов и равномерное распределение случаев таких осложнений между группами. Такие данные позволяют предположить отсутствие у эдоксабана рикошетной активации свертывающей системы крови после прекращения его приема.

Таким образом, следует еще раз отметить, что применение обеих доз эдоксабана 1 раз в сутки было не менее эффективно по сравнению с приемом варфарина для профилактики инсульта или ЭСБКК и сопровождалось статистически значимо меньшей частотой развития кровотечений и смертностью от осложнений ССЗ.

**Список литературы:**

1. Matsushima N., Lee F., Sato T., et al. Bioavailability and safety of the factor Xa inhibitor edoxaban and the effects of quinidine in healthy subjects. *Clin Pharm Drug Dev* 2013;2:358 –366.
2. Ogata K., Mendell-Harary J., Tachibana M., et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010; 50:743 – 753.
3. Weitz J.I., Connolly S.J., Patel I., et al. Randomised, parallel-group, multi-centre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2010;104:633 –641.
4. Salazar D.E., Mendell J., Kastrissios H., et al. Modelling and simulation of edoxaban exposure and response relationships in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2012;107:925 –936.
5. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406 –1415.
6. Schulman S., Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005;3:692 –694.
7. Mendell J., Zahir H., Matsushima N., et al. Drug-drug interaction studies of cardiovascular drugs involving P-glycoprotein, an efflux transporter, on the pharmacokinetics of edoxaban, an oral factor Xa inhibitor. *Am J Cardiovasc Drugs* 2013;13:331 –342.
8. 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;146:857 –867.
9. Fukuda T., Honda Y., Kamisato C., et al. Reversal of anticoagulant effects of edoxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, with haemostatic agents. *Thromb Haemost* 2012;107:253 –259.
10. Samama M.M., Mendell J., Guinet C., et al. In vitro study of the anticoagulant effects of edoxaban and its effect on thrombin generation in comparison to fondaparinux. *Thromb Res* 2012;129:e77 –e82.
11. Laulicht B., Bakhru S., Jiang X., et al. Antidote for new oral anticoagulants: mechanism of action and binding specificity of PER977. Presented at the XXIV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, Amsterdam, June 29 –July 4, 2013. abstract.
12. 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. [Erratum, *N Engl J Med* 2010;363:1877.]
13. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J.V., et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981 –992.
14. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883 –891.
15. Dogliotti A., Paolasso E., Giugliano R.P. Novel oral anticoagulants in atrial fibrillation: a meta-analysis of large, randomized, controlled trials vs warfarin. *Clin Cardiol* 2013;36:61 –67.
16. Grip L.T., Ruff C.T., Giugliano R.P. New oral antithrombotic strategies: 2013 update on atrial fibrillation. *Hot Topics Cardiol* 2013;31:7 –18.

# Профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий



В.В. Скворцов, В.Д. Шевченко, Д.А. Штонда, Г.И. Малякин  
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ

**Фибрилляция предсердий (ФП) – одна из наиболее частых сердечных аритмий, приводящая к инвалидности и смерти пациентов. Заболеваемость ФП среди населения увеличивается с каждым годом и в настоящее время составляет 1,5–2%, у людей старше 70 лет ФП встречается примерно в 5% случаев [6, 9].**

**Несмотря на значительные успехи в лечении пациентов с ФП, постоянная и пароксизмальная форма неклапанной ФП является одним из основных факторов риска ишемического инсульта (ИИ), что увеличивает вероятность его развития в 3–4 раза [5].**

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, инсульт, новые пероральные антикоагулянты, Риварокс.

## Prevention of stroke in patients with atrial fibrillation

V.V. Skvortsov, V.D. Shevchenko, D.A. Shtonda, G.I. Malyakin, VSMU

**Summary:** Atrial fibrillation (AF) is one of the most common cardiac arrhythmias leading to disability and death of patients. The incidence of AF among the population is increasing every year and is currently 1.5-2%, in people over 70 years of age, AF occurs in about 5% of cases [6, 9].

Despite significant advances in the treatment of patients with AF, persistent and paroxysmal nonvalvular AF is one of the main risk factors for ischemic stroke (IS), which increases the likelihood of its development by 3-4 times [5].

**Keywords:** atrial fibrillation, stroke, new oral anticoagulants, Rivarox.

У больных с ФП риск инсульта увеличивается с возрастом, при наличии сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, сахарного диабета, предшествующих эпизодов тромбоэмболии, кальцификации митрального клапана, тромба в левом предсердии [1].

### Механизмы развития фибрилляции предсердий

Многие сопутствующие факторы (структурная патология сердца, АГ, СД), а также, главным образом, сама ФП способствуют медленному, но непрерывному развитию структурных преобразований ткани предсердий. Характерной особенностью этого процесса является активация фибробластов, усиление образования соединительной ткани и прогрессирование фиброза. Кроме того, у пациентов с ФП и сопутствующими заболеваниями, предрасполагающими

ми ее развитию, может быть обнаружено структурное ремоделирование (жировая инфильтрация клеток в ткани предсердий, воспалительная инфильтрация, гипертрофия кардиомиоцитов, некроз и амилоидоз), которое также приводит к электрической диссоциации кардиомиоцитов и нарушению локальной проводимости, что способствует закреплению и поддержанию аритмии. У многих пациентов структурный процесс ремоделирования предсердий начинается задолго до начала ФП [1]. Поскольку некоторые структурные изменения в будущем необратимы, раннее начало терапии кажется разумным.

Все происходящие функциональные и структурные изменения при инфаркте миокарда предсердий в сочетании с нарушением реологии крови, особенно застой элементов, образующихся в ушке левого предсердия, способствуют формирова-

нию гиперкоагуляционной среды. Кроме того, даже кратковременные пароксизмы ФП приводят к повреждению миокарда предсердий и экспрессии протромботических факторов на поверхности эндокарда, наряду с активацией тромбоцитов и воспалительных клеток, что также способствует поддержанию генерализованной гиперкоагуляции [1].

Таким образом, механизмы системной и локальной предсердной активации системы коагуляции объясняют долгосрочный риск инсульта даже при наличии кратковременных эпизодов ФП.

### Классификация фибрилляции предсердий

**По течению и длительности аритмии [1]:**

1. Впервые диагностированная ФП – ФП, которая не была диагностирована ранее, независимо от



- длительности аритмии или тяжести связанных с ней симптомов.
- Пароксизмальная ФП – самостоятельно купирующаяся, в большинстве случаев в течение 48 часов. Некоторые пароксизмы ФП могут продолжаться до 7 сут. Эпизоды ФП, купированные кардиоверсией в течение 7 дней, следует относить к пароксизмальной форме ФП.
  - Персистирующая ФП – ФП, которая длится более 7 дней, включая эпизоды, купированные кардиоверсией или медикаментозно спустя 7 сут. и более.
  - Длительно персистирующая ФП – длительный эпизод ФП более 1 года, при условии выбора стратегии контроля ритма.
  - Постоянная ФП – форма ФП, когда совместно пациентом (и врачом) принято согласованное решение не осуществлять попытки восстановления СР. Соответственно, проведение интервенционных вмешательств, направленных на контроль ритма, по определению, не требуется. Однако, если решение пересматривается в пользу стратегии контроля ритма, то аритмию следует классифицировать как длительно персистирующую ФП.

**Клиническая классификация фибрилляции предсердий [1]:**

- **Вторичная ФП на фоне структурной патологии сердца** (повышение давления в ЛП и его структурное ремоделирование в сочетании с активацией симпатической нервной системы и ренин-ангиотензиновой системы).
- **Очаговая ФП** (локальные триггеры, большинство из которых расположены в легочных венах. Этот тип аритмии также включает ФП вследствие одиночных или множественных зон re-entry).
- **Полигенная ФП** (в настоящее время недостаточно изучена. Наличие некоторых вариантов генетических мутаций может повлиять на исход лечения).
- **Постоперационная ФП** (в остром периоде после оперативного вмешательства играют роль следующие факторы – воспаление,

окислительный стресс, повышенная симпатическая активность, электролитные нарушения и перегрузка объемом, действие которых реализуется в условиях имеющегося субстрата).

- **ФП у пациентов с митральным стенозом или протезами клапанов** (перегрузка давлением (вследствие стеноза) и объемом (вследствие регургитации) являются основными причинами увеличения ЛП и структурного ремоделирования).
- **ФП у спортсменов** (повышение вагусного влияния и увеличение объема ЛП).
- **Моногенная ФП** (аритмогенные механизмы, ответственные за развитие внезапной смерти, с большей вероятностью способствуют развитию ФП).

**Классификация по выраженности клинических симптомов (табл. 1).**

Таблица 1. Модифицированная шкала оценки симптомов EHRA [2]

Модифицированная оценка EHRA	Симптомы	Описание
I	Отсутствуют	Нет симптомов, связанных с ФП
IIa	Легкие	Обычная жизнедеятельность не нарушена ввиду симптомов ФП
IIb	Умеренные	Обычная жизнедеятельность не нарушена ввиду симптомов ФП, но пациент испытывает дискомфорт
III	Тяжелые	Выраженные симптомы; изменена повседневная активность ввиду симптомов ФП
IV	Инвалидизирующие	Нормальная повседневная активность невозможна

**Клиническая картина [1]**

В большинстве случаев ФП имеет довольно выраженные симптомы, так как начинается ощущение нерегулярного ритма, тахикардии, одышки в покое и при физической нагрузке, обнаружение триггеров развития приступа (физическая активность, эмоциональное напряжение, прием алкоголя и др.). В редких случаях наблюдается бессимптомный вариант фибрилляции предсердий, когда пациент не жалуется и аритмия выявляется «случайно» при обращении к врачу по другой причине. Жалобы могут отсутствовать, особенно в тех

случаях, когда аритмия присутствует много лет, и этот ритм стал привычным.

**Факторы риска развития ФП [1,7]**

- генетическая предрасположенность,
- возраст старше 50 лет,
- курение,
- употребление алкоголя,
- физические нагрузки,
- артериальная гипертензия,
- хроническая сердечная недостаточность,
- клапанная патология сердца,
- дисфункция щитовидной железы,
- ожирение,
- сахарный диабет,
- хроническая обструктивная болезнь легких, апноэ сна и другие респираторные заболевания,
- хроническая болезнь почек.

**Диагностика [1]**

**Лабораторная диагностика** – позволяет выявить факторы развития ФП:

- общий анализ крови,
- общий анализ мочи,
- определение глюкозы крови натощак,
- биохимическое исследование крови (билирубин, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, креатинин),
- электролиты крови,
- гормоны гипофиза и щитовидной железы (ТТГ, Т3, Т4, анти-ТПО),
- липидный спектр.



### **Инструментальная диагностика**

Диагноз ФП основывается на выявлении типичной ЭКГ-картины (неправильный ритм, отсутствие отчетливых P-волн, различные интервалы R-R, изменение интервала между двумя возбуждениями предсердий с интервалом менее 0,200 сек).

### **Прогнозирование риска развития инсульта и геморрагических осложнений**

В клинической практике рекомендовано оценивать риск инсульта у пациентов с ФП на основании шкалы CHA2DS2-VASc, представляющей собой расширение шкалы CHADS2, к которой добавлены другие независимые факторы риска. Преимущество шкалы CHA2DS2-VASc состоит в том, что она позволяет лучше прогнозировать риск инсульта, чем CHADS2 (группы низкого риска по шкале CHADS2 имеют очень высокий риск тромбоэмболических осложнений) [1, 4].

Аббревиатура CHA2DS2-VASc происходит от первых букв английских названий индивидуальных факторов риска инсульта [9]:

- Congestive heart failure – хроническая сердечная недостаточность,
- Hypertension – артериальная гипертензия,
- Age – возраст 75 лет и старше,
- Diabetes mellitus – сахарный диабет,
- Stroke – ИИ или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе,
- Vascular disease – сосудистые заболевания,
- Age – возраст 65-74 года,
- female Sex category – женский пол.

По этой шкале 2 балла были приспаны инульту или ТИА (следовательно, индекс 2 был присвоен букве «S») и 1 балл – другим факторам. Чем выше показатель CHA2DS2-VASc, тем выше риск инсульта и наоборот (табл. 2).

Как правило, пациенты без клинического риска инсульта не нуждаются в антитромботической терапии, тогда как при наличии  $\geq 1$  балла по шкале CHA2DS2-VASc для мужчин и  $\geq 2$  баллов для женщин

вероятность тромбоэмболических осложнений возрастает, и назначение ОАК сопровождается значительным терапевтическим преимуществом [5].

### **Профилактика инсульта у пациентов с ФП**

В течение 50 лет антагонисты витамина К (АВК) (варфарин) и ацетилсалициловой кислоты (ААС) были основными препаратами для профилактики кардиоэмболического инсульта, связанного с ФП. Из-за множества сложностей и особенностей применения варфарина, такие как постоянная необходимость контроля МНО, особенности взаимодействия с лекарственными средствами и пищей, возникла необходимость в поиске более эффективных, безопасных и простых в применении и контроле лекарств [4, 8].

Новые пероральные антикоагулянты (НОАК), и в частности такой препарат, как Риварокс (ривароксабан), являются значительным достижением в профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. Преимущество НОАК перед варфарином заключается в его стабильном и предсказуемом эффекте, минимальном взаимодействии с большинством лекарств, отсутствии необходимости лабораторного контроля, отсутствии взаимодействия с пищей, относительно быстром начале и прекращении действия [1, 5].

Риварокс является высокоселективным прямым ингибитором фактора Ха свертывания крови. Ингибирование Ха фактора нарушает внутренние и внешние пути каскада свертывания крови, что приводит к подавлению как образования тромбина, так и формирования тромбов. Риварокс не ингибирует тромбин (активированный II фактор) и не влияет на тромбоциты [1].

Рекомендуемая доза препарата для профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий составляет 20 мг 1 раз в сутки, пациентам с нарушением функции почек (С<sub>к</sub> креатинина 30-49 мл/мин) назначают 15 мг 1 раз в сутки независимо от приема пищи.

XANTUS – это первое международное проспективное неинтервенционное исследование, посвященное

изучению использования ривароксабана у пациентов с неклапанной ФП и риска тромбоэмболических осложнений. Лечащий врач определяет дозировку препарата и продолжительность лечения. Пациенты наблюдались в течение 1 года. Пациенты, преждевременно прекратившие прием препарата, наблюдались в течение 30 дней после приема последней дозы ривароксабана. Результаты исследования показали низкую частоту кровотечений и кардиоэмболического инсульта при применении ривароксабана. Данные, полученные в исследовании XANTUS, согласуются и дополняют данные, полученные в исследовании ROCKET AF, что подтверждает эффективность этого препарата [4, 6].

Существенными преимуществами препарата Риварокс является прием один раз в день, что увеличивает приверженность пациентов лечению, молекула препарата закупается в Европе, компания АО «Нобел АФФ», которая производит Риварокс, известна своим хорошим соотношением цена-качество производимых кардиологических препаратов.

### **Противопоказания [1]:**

- повышенная чувствительность к ривароксабану или вспомогательным веществам препарата,
- клинически значимое активное кровотечение,
- состояние, которое считается важным фактором риска массивного кровотечения,
- сопутствующая терапия любыми другими антикоагулянтами, за исключением особых случаев перехода на другую антикоагулянтную терапию или когда НФГ вводится в дозах, необходимых для обеспечения проходимости центрального венозного или артериального катетера,
- заболевание печени, сопровождающееся коагулопатией, связанной с риском развития клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени класса В и С по Child-Pugh,
- беременность и период грудного вскармливания,
- лица с наследственной непереносимостью фруктозы, дефицитом

фермента Ларр – лактазы, мальабсорпцией глюкозы-галактозы.

#### С осторожностью [1, 5]:

При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения необходимо тщательно наблюдать за пациентами для выявления признаков кровотечения. Следовательно, в дополнение к адекватному клиническому наблюдению, если целесообразно, может иметь значение определение уровня гемоглобина/гематокрита для выявления скрытого кровотечения и количественная оценка клинической значимости явного кровотечения. Возможно осторожное применение препарата при лечении больных с клиренсом креатинина 15-49 мл/мин. Применение Риварокса не рекомендуется у больных с клиренсом креатинина <15 мл/мин.

При лечении больных с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30-49 мл/мин), получающих сопутствующее лечение другими препаратами, повышающими концентрацию ривароксабана в плазме крови.

Риварокс не рекомендуется пациентам с повышенным риском кровотечения, таким как:

- врожденная или приобретенная склонность к кровотечениям,
- неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия,

- другие заболевания желудочно-кишечного тракта без активного изъязвления, которые могут осложняться кровотечениями,
- сосудистая ретинопатия,
- бронхоэктазы или легочное кровотечение в анамнезе.

При необходимости проведения инвазивных процедур или хирургического вмешательства, прием Риварокса следует прекратить как минимум за 24 часа до вмешательства. Если процедура не может быть отсрочена, следует провести оценку повышенного риска развития кровотечения с учетом неотложности вмешательства.

Возобновить прием следует как можно раньше после вмешательства при условии наличия соответствующих клинических показателей и достижения должного гемостаза.

#### Лекарственное взаимодействие [1, 4, 5]

При одновременном применении противогрибковых препаратов азоловой группы, ингибиторы протеазы ВИЧ повышают концентрацию Риварокса в плазме до клинически значимого уровня (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечений.

При совместном приеме с другими антикоагулянтами возникает высокий риск кровотечений.

При одновременном использовании Риварокса с препаратами, влияющими на гемостаз (НПВС, АСК, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина/серотонина-нораэpineфрина), отмечена более высокая частота массивных или немассивных, клинически значимых кровотечений.

#### Заключение

Риварокс – препарат с убедительной доказательной базой безопасного воздействия, хорошим соотношением цена-качество, эффективный в отношении предупреждения кардиоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. Современные рекомендации по ведению больных с ФП подчеркивают первостепенную важность антикоагулянтной терапии и отдают предпочтение использованию НОАК, в том числе ривароксабана, эффективность и безопасность которого у разных групп пациентов с ФП была продемонстрирована при анализе многочисленных подгрупп, в том числе у пожилых, при вторичной профилактике инсульта, нарушенной функции почек, наличии инфаркта миокарда в анамнезе, при лекарственной полипрагмазии.

Таким образом, Риварокс становится многообещающей альтернативой варфарину для профилактики инсульта у пациентов с ФП.

#### Список литературы:

1. Kirchhof P, Benussi S, Zamorano J.L., Badimon L., Barón-Esquivias G., Bueno H., Aboyans V., Dean V., Achenbach S., Baumgartner H., Agewall S., Bax J.J., Cacerj S., Piepoli M.F., Erol C., Fitzsimons D., Lip G.Y.H., Nihoyannopoulos P., Gaemperli O., Roffi M. et al. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS / Российский кардиологический журнал № 7 (147) | 2017 С. 7-86.
2. Wynn GJ, Todd DM, Webber M, Bonnett L, McShane J, Kirchhof P, Gupta D. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace* 2014;16: P965-972.
3. Захарьян Е.А., Садовой В.И., Зекрияева С.Р., Солдатова О.В. Новые оральные антикоагулянты как эффективная и безопасная профилактика кардиоэмболического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий / *КТЖ* 2019, №4 С. 59-63.
4. Каногорский С.Г. Применение ривароксабана в реальной клинической практике: результаты проспективного наблюдательного исследования XANTUS у больных с фибрилляцией предсердий / *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2016;12(4) С. 443-449.
5. Куликов А.Ю., Проценко М.В., Сердечная Е.В. Фармакоэкономический анализ включения ривароксабана в текущие алгоритмы профилактики инсультов у пациентов с фибрилляцией предсердий / *КАРДИОЛОГИЯ (KARDIOLOGIJA)*, 2016;56:11 С. 71-77.
6. Максимов Р.С., Дмитриева Р.В., Деомидов Е.С., Максимова И.Д. Профилактика инсульта при фибрилляции предсердий у пожилых пациентов / *Бюллетень медицинских Интернет-конференций* 2015. Том 5. № 3 С. 176-178.
7. Остроумова О.Д., Воеводина Н.Ю., Гусева Т.Ф., Павлеева Е.Е., Пиксина Г.Ф., Голобородова И.В. Профилактика инсульта у пациента с фибрилляцией предсердий и сопутствующими заболеваниями / *Системные гипертензии* | 2018 | том 15 | №2 С. 55-59.
8. Остроумова О.Д., Пиксин Г.Ф., Павлеева Е.Е., Фомина В.М. Профилактика повторного инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий: фокус на эффективность и безопасность ривароксабана / *Эффективная фармакотерапия*. 33/2017 С. 18-25.
9. Явелов И.С. Профилактика инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий / *Медицинский совет* №12, 2017 С. 154-160.

# ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ

Антитромботические препараты. Прямые ингибиторы фактора Ха.	Тромбозға қарсы препараттар. Ха факторының тікелей тежегіштері.
<b>РИВАРОКС 10</b> <b>РИВАРОКС 15</b> <b>РИВАРОКС 20</b>	<b>РИВАРОКС 10</b> <b>РИВАРОКС 15</b> <b>РИВАРОКС 20</b>
Ривароксабан 10 мг, 15мг, 20мг 30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой	Ривароксабан 10 мг, 15мг, 20мг Үлбірлі қабықпен қапталған 30 таблетка
<b>ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ</b> <b>Для дозировки 10мг</b> <ul style="list-style-type: none"><li>лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбозомболии легочной артерии (ТЭЛА), а так же профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА у взрослых</li><li>профилактика венозной тромбозомболии (ВТЭ) у взрослых пациентов после планового протезирования тазобедренного или коленного сустава</li></ul> <b>Для дозировки 15мг, 20мг</b> <ul style="list-style-type: none"><li>лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбозомболии легочной артерии (ТЭЛА), а так же профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА у взрослых</li><li>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 <math>\geq 75</math> лет, сахарный диабет, ранее перенесенные инсульт или транзиторная ишемическая атака</li></ul>	<b>ҚОЛДАНЫЛУЫ</b> <b>10 мг дозасы үшін</b> <ul style="list-style-type: none"><li>ересектерде терең веналар тромбозы (ТВТ) мен өкпе артериясының тромбозомболиясын (ӨАТЭ) емдеу, сондай-ақ, ТВТ мен ӨАТЭ қайталануының профилактикасы</li><li>ұршық немесе тізе буынын жоспарлы протездеуден кейінгі ересек пациенттерде вена тромбозомболиясының (ВТЭ) профилактикасы</li></ul> <b>15 мг, 20 мг дозалары үшін</b> <ul style="list-style-type: none"><li>ересектерде терең веналар тромбозы (ТВТ) мен өкпе артериясының тромбозомболиясын (ӨАТЭ) емдеу, сондай-ақ, ТВТ мен ӨАТЭ қайталануының профилактикасы</li><li>жүрекшелердің клапандық емес фибрилляциясы бар және жүректің іркілісті жеткіліксіздігі, гипертензия, <math>\geq 75</math> жас шамасы, қант диабеті, бұрын бастан өткерген инсульт немесе транзиторлық ишемиялық шабуыл сияқты бір немесе бірнеше қауіп факторлары бар ересек пациенттерде инсульт пен жүйелі эмболияның профилактикасы үшін</li></ul>
<b>СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ</b> <i>Профилактика венозной тромбозомболии (ВТЭ) у взрослых пациентов после планового протезирования тазобедренного или коленного сустава</i> Рекомендуемая доза препарата составляет 1 таблетка Риварокс 10 мг 1 раз в сутки. Первую дозу следует принять через 6-10 часов после операции, при условии достигнутого гемостаза. Продолжительность лечения определяется типом большой ортопедической операции и зависит от индивидуального риска развития ВТЭ у пациента. <ul style="list-style-type: none"><li>После планового протезирования тазобедренного сустава рекомендованная продолжительность лечения составляет 5 недель.</li><li>После планового протезирования коленного сустава рекомендованная продолжительность лечения составляет 2 недели.</li></ul> <i>Профилактика инсульта и системной эмболии</i> 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.  <i>Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбозомболии легочной артерии (ТЭЛА), а так же профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА у взрослых</i> Рекомендованная доза Риварокс для начального лечения острого ТГВ или ТЭЛА составляет 15 мг два раза в сутки в течение первых 3 недель, с последующим приемом Риварокс 20 мг один раз в сутки для продолжения терапии и профилактики повторного ТГВ и ТЭЛА.	<b>ҚОЛдану тәсілі және дозалары</b> <i>Ұршық немесе тізе буынын жоспарлы түрде протездеуден кейінгі ересек пациенттердегі вена тромбозомболиясының (ВТЭ) профилактикасы</i> Препараттың ұсынылатын дозасы Риварокс 10 мг тәулігіне 1 рет 1 таблеткасын құрайды. Алғашқы дозасын гемостазға қол жеткізілген жағдайда, операциядан кейін 6-10 сағаттан соң қабылдау керек. Емдеу ұзақтығы ауқымды ортопедиялық операцияның типіне қарай анықталады және пациенттегі ВТЭ дамуының жекелей қаупіне тәуелді. <ul style="list-style-type: none"><li>Ұршық буынына жүргізілген жоспарлы протездеуден кейін емдеудің ұсынылатын ұзақтығы 5 аптаны құрайды.</li><li>Тізе буынына жүргізілген жоспарлы протездеуден кейін емдеудің ұсынылатын ұзақтығы 2 аптаны құрайды.</li></ul> <i>Инсульт пен жүйелі эмболияның профилактикасы</i> Ұсынылатын дозасы күн сайын тәулігіне бір рет 20 мг (1 таблетка) құрайды. Инсульт пен жүйелі эмболия профилактикасының артықшылығы қан кету қаупінен асып түсетін жағдайда, емдеуді ұзақ уақыт бойы жалғастыру керек.  <i>Ересектерде терең веналар тромбозы (ТВТ) мен өкпе артериясының тромбозомболиясын (ӨАТЭ) емдеу, сондай-ақ ТВТ мен ӨАТЭ қайталануының профилактикасы</i> Риварокстың жедел ТВТ немесе ӨАТЭ бастапқы емі үшін ұсынылатын дозасы алғашқы 3 апта бойына тәулігіне екі рет 15 мг құрайды, содан кейін ТВТ мен ӨАТЭ қайталануының емі мен профилактикасының жалғастыру үшін тәулігіне бір рет 20 мг Риварокс қабылданады.
<b>ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ</b> анемия (включая соответствующие лабораторные параметры) <ul style="list-style-type: none"><li>головокружение, головная боль</li><li>кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву)</li><li>артериальная гипотензия, гематома</li><li>носовое кровотечение, кровохарканье</li><li>кровотечение десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта и животе, диспепсия, тошнота, запор*, диарея, рвота*</li><li>зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимозы, кожные и подкожные кровоизлияния</li><li>боли в конечностях*</li><li>кровотечение из урогенитального тракта (в том числе гематурия и меноррагия**), почечная недостаточность (в том числе повышение уровня креатинина в крови, повышение уровня мочевины в крови)*</li><li>лихорадка*, периферические отеки, ухудшение общего самочувствия (включая утомляемость и астению)</li><li>повышение уровня трансаминаз</li><li>кровоизлияния после проведенных процедур (в том числе послеоперационная анемия и кровотечение из раны), кровоподтек, выделения из раны*</li></ul>	<b>ЖАҒЫМСЫЗ ӨСЕРЛЕРІ</b> <ul style="list-style-type: none"><li>анемия (сәйкесінше зертханалық параметрлерді қоса)</li><li>бас айналуы, бас ауыруы</li><li>көзге қан құйылуы (конъюнктиваның қанталауын қоса)</li><li>артериялық гипотензия, гематома</li><li>мұрыннан қан кету, қан түкіру</li><li>қызыл иектен қан кету, асқазан-ішектен қан кету (ректальді қан кетуді қоса), асқазан-ішек жолы және іш аймағының ауыруы, диспепсия, жүрек айнуы, іш қатуы*диарея, құсу*.</li><li>қышыну (жайылған қышынудың жиі емес жағдайларын қоса), бөртпе, экхимоздар, терінің және тері астының қанталауы</li><li>аяқ-қолдардың ауыруы*</li><li>урогениталий жолынан қан кету (гематурия мен меноррагияны қоса**), бүйрек жеткіліксіздігі (қандағы креатинин деңгейінің жоғарылауын, мочевина деңгейінің жоғарылауын қоса)*</li><li>қызба*, шеткері ісінулер, жалпы жай-күйдің нашарлауы (қажығыштық пен астенияны қоса)</li><li>трансаминазалар деңгейінің жоғарылауы</li><li>жүргізілген емшаралардан кейін қан құйылу (операциядан кейінгі анемия мен жарадан қан кетуді қоса), қанталау, жарадан шыққан бөліністер*</li></ul>

<p><b>ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• гиперчувствительность к ривароксабану или вспомогательным веществам препарата</li> <li>• активное клинически значимое кровотечение</li> <li>• нарушение или состояние, считающееся значимым фактором риска массивного кровотечения, такие как имеющаяся или недавно имевшая место язва желудочно-кишечного тракта, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавняя травма головного или спинного мозга, недавнее хирургическое вмешательство на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутрочерепное кровоизлияние, диагностированное или подозрение на варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные аномалии развития, сосудистые аневризмы или патология крупных сосудов спинного или головного мозга</li> <li>• сопутствующая терапия любыми другими антикоагулянтами, такими как нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (энксапарин, далтепарин и т.п.), производные гепарина (фондапаринукс и т.д.), пероральные антикоагулянты (варфарин, дабигатран этексилат, апиксабан и т.п.), за исключением особых случаев перехода на другую антикоагулянтную терапию или когда НФГ вводится в дозах, необходимых для обеспечения проходимости центрального венозного или артериального катетера</li> <li>• заболевание печени, сопровождающееся коагулопатией, связанной с риском развития клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени класса В и С по Чайлд-Пью</li> <li>• беременность и период грудного вскармливания</li> <li>• лица с наследственной непереносимостью фруктозы, дефицитом фермента Lарр – лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы</li> </ul>	<p><b>ҚОЛДАНУҒА БОЛМАЙТЫН ЖАҒДАЙЛАР</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ривароксабанға немесе препараттың қосымша заттарына аса жоғары сезімталдық</li> <li>• клиникалық тұрғыдан белсенді, елеулі қан кету.</li> <li>• асқазан-ішек жолының бұрыннан бар немесе жуырда пайда болған ойық жарасы, қан кету қаупі жоғары қатерлі жаңа түзілімдердің болуы, мидағы немесе жұлынның жуырда алған жарақаты, миға, жұлынға немесе көзге жақын арада жүргізілген хирургиялық араласым, жақын арада болған бассүйекішілік қан құйылу, өңеш веналарының варикозды кеңейі диагнозының анықталуы немесе соған күдіктену, артерия-веналық даму аномалиялары, қантамыр аневризмалары немесе жұлынның немесе мидың ірі қантамырларының патологиясы сияқты көп қан кетудің елеулі қауіп факторы болып саналатын бузылыс немесе жағдай.</li> <li>• фракцияланбаған гепарин (ФБГ), төмен молекулалы гепариндер (энксапарин, далтепарин және т.б.), гепарин туындылары (фондапаринукс және т.б.), пероральді антикоагулянттар (варфарин, дабигатран этексилат, апиксабан және т.с.с.) сияқты кез келген басқа антикоагулянттармен қатарлас емдеу, басқа антикоагулянттық емге көшудің немесе ФБГ венаның немесе артерияның орталық катетерінің өткізгіштігін қамтамасыз ету үшін қажетті дозаларда енгізілетін ерекше жағдайларынан басқасында.</li> <li>• Чайлд-Пью бойынша В және С класты бауыр циррозы бар пациенттерді қоса, клиникалық тұрғыдан елеулі қан кетудің даму қаупімен байланысты коагулопатиямен қатар жүретін бауыр ауруы.</li> <li>• жүктілік және емшек емізу кезеңі.</li> <li>• тұқым қуалайтын фруктоза жақпаушылығы, Lарр – лактаза ферментінің тапшылығы, глюкоза-галактоза мальабсорбциясы бар адамдар.</li> </ul>
<p><b>ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ</b></p> <p>Следует избегать совместного их приема:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• противогрибковые препараты (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол),</li> <li>• нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (включая ацетилсалициловую кислоту) и ингибиторы агрегации тромбоцитов, так как данные препараты, как правило, повышают риск кровотечения.</li> </ul> <p>Совместный прием некоторых лекарственных препаратов снижают или увеличивают концентрацию ривароксабана в крови.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• совместный прием ривароксабана и рифампицина приводит к снижению ривароксабана приблизительно на 50% и параллельному уменьшению его эффективности.</li> <li>• у пациентов с легкой и средней почечной недостаточностью прием эритромицина (500 мг три раза в сутки) приводил к повышению средней концентрации ривароксабана в 1,8 раза по сравнению с лицами с нормальной функцией почек. Эффект эритромицина усиливает влияние почечной недостаточности.</li> <li>• Флуконазол (400 мг один раз в сутки), считающийся умеренным ингибитором СYP3A4, приводит к увеличению средней концентрации ривароксабана в крови. Взаимодействие с флуконазолом, вероятно, не является клинически значимым у большинства пациентов, но может быть потенциально значимым у пациентов высокого риска.</li> </ul>	<p><b>ДӘРІЛЕРМЕН ӨЗАРА ӘРЕКЕТТЕСУІ</b></p> <p>Оларды бірге қабылдаудан аулақ болған жөн:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• зеңге қарсы препараттар (мысалы, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол),</li> <li>• қабынуға қарсы стероидты емес дәрілік заттар (ацетилсалицил қышқылын қоса) және тромбоциттер агрегациясының тежегіштері, өйткені, аталған препараттар, әдетте, қан кету қаупін арттырады.</li> </ul> <p>Кейбір дәрілік препараттарды бірге қабылдау ривароксабанның қандағы концентрациясын төмендетеді немесе арттырады.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ривароксабанды және рифампицинді бірге қабылдау ривароксабанның шамамен 50% төмендеуіне және сонымен қатар тиімділігінің азаюына әкеледі.</li> <li>• бүйректің жеңіл және орташа жеткіліксіздігі бар пациенттерде эритромицинді (тәулігіне үш рет 500 мг) қабылдау бүйрек функциясы қалыпты тұлғалармен салыстырғанда ривароксабанның орташа концентрациясының 1,8 есе жоғарылауына әкеледі. Эритромицинді есері бүйрек жеткіліксіздігінің есерін күшейтеді.</li> <li>• СYP3A4 орташа тежегіші болып саналатын флуконазол (тәулігіне бір рет 400 мг) ривароксабанның қандағы орташа концентрациясының жоғарылауына алып келеді. Флуконазолмен өзара әрекеттесуі пациенттердің көпшілігінде клиникалық тұрғыдан маңызды болмауы ықтимал, бірақ жоғары қауіп тобындағы пациенттерде әлеуетті түрде елеулі болуы мүмкін.</li> </ul>
<p><b>ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ</b></p> <p>Грудное вскармливание не рекомендуется во время лечения.</p> <p>Женщинам следует использовать эффективные методы контрацепции в период лечения Ривароксом.</p> <p><i>Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами</i></p> <p>Риварокс обладает минимальным влиянием на способность управлять автотранспортом и потенциально опасными механизмами. Сообщалось о случаях головокружения (часто) или обморочного состояния (нечасто). Пациентам, у которых наблюдались подобные реакции, следует воздержаться от управления автотранспортом или использования механизмов.</p>	<p><b>АЙРЫҚША НҰСҚАУЛАР</b></p> <p>Емделу кезінде емшек емізбеген жөн.</p> <p>Әйелдер Риварокспен емделу кезінде контрацепцияның тиімді әдістерін пайдалануы керек.</p> <p><i>Көлік құралдарын басқару және механизмдер қызметін көрсету қабілетіне әсері</i></p> <p>Риварокс автокөлік және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне өте аз әсер етеді. Бас айналу (жиі) немесе естен тану жай-күйі (жиі емес) жағдайлары туралы хабарланған. Осындай реакциялар байқалған пациенттер автокөлікті басқарудан немесе механизмдерді пайдаланудан бас тарта тұруы керек.</p>
<p><b>УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК</b> По рецепту</p> <p>№ РК-ЛС-5№024663, № РК-ЛС-5№024662, № РК-ЛС-5№024661 от 03.08.2020 до 03.08.2025.</p> <p><b>АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика» Республика Казахстан, 050008, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е.</b></p> <p>тел: +7 (727) 399-50-50, факс: +7 (727) 399-60-60, e-mail: <a href="mailto:nobel@nobel.kz">nobel@nobel.kz</a>, <a href="http://www.nobel.kz">www.nobel.kz</a> Лицензия № ИПОР 64604515Р от 09.09.2003 г. ISO 9001: 2015 от 10.05.18 г.</p> <p>ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ!</p> <p>САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ</p>	<p><b>ДӘРІХАНАЛАРДАН БОСАТЫЛУ ШАРТТАРЫ</b> Рецепт арқылы</p> <p>ҚР-ДЗ-5№024663, ҚР-ДЗ-5№024662, ҚР-ДЗ-5№024661 03.08.2020 жылдан 03.08.2025ж. дейін</p> <p><b>«Нобел Алматы Фармацевтикалық Фабрикасы» АҚ, Қазақстан Республикасы, 050008, Алматы қ., Шевченко көш., 162 Е.</b></p> <p>тел: +7 (727) 399-50-50, факс: +7 (727) 399-60-60, e-mail: <a href="mailto:nobel@nobel.kz">nobel@nobel.kz</a>, <a href="http://www.nobel.kz">www.nobel.kz</a> 09.09.2003 ж. № ИПОР 64604515Р лицензия 10.05.18ж. ISO 9001: 2015</p> <p>ТАҒАЙЫНДАР ЖӘНЕ ҚОЛДАНАР АЛДЫНДА МЕДИЦИНАДА ҚОЛДАНЫЛУЫ ЖӨНІНДЕГІ НҰСҚАУЛЫҚТЫ МҰҚИЯТ ОҚЫП ШЫҚҚАН ЖӨН!!</p> <p>ӨЗІН-ӨЗІ ЕМДЕУ СІЗДІҢ ДЕНСАУЛЫҒЫҢЫЗҒА ЗИЯН КЕЛТІРУІ МҰМКІН</p>

# Перспективы анти-В-клеточной терапии в ревматологии



**Е.Л. Насонов**<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский Университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра ревматологии Института профессионального образования, Москва, Россия

Нарушение В-клеточной иммунологической толерантности играет центральную роль в патогенезе аутоиммунных ревматических заболеваний и аутоиммунных заболеваний другой природы. В-клетки осуществляют связь между врожденным и приобретенным иммунитетом: экспрессируют Толл-подобные рецепторы, реагирующие на сигналы «опасности» («danger signals»); выступают в роли антиген-презентирующих клеток; индуцируют антиген-специфический иммунный ответ; определяют развитие «иммунологической памяти»; синтезируют широкий спектр цитокинов, регулирующих (стимулирующих или подавляющих) иммунный ответ и воспаление. При аутоиммунных заболеваниях наблюдаются нарушения метаболизма и клеточной сигнализации В-клеток, приводящие к дефектам В-регуляторных, Т-регуляторных, фолликулярных Т-хелперных и дендритных клеток. В-клетки синтезируют органонеспецифические и органоспецифические аутоантитела, являющиеся биомаркерами аутоиммунных заболеваний и играющие важную роль в их иммунопатогенезе. Анти-(пан)-В-клеточная терапия, вызывающая деплецию (истощение) В-клеток в крови и органах-мишенях, эффективна при широком круге аутоиммунных заболеваний. Ее эффективность определяется различными механизмами: подавлением синтеза патогенных аутоантител; модуляцией функции В-клеток (презентация антигенов, синтез цитокинов, костимуляция), Т-лимфоцитов и дендритных клеток. Дальнейшее изучение стратегии «таргетной» анти-В-клеточной терапии, механизмов действия и новых «мишеней» имеет важное значение для прогресса современной ревматологии, в отношении совершенствования стратегии терапии аутоиммунных ревматических болезней.

**Ключевые слова:** аутоиммунные заболевания; В-клетки; ритуксимаб; белимумаб; ревматоидный артрит; системная красная волчанка.

Nasonov E.L.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

## Prospects for anti-b-cell therapy in rheumatology

Impaired B-cell immunological tolerance plays a central role in the pathogenesis of autoimmune rheumatic diseases and autoimmune diseases of another nature. B-cells link innate and acquired immunity: they express Toll-like receptors that respond to danger signals; act as antigen-presenting cells; induce an antigen-specific immune response; determine the development of immunological memory; and synthesize a wide range of cytokines that regulate (stimulate or suppress) an immune response and inflammation. In autoimmune diseases, there are metabolic and B-cellular signaling disturbances that lead to defects in B-regulatory, T-regulatory, follicular T-helper, and dendritic cells. B-cells synthesize organ-nonspecific and organ-specific autoantibodies that are biomarkers for autoimmune diseases and play an important role in their immunopathogenesis. Anti-B-cell therapy that causes B-cell depletion in blood and target organs is effective in a wide range of autoimmune diseases. Its efficiency is determined by various mechanisms, such as suppression of pathogenic autoantibody synthesis; modulation of the function of B-cells (antigen presentation, cytokine synthesis, and costimulation), T-lymphocytes and dendritic cells. Further study of a strategy for targeted anti-B-cell therapy, mechanisms of action, and new targets is important for the progress of modern rheumatology to improve the treatment strategy of autoimmune rheumatic diseases.

**Keywords:** autoimmune diseases; B-cells; rituximab; belimumab; rheumatoid arthritis; systemic lupus erythematosus.

Расшифровка иммунопатогенеза, расширение возможностей диагностики и разработка новых методов лечения аутоиммунных заболеваний (АИЗ) человека относятся к числу приоритетных направлений медицины XXI в. [1, 2]. Согласно статистическим данным, только в США насчитывается более 50 млн пациентов, страдающих различными АИЗ, развитие которых приводит к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов молодого и среднего возраста [3]. Особенно широко аутоиммунная патология представлена при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях, таких как ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), системная склеродермия (ССД), системные васкулиты (СВ), связанные с синтезом антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА), синдром/болезнь Шегрена (СШ/БШ), идиопатические воспалительные миопатии (ИВМ) и некоторые другие. Существенный прорыв в лечении АИЗ был достигнут в середине XX в. и связан с широким внедрением глюкокортикоидной (ГК), а позднее – цитотоксической терапии. Однако у многих пациентов терапия ГК и цитостатиками недостаточно эффективна и сопровождается развитием широкого спектра нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Это послужило мощным стимулом для разработки новых подходов к лечению АИЗ. По современным представлениям, фундаментальный механизм развития АИЗ связан с нарушением В-клеточной иммунологической толерантности к собственным антигенам и представляет собой комплексный, мультифакторный процесс, в котором, наряду с В-клетками и плазматическими клетками, активное участие принимают Т-клетки и другие клетки иммунной системы, разнообразные медиаторы, регулирующие иммунный ответ и воспаление, включая цитокины, факторы роста, простагландины, лейкотриены и, наконец, сигнальные молекулы, регулирующие синтез медиаторов и

функцию клеток иммунной системы [3–5].

Формирование В-клеточной иммунологической толерантности состоит из нескольких последовательных этапов, которые определяются как «контрольные точки» (checkpoints) [6]. Контрольные точки 1 и 2 локализируются в костном мозге и определяют развитие пре-В-клеток и экспрессию В-клеточных рецепторов (ВКР), в контрольной точке 3 (костный мозг и периферическая кровь) происходит взаимодействие между ВКР и собственными антигенами, в контрольной точке 4 (селезенка) – позитивная или негативная селекция В-клеток, в контрольной точке 5 – соматическая гипермутация зрелых В-клеток. Контрольные точки 1–3 участвуют в формировании центральной толерантности, а контрольные точки 4 и 5 – периферической толерантности. В регуляции толерантности в контрольных точках 4 и 5 участвуют Толл-подобные рецепторы (Toll-like receptor – TLR). Негативная селекция аутореактивных В-клеток предотвращает развитие аутоиммунитета за счет следующих механизмов: делеции, обучения (editing) рецепторов и анергии. Позитивная селекция зависит от взаимодействия ВКР, рецепторов BAFF (B-cell activating factor), CD40 и TLR [7]. В основе эффективной иммунологической толерантности лежит баланс между процессами негативной и позитивной селекции, а развитие аутоиммунной патологии связано с нарушением этого баланса.

У человека (и мышей) выделяют несколько фенотипически различных субтипов В-клеток: В1, В2 и В-клетки маргинальной зоны (МЗ). Полагают, что В1-клетки и В-клетки МЗ участвуют в развитии врожденного и приобретенного иммунитета, а В2 – в реакциях приобретенного иммунитета. Определенная популяция незрелых В-клеток, экспрессирующих аутореактивные ВКР, удаляются в костном мозге за счет механизмов центральной толерантности. Зрелые В-клетки рециркулируют в

кровенном русле и накапливаются в фолликулах вторичных лимфоидных органов. После стимуляции антигенами зрелые В-клетки трансформируются в В-клетки «памяти», короткоживущие или длительно живущие плазматические клетки. В-клетки «памяти» образуются в ростковых центрах и отличаются от «наивных» В-клеток некоторыми характеристиками, а именно – преключением с синтеза IgM на синтез антител IgG- и IgA-изотипов. Перекрестное связывание мембранного IgG генерирует более сильный активационный сигнал, чем IgM, что приводит к снижению активационного порога В-клеток «памяти» и быстрому образованию антитело-синтезирующих плазматических клеток. Экспрессия высокоаффинных рецепторов позволяет В-клеткам «памяти» реагировать на очень низкую дозу антигенов и выполнять функцию антиген-презентирующих клеток (АПК). Полагают, что классические АПК – дендритные клетки (ДК) – выполняют свою функцию на ранней стадии иммунного ответа, а В-клетки «памяти» – на более поздней (хронической) стадии, тем самым активно участвуя в развитии АИЗ. В-клетки «памяти» экспрессируют молекулу CD27, которая при взаимодействии с соответствующим лигандом Т-клеток (CD70) способствует дифференцировке активированных В-клеток «памяти» в плазматические клетки. В отличие от «наивных» В-клеток, В-клетки «памяти» экспрессируют своеобразный профиль «хоминг»-молекул (хемокины и др.), способствующих оптимальному «презентированию» антигенов (и аутоантигенов) Т-клеткам в контексте молекул главного комплекса гистосовместимости класса II. Таким образом, взаимодействие В-клеток «памяти» с Т-клетками является ключевым механизмом, определяющим, с одной стороны, формирование плазматических клеток, синтезирующих аутоантитела, а с другой – активацию Т-клеточных механизмов аутоиммунитета. Забегая вперед, следует подчеркнуть, что короткоживущие



плазматические клетки экспрессируют CD20, а, следовательно, «чувствительны» к действию моноклональных антител (мАТ) к CD20, в то время как длительно живущие плазматические клетки теряют экспрессию CD20 и резистентны к те-

рапии. Различные субпопуляции В-клеток, включая плазмобласты и плазматические клетки (CD138+), синтезируют широкий спектр «провоспалительных» цитокинов, которые стимулируют врожденный и приобретенный иммунитет

и тем самым вносят существенный вклад в развитие хронического воспаления. К ним относятся интерлейкин 12 (ИЛ12), активирующий Т-хелперы (Th1-клетки), ИЛ6 – Th17-клетки, ИЛ15 – CD8+ цитотоксические клетки и гранулоци-

Таблица 1. Анти-В-клеточные препараты при аутоиммунных заболеваниях [14, 15]

Препарат		Применение	
	РА	СКВ	Другие
<i>Анти-CD20 мАТ</i>			
РТМ (Rituximab, MabThera)	Регистрация	Применение по незарегистрированным показаниям	Регистрация: <ul style="list-style-type: none"> <li>гранулематоз с полиангиитом</li> <li>микроскопическим полиангиитом</li> <li>пузырчатка</li> </ul> Применение по незарегистрированным показаниям: <ul style="list-style-type: none"> <li>ССД</li> <li>СШ</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>воспалительные идиопатические миопатии <ul style="list-style-type: none"> <li>антифосфолипидный синдром</li> <li>IgG4-ассоциированное заболевание</li> </ul> </li> <li>НСВ-криоглобулинемический васкулит</li> </ul>
Окрелизумаб (Ocrelizumab, Ocrevus)	Прекращение РПКИ	Прекращение РПКИ	Регистрация: <ul style="list-style-type: none"> <li>рассеянный склероз</li> </ul>
Велтузумаб (Veltuzumab, Veltucyn)	Прекращение РПКИ		Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (I–II фазы)
Обинутузумаб (Obinutuzumab, Cazyva)		Фаза II	Регистрация: <ul style="list-style-type: none"> <li>хронический лимфолейкоз</li> <li>неходжкинская лимфома</li> </ul>
Офатумумаб (Ofatumumab, Arzerra)			Регистрация: <ul style="list-style-type: none"> <li>хронический лимфолейкоз</li> <li>рассеянный склероз (фаза II)</li> </ul>
ТТУ015	Прекращение РПКИ		
Окаратузумаб (Ocaratuzumab)		Фаза I	
SBI-087	Прекращение РПКИ	Прекращение РПКИ	
<i>Анти-CD19 мАТ</i>			
Инебилизумаб (Inebilizumab)			
MDX-1342	Фаза I		Рассеянный склероз – фаза I/II Оптический нейромиелит – фаза II/III ССД – фаза I
XmAB5871	Фаза II	Фаза II	
<i>Анти-BAFF мАТ</i>			
Белимумаб (Belimumab, Benlysta)	Прекращение РПКИ	Регистрация	АНЦА-ассоциированные васкулиты – фаза III Воспалительные миопатии – фаза II/III Мембранозный гломерулонефрит – фаза II Миастения гравис – фаза II СШ – фаза II ССД – фаза II Отторжение почечного трансплантата – фаза II
Табалумаб (Tabalumab)	Прекращение РПКИ	Прекращение РПКИ	Рассеянный склероз – прекращение РПКИ
Блимибимод (Blisibimod)		Фаза III	IgA-нефропатия – фаза II
<i>TACI:IgG Fc рекомбинантный белок</i>			
Атацицепт (Atacicept)	Прекращение РПКИ	Фаза III	Рассеянный склероз – прекращение РПКИ
RCT 18	Фаза III	Фаза II	

тарно-макрофагальный колоние-стимулирующий фактор (ГМ-КСФ) – миелоидные клетки.

Гиперпродукция «патогенных» аутоантител – наиболее характерное проявление аутоиммунной патологии человека [8]. Они могут индуцировать иммунокомплексное воспаление (СКВ, РА), вызывать разрушение клеток-мишеней (аутоиммунная гемолитическая анемия, пузырчатка и др.) или модулировать сигнальные пути, регулирующие функциональную активность клеток (тиреоидит Хашимото и др.). В то же время, в зависимости от изотипа и гликозилирования молекулы иммуноглобулина, аутоантитела могут обладать специфическими «антивоспалительными» эффектами, которые ограничивают или подавляют развитие аутоиммунного патологического процесса [9].

В настоящее время В-клетки рассматриваются как перспективная «мишень» фармакотерапии АИЗ [10–13]. Более того, анти-В-клеточные препараты, специфически модулирующие функцию или вызывающие истощение (depletion) различных субпопуляций В-клеток и плазматических клеток, весьма эффективны не только при классических АИЗ, но и при заболеваниях, в развитии которых ведущую роль играют Т-клеткам (РА, рассеянный склероз и др.). К ним относятся МАТ к CD20 и другим В-клеточным мембранным молекулам (CD19 и CD22), МАТ, блокирующие активность цитокинов, регулирующих выживание и функцию В-клеток (BAFF/APRILL – B-cell activating factor/a proliferation-inducing ligand; табл. 1), а также низкомолекулярные ингибиторы протеасом, специфически элиминирующих плазматические клетки (см. табл. 1). Результаты клинического применения этих препаратов позволили не только повысить эффективность терапии и улучшить прогноз у пациентов с наиболее тяжелыми формами аутоиммунной патологии, но и получить новые данные, касающиеся механизмов

относятся МАТ к CD20 и другим В-клеточным мембранным молекулам (CD19 и CD22), МАТ, блокирующие активность цитокинов, регулирующих выживание и функцию В-клеток (BAFF/APRILL – B-cell activating factor/a proliferation-inducing ligand; табл. 1), а также низкомолекулярные ингибиторы протеасом, специфически элиминирующих плазматические клетки (см. табл. 1). Результаты клинического применения этих препаратов позволили не только повысить эффективность терапии и улучшить прогноз у пациентов с наиболее тяжелыми формами аутоиммунной патологии, но и получить новые данные, касающиеся механизмов

Таблица 2. Показания к применению РТМ при аутоиммунных ревматических заболеваниях

РА [19, 20]	АНЦА-СВ [19, 21]	СКВ [19, 22–24]	СШ [25, 26]	Идиопатические воспалительные миопатии [27]
<ul style="list-style-type: none"> <li>Лимфомы в анамнезе</li> <li>Латентный туберкулез (особенно при наличии противопоказаний для химиопрофилактики)</li> <li>Демиелинизирующие заболевания в анамнезе</li> <li>Злокачественные новообразования в предыдущие 5 лет</li> <li>Синдром Фелти</li> <li>Ревматоидный васкулит</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Индукция ремиссии у впервые заболевших пациентов, у которых применение ЦФ нежелательно (относительные противопоказания):                             <ul style="list-style-type: none"> <li>опухоль мочевого пузыря в анамнезе</li> <li>женщины в пременопаузе</li> <li>нежелательные реакции и непереносимость в анамнезе</li> <li>высокий риск инфекционных осложнений?</li> <li>носительство гепатита С?</li> </ul> </li> <li>Индукция ремиссии при неэффективности ЦФ (3–6 мес) или обострение на фоне ЦФ</li> <li>Поддержание ремиссии (неэффективность или плохая переносимость азатиоприна, метотрексата, микофенолата мофетила)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>При сохранении высокой активности, несмотря на применение стандартных методов лечения (гидроксихлорохин и по крайней мере два иммуносупрессивных препарата, включая метотрексат, азатиоприн, микофенолата мофетил или ЦФ) или глюкокортикоидной зависимости (обычно доза ГК &gt;10 мг/сут в зависимости от коморбидности и нежелательных реакций)</li> <li>При поражении почек и ЦНС предпочтительнее назначать РТМ</li> <li>При антифосфолипидном синдроме у пациентов с СКВ: аутоиммунная тромбоцитопения (&lt;25 000) несмотря на стандартную терапию и катастрофический антифосфолипидный синдром</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Сухой кератоконъюнктивит: при неэффективности стандартной терапии</li> <li>Ксеростомия: при неэффективности стандартной терапии</li> <li>Системные проявления: криоглобулинемический васкулит, выраженный отек слюнных желез, артрит, патология легких, периферическая нейропатия, особенно мононеврит, лимфома, рефрактерность к ГК и другим иммуносупрессивным препаратам</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>У пациентов с ИЗЛ при неэффективности стандартной терапии (преднизолон 0,75–1 мг/кг/сут, ЦФ 1 г/м ежемесячно, или 1–2 г/сут перорально, или циклоспорин А 3–5 мг/кг/сут, или такролимус 0,075 мг/кг/сут) в течение 6 мес и ЦФ в течение последующих 6 мес</li> <li>У пациентов без ИЗЛ при неэффективности стандартной терапии (преднизолон 0,75–1 мг/кг/сут, азатиоприн 2 мг/кг/сут или метотрексат 15–25 мг/нед + фолиевая кислота)</li> </ul> <p>При обнаружении анти-Jo1 или Mi-2 антител</p>
<p><b>Примечание:</b> возможно назначение в качестве «первого» ГИБП</p>		<p><b>Примечание:</b> при отсутствии поражения почек и ЦНС предпочтительнее назначать БЛМ</p>		

Примечание: ЦФ – циклофосфамид.



развития аутоиммунитета и регуляции иммунной системы в целом. В то же время следует иметь в виду, что в некоторых случаях анти-В-клеточная терапия не только неэффективна, но и может приводить к парадоксальному обострению аутоиммунной патологии, что подчеркивает сложность и недостаточную изученность механизмов В-клеточной регуляции аутоиммунитета.

В связи с этим особый интерес привлекают регуляторные В-клетки (Vreg), характеризующиеся фенотипом (CD24<sup>high</sup>CD27<sup>+</sup>В-клетки, CD24<sup>high</sup>CD38<sup>high</sup> «переходные» В-клетки и др.), которые, синтезируя «антивоспалительные» цитокины ИЛ10, ИЛ35, трансформирующий фактора роста  $\beta$  (ТФР $\beta$ ), блокируют соответственно активацию Th1, Th17 и миелоидных клеток, принимающих участие в патогенезе АИЗ [16]. Дефекты супрессорной активности Vreg обнаружены при СКВ, иммунной тромбоцитопении, РА, АНЦА-СВ и пузырчатке. Полагают, что недостаточная эффективность и развитие НЛР анти-В-клеточной терапии при аутоиммунных заболеваниях связаны с их способностью элиминировать не только патогенные субпопуляции В-клеток, но и Vreg.

Подавляющее большинство исследований, касающихся эффективности и безопасности анти-В-клеточной терапии, связано с изучением препарата ритуксимаб (РТМ), который представляет собой химерные МАТк CD20-антигену В-клеток. Следует особо подчеркнуть, что РТМ официально зарегистрирован для лечения РА, АНЦА-СВ (гранулематоза с полиангиитом и микроскопической полиангии), вульгарной пузырчатки и широко используется по незарегистрированным показаниям (offlabel) для лечения широкого круга АИЗ, включая СКВ, ССД, СШ/БШ, ИВМ, криоглобулинемический васкулит и др. [10–13, 17, 18]. Показания для назначения РТМ при аутоиммунных ревматических заболеваниях суммированы в табл. 2.

Выбор CD20-молекулы в качестве мишени для РТМ связан с особенностями дифференцировки В-клеток, которые в процессе созревания проходят несколько последовательных стадий, для каждой из которых характерна экспрессия определенных мембранных молекул. Экспрессия CD20 наблюдается на мембране «ранних» и зрелых В-клеток, но не стволовых, «ранних» пре-В- и плазматических клеток. Поэтому применение РТМ не отменяет регенерацию «новых» В-клеток и не влияет на синтез «нормальных» антител плазматическими клетками. Кроме того, CD20 не высвобождается с мембраны В-клеток и отсутствует в циркулирующей (растворимой) форме, которая потенциально могла бы мешать взаимодействию анти-CD20-антител с В-клетками. Физиологическое значение CD20 заключается в поддержании внутриклеточной концентрации Ca<sup>2+</sup> (инфлюкс Ca<sup>2+</sup> через клеточную мембрану), регулирующей активацию В-клеток. После связывания с CD20 РТМ индуцирует реакцию комплемент-зависимой клеточной цитотоксичности (КЗЦ), обусловленную кластеризацией Fc-области антител, и анти-тело-зависимую клеточную цитотоксичность, приводящие к гибели CD20 В-клеток. Хотя, независимо от типа аутоиммунной патологии, введение РТМ приводит к почти полной деплеции CD20, клиническая эффективность терапии при различных АИЗ (и у отдельных больных) существенно различается. После прекращения лечения РТМ уровень В-клеток восстанавливается в течение 6–10 мес, скорость и выраженность этого процесса существенно варьируют у разных пациентов и при различных АИЗ и не всегда коррелируют с развитием обострения. Поэтому для поддержания ремиссии необходимы повторные инфузии РТМ. Клинические и иммунологические эффекты терапии РТМ и его место в лечении РА детально представлены в наших предыдущих публикациях [28, 29]. Напомним, что в

настоящее время РТМ рассматривается как эффективный препарат для лечения РА, включенный в международные [20] и российские рекомендации [19], касающиеся терапии этого заболевания. Клиническая эффективность РТМ ассоциируется с обнаружением антител к циклическим цитруллинированным белкам (АЦБ) и ревматоидных факторов (РФ) [30, 31]. Значение других сывороточных и клеточных биомаркеров для прогнозирования эффективности РТМ обсуждено в нашей предыдущей публикации [32] и обзорах других авторов [33]. Следует подчеркнуть, что в синовиальной ткани сустава при РА обнаруживаются плазматические клетки, синтезирующие РФ и АЦБ, а также В-клетки (преимущественно В-клетки «памяти») и плазмобласты, деплеция которых на фоне терапии РТМ коррелирует с эффективностью терапии. Тем не менее, несмотря на доказанную роль АЦБ и РФ в иммунопатогенезе РА, подавление синтеза этих антител не позволяет объяснить эффективность РТМ при РА, поскольку скорость и выраженность снижения их титров варьируют в широких пределах, наблюдаются не у всех пациентов и не коррелируют с эффективностью терапии. Установлено, что клинический эффект РТМ ассоциируется с низким базальным уровнем интерферона  $\gamma$  (ИФН $\gamma$ ; так называемый интерфероновый автограф типа I), коррелирует со снижением уровня CD4<sup>+</sup> Т-клеток в периферической крови, некоторые из которых могут быть мишенями для РТМ, так как экспрессируют CD20. Поскольку, как уже отмечалось, В-клетки участвуют в активации Т-клеток, особенно на стадии хронического воспаления, можно предположить, что деплеция В-клеток приводит к ослаблению формирования, клональной экспансии и функции Т-клеток, регулирующих В-клеточный иммунный ответ. Лечение РТМ сопровождается длительной репопуляцией «наивных» В-клеток, обладающих «новым» иммунным репертуаром, по сравнению с В-клетками, под-

вергнутыми первоначальной деплеции, и замедлением репопуляции В-клеток памяти. Полагают, что это может приводить к подавлению созревания В-клеток, что в свою очередь блокирует «переключение» с синтеза естественных (протективных) IgM-антител на «патогенные» IgG-аутоантитела. Таким образом, при АИЗ иммуносупрессивный эффект деплеции В-клеток может реализовываться за счет двух реципрокных механизмов: элиминации аутореактивных В-клеток, синтезирующих «патогенные» IgG-аутоантитела и образование Vreg. Другой аспект этой проблемы связан с мощным антидеструктивным действием РТМ, которое может быть связано с деплецией CD20+ В-клеток «памяти», экспрессирующих RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand). Установлено, что эти клетки способствуют дифференцировке моноцитов в остеокласты, что свидетельствует об участии этих клеток в остеокластогенезе и деструкции суставов при РА.

Другой механизм действия РТМ связан с его модуляцией гликозилирования аутоантител. Напомним, что развитие АИЗ характеризуется преимущественным синтезом «воспалительных» IgG-аутоантител, характеризующихся низким гликозилированием Fc-, а возможно, и Fab-фрагментов. Снижение гликозилирования общего IgG и IgG АЦБ ассоциируется с развитием РА у пациентов с «воспалительной артралгией» и коррелирует с активностью заболевания [34]. Установлено, что активация оси ИЛ17/ИЛ23 имеет патогенетическое значение в первую очередь на ранних стадиях РА, в период формирования «провоспалительного» потенциала АЦБ [34, 35]. По данным экспериментальных исследований (коллагеновый артрит), ИЛ23 индуцирует активацию Th17-клеток, которые синтезируют ИЛ21 и ИЛ22 и, накапливаясь в ростковых центрах вторичных лимфоидных органов, подавляют экспрессию фермента β-галактозид-α2,6-сиалилтрансферазы (St6gal1) в плазмобластах и плазматических

клетках, индуцирующих формирование «провоспалительного» профиля гликозилирования АЦБ [36]. Имеются данные, что РТМ снижает экспрессию фактора транскрипции Th17-клеток – орфанного рецептора, связанного с ретиноевой кислотой γt (retinoic acid related orphan receptor), ИЛ22 и числа Th17-позитивных клеток в синовиальной ткани пациентов с РА, что коррелирует с клинической эффективностью терапии [37]. По данным других исследований, ИЛ17+ДК и CD4+Th17-клетки экспрессируют CD20, по крайней мере в ткани слюнных желез у пациентов с СШ/БШ [36]. Можно предположить, что, подавляя синтез Th1 (ИФНγ) и Th17 (ИЛ17, ИЛ21, ИЛ22) цитокинов, РТМ обладает способностью сдвигать баланс в сторону синтеза «антивоспалительных» аутоантител. В целом, представленные выше данные обосновывают применение РТМ с целью первичной профилактики развития аутоиммунной патологии у пациентов с высоким риском развития РА (а возможно, и других АИЗ). Установлено, что различные неспецифические «болевые» мышечно-скелетные и внесуставные симптомы (так называемая «клинически подозрительная артралгия») в сочетании с гиперпродукцией РФ и АЦБ могут наблюдаться у пациентов в «преклинической» фазе РА [39, 40]. Недавно были представлены предварительные результаты многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого исследования (РПКИ) «PRAIRI» (Prevention of clinically manifest Rheumatoid Arthritis by B-Cell Directed Therapy In the Earliest Phase of the Disease), в которое были включены пациенты с артралгиями и положительными результатами определения АЦБ и РФ [41]. Установлено, что однократная инфузия РТМ достоверно замедляет развитие РА, по сравнению с контролем ( $p < 0,0001$ ).

По нашим данным, терапия РТМ при АНЦА-СВ обладает высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности [42]. Через 12 мес 74 % пациентов достигли ремиссии, у 25 % наблюдалось сни-

жение активности АНЦА-СВ. Эффективность РТМ возростала при использовании повторных курсов. У ряда пациентов эффект получен при назначении РТМ в «низких» дозах (500–1000 мг). Инфузионные реакции (9 %) не потребовали отмены лечения РТМ, частота серьезных НЛР и общая летальность были сопоставимы с данными других исследований.

Наши результаты [43, 44] и материалы других авторов позволяют рассматривать РТМ как эффективный препарат для лечения «рефрактерной» СКВ [34, 35, 45]. Хотя результаты РПКИ РТМ (EXPLORER и LUNAR) не продемонстрировали более высокую эффективность РТМ по сравнению со стандартной терапией, это связывают с несовершенством протоколов этих исследований [46].

Большой интерес представляют данные, касающиеся перспектив РТМ в лечении ССД [47–49]. По нашим данным, в целом эффективность терапии РТМ при ССД достигает 90 % и характеризуется стойким улучшением основных параметров активности заболевания, показателей легочной функции и ассоциируется со стойким снижением числа CD19+ В-клеток в периферической крови. При изучении динамических изменений рентгенологической картины интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) установлено, что в группе с умеренной распространенностью интерстициальных изменений (<20 %) отмечалось уменьшение как счета «матового стекла», так и счета ретикулярных изменений, в отличие от больных с большим объемом поражения паренхимы легких. Полученные данные обосновывают необходимость назначения РТМ на ранних стадиях ССД, до развития распространенного поражения легких. Частота НЛР сопоставима с данными регистров по РТМ, а уровень летальности – с данными клинических испытаний других препаратов.

По механизму деплеции В-клеток анти-CD20-антитела ус-



ловно подразделяются на две основные категории: тип I и тип II. Антитела типа I (РТМ, окрелизумаб и офатумумаб) реагируют с CD20 в липидных рафтах (микродомены плазматической мембраны клеток, обогащенные гликофинголипидами и холестерином) и, связываясь с C1q-компонентом комплемента, индуцируют КЗЦ и, в меньшей степени, антителозависимую клеточную цитотоксичность. Напротив, антитела типа II взаимодействуют с участком CD20, который находится вне липидного рафта, плохо связывается с C1q, но является сильным «индуктором» клеточной гибели, связанной с CD20-зависимой сигнализацией В-клеток. Высокая эффективность РТМ при лимфо-пролиферативных и аутоимунных заболеваниях послужила стимулом для разработки «второго» поколения анти-CD20-антител, которые, в отличие от РТМ, являются гуманизированными или полностью человеческими, обладают более мощными эффекторными функциями и низкой иммуногенностью [14, 15] (см. табл. 1). Примечательно, что окрелизумаб и офатумумаб продемонстрировали эффектив-

ность у пациентов с СКВ, у которых имеет место развитие аллергических реакций или резистентность к РТМ [50, 51]. Основные механизмы, определяющие резистентность к терапии РТМ, представлены в табл. 3.

Другими важными В-клеточными «мишенями» при АИЗ являются В-клеточные цитокины – BAFF/APRIL. Напомним, что BAFF, известный также как BLyS (B lymphocyte stimulator), является важным компонентом регуляции функции, пролиферации и дифференцировки В-клеток [52–54]. Белимумаб (БЛМ) предотвращает взаимодействие BAFF с клеточными рецепторами аутореактивных «переходных» (transitional) и «наивных» В-клеток, что приводит к подавлению В-клеточной гиперреактивности, а именно: синтезу аутоантител и «провоспалительных» цитокинов (ИЛ21, ИЛ17), выживаемости и дифференцировке В-клеток «памяти» в аутоантитело-продуцирующие клетки, которая играет важную роль в иммунопатогенезе СКВ и других АИЗ.

В наше исследование, касающееся изучения эффективности

и безопасности БЛМ, было включено 16 больных активной СКВ (SLEDAI-2K 6–19 баллов), позитивных по антинуклеарному фактору (АНФ), с низким уровнем С3-и С4-компонентов комплемента и высоким уровнем анти-дсДНК [55, 56]. Через год терапия БЛМ оказалась эффективной у 62 % пациентов. Активность СКВ (SLEDAI-2K) и показатель общей активности болезни (по мнению врача) достоверно снизились через 1 мес от начала лечения ( $p < 0,04$ ) и сохранялись в течение 10 мес ( $p < 0,01$ ), что ассоциировалось с уменьшением уровня анти-дсДНК и повышением концентрации С4-компонента комплемента. У 6 пациентов через 12 мес наблюдалось развитие ремиссии. Достоверное снижение дозы ГК имело место через 6 мес терапии. НЛР развивались редко. БЛМ был отменен в 4 случаях из-за недостаточной эффективности.

В настоящее время большой интерес вызывает возможность последовательного применения РТМ для получения быстрого эффекта с последующим назначением БЛМ («двойная» анти-В-клеточная терапия) с целью поддержания низкой

Таблица 3 Механизмы резистентности к «деплеции» В-клеток на фоне терапии МАТ к CD20-лимфоцитам

Механизм деплеции	Причины резистентности
Комплемент-зависимая клеточная цитотоксичность	Гипокомплементемия Дефицит C1q Антихимерные антитела Короткое время полужизни Ig
Антитело-зависимый клеточный фагоцитоз	Полиморфизм CD11b Полиморфизм CD16b Дефекты фагоцитоза Гипергаммаглобулинемия Антихимерные антитела Короткое время полужизни Ig
Антитело-зависимая клеточная цитотоксичность	Полиморфизм CD16b Дефекты ЕК-клеток Высокий уровень ИФН Антихимерные антитела Гипергаммаглобулинемия Короткое время полужизни Ig
Прямая гибель клеток	Полиморфизм CD11b Полиморфизм CD16b Дефекты фагоцитоза Гипергаммаглобулинемия Антихимерные антитела Короткое время полужизни Ig

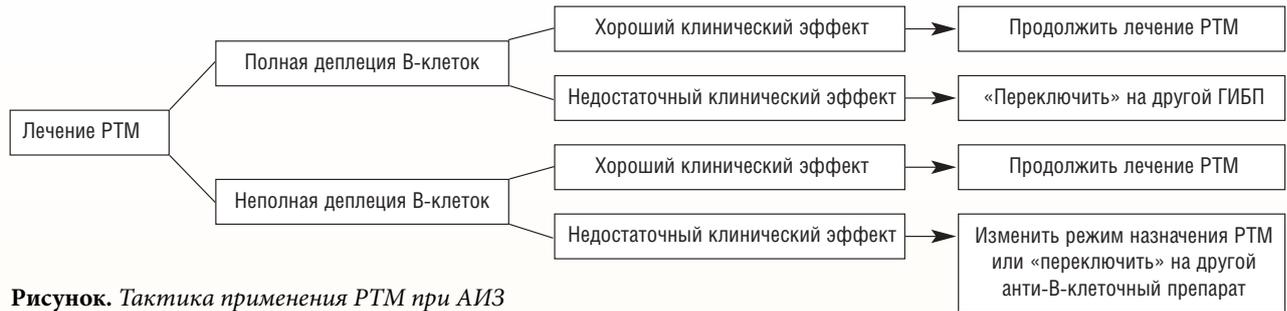


Рисунок. Тактика применения РТМ при АИЗ

активности и достижения ремиссии. Полагают, что частично перекрывающиеся друг друга механизмы действия РТМ и БЛМ и увеличение концентрации ВАФФ через несколько месяцев после введения РТМ [57, 58] обосновывают целесообразность применения БЛМ для поддержания эффекта терапии РТМ [59–64]. Нами впервые получены данные о сравнительной эффективности РТМ и БЛМ и «двойной анти-В-клеточной» терапии РТМ и БЛМ у больных с активной СКВ (n = 54), из которых 40 пациентов получали РТМ, 7 – БЛМ, 7 – проводилась двойная анти-В-клеточная терапия РТМ и БЛМ [65, 66]. Лечение РТМ и БЛМ у всех пациентов приводило к снижению активности заболевания через 3, 6 и 12 мес от начала терапии. Клинический эффект коррелировал со снижением уровня анти-дсДНК и повышением концентрации С3- и С4-компонентов комплемента в группах РТМ и комбинированной терапии РТМ и БЛМ (p <0,05) через год наблюдения. На фоне терапии РТМ и БЛМ через 12 мес выявлялось снижение концентрации IgG (p <0,02) и IgM (p <0,03), однако в целом уровень иммуноглобулинов оставался в пределах нормальных значений. Таким образом, у больных с активной СКВ монотерапия РТМ и БЛМ и «двойная» анти-В-клеточная терапия РТМ и БЛМ высокоэффективна, обеспечивает возможность ведения пациентов на низких/средних поддерживающих дозах ГК и способствует снижению риска развития необратимых органных повреждений.

Наряду с антителами к ВАФФ, разработан более универсальный лекарственный препарат, одно-

моментно блокирующий ВАФФ и APRIL, – атацицепт (Atacicept), представляющий собой рекомбинантный белок, состоящий из TACI (transmembrane activator and calcium-modulator and cyclophilin ligand interactor) рецептора (связывается с ВАФФ и APRIL) и Fc-фрагмента IgG человека. Мы принимали участие в ранних фазах клинических испытаний атацицепта при РА [67] и СКВ [68]. Однако, по данным РПКИ (фаза II), атацицепт оказался неэффективным при РА (в том числе в комбинации с РТМ) и его применение ассоциировалось с нарастанием риска инфекционных осложнений [69, 70]. В то же время в серии недавних РПКИ [71–73] продемонстрирована хорошая эффективность атацицепта при СКВ.

Практические рекомендации, касающиеся тактики лечения АИЗ с использованием анти-В-клеточной терапии, представлены на рисунке.

Длительно живущие плазматические клетки рассматриваются как конечная стадия дифференцировки В-клеток в процессе вторичного иммунного ответа. Они задерживаются в специфических зонах (survival niches) костного мозга и воспаленных тканей и обладают способностью синтезировать антитела в течение многих месяцев (и лет) в отсутствие антигенной стимуляции. Длительно живущие плазматические клетки резистентны к ГК, цитотоксическим препаратам и анти-В-клеточной терапии [74]. Предполагается, что в период обострения заболевания вновь образующиеся аутореактивные плазматические клетки могут накапливаться в пораженных тканях и вытеснять «старые» плазматиче-

ские клетки, обладающие «протективными» эффектами. Низкомолекулярный ингибитор протеасом бортезомиб индуцирует апоптоз плазматических клеток и широко применяется при множественной миеломе. Бортезомиб вызывает деплецию короткоживущих и длительно живущих плазматических клеток и эффективно предотвращает развитие нефрита у мышей с волчаночно-подобным заболеванием и другими экспериментальными моделями аутоиммунной патологии [75]. В клинических исследованиях было показано, что лечение бортезомибом приводит к снижению титров антител при рефрактерных к стандартной терапии формах СШ, СКВ, тромботической тромбоцитопенической пурпуры и др. Однако риск развития тяжелых НЛР, в первую очередь периферической нейропатии, ограничивает применение бортезомиба при АИЗ человека.

Внедрение инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в клиническую практику, с одной стороны, позволило повысить эффективность терапии и улучшить прогноз у пациентов, страдающих наиболее тяжелыми формами АИЗ, но, с другой стороны, привело к кардинальному удорожанию лечения [76]. Снижение стоимости лечения дорогостоящими ГИБП и, как следствие, увеличение доступности инновационной терапии у пациентов, живущих в странах с ограниченными экономическими ресурсами, является приоритетной задачей здравоохранения всех стран мира. Эта проблема частично решена благодаря разработке биоаналогов (biosimilars) ГИБП, широкое при-



менение которых в клинической практике стало возможным благодаря окончанию срока действия патентов для многих оригинальных ГИБП, включая РТМ [77, 78].

В 2001 г. в России была основана биотехнологическая компания «БИОКАД», занимающаяся производством биоаналогов и оригинальных ГИБП. В настоящее время на разных стадиях разработки находятся ряд ГИБП, предназначенных для лечения АИЗ, включая РТМ [79]. В 2014 г. в Российской Федерации был зарегистрирован первый российский биоаналог РТМ (Мабтера) – препарат Ацеллбия. После завершения клинического исследования у больных В-клеточной неходжкинской лимфомой, данные которого подтвердили отсутствие различий между препаратами Мабтера и Ацеллбия, было инициировано несколько исследований этого препарата при РА: «BIOIRA» (BIOsimilar of Rituximab in rheumatoid Arthritis) у больных РА [80] и «ALTERRA» (ALTErnative Rituximab regimen in Rheumatoid Arthritis) [81], целью которых было доказательство терапевтической эквивалентности биоаналога РТМ (Ацеллбия) и оригинального препарата РТМ (Мабтера) у больных РА, у которых предшествовавшее применение БПВП и ингибиторов ФНО $\alpha$  было неэффективным, и изучение эффективности и безопасности применения Ацеллбии (в дозе 600 мг дважды с интервалом 2 нед) в качестве «первого» ГИБП для лечения активного РА, рези-

стентного к терапии МТ. Полученные результаты свидетельствуют о потенциальной взаимозаменяемости препаратов Мабтера и Ацеллбия при лечении РА. Кроме того, было установлено, что применение препарата Ацеллбия в низких дозах (в том числе в качестве «первого» ГИБП) при недостаточной эффективности монотерапии метотрексатом (или другими базисными противовоспалительными нестероидными препаратами) позволяет улучшить прогноз у тяжелых, резистентных к стандартной терапии базисными противовоспалительными нестероидными препаратами пациентов с РА и делает ее более доступной за счет низкой курсовой стоимости лечения этим препаратом. Наряду с Ацеллбией, завершаются клинические испытания других биоаналогов РТМ [82] – CP-P100 (Celltrion/Hospira) [83, 84], PF-05280586 (Pfizer) [85] и т.д.

Таким образом, нарушение В-клеточной иммунологической толерантности играет центральную роль в патогенезе аутоиммунных ревматических заболеваний и АИЗ другой природы. В-клетки осуществляют связь между врожденным и приобретенным иммунитетом: экспрессируют TLR, реагирующие на сигналы «опасности» («danger signals»); выступают в роли АПК; индуцируют антиген-специфический иммунный ответ; определяют развитие «иммунологической памяти»; синтезируют широкий спектр цитокинов, регулирующих (стимулирующих или подавляю-

щих) иммунный ответ и воспаление. При АИЗ наблюдаются нарушения метаболизма и клеточной сигнализации В-клеток, приводящие к дефектам Врег, Трег и фолликулярных Th-клеток, ДК. В-клетки синтезируют органонеспецифические и органоспецифические аутоантитела, являющиеся биомаркерами АИЗ и играющие важную роль в их иммунопатогенезе. Анти-(пан)-В-клеточная терапия, вызывающая деплецию (истощение) В-клеток в крови и органах-мишенях, эффективна при широком круге АИЗ. Эффективность терапии определяется различными механизмами: подавлением синтеза патогенных аутоантител; модуляцией функции В-клеток (презентация антигенов, синтез цитокинов, костимуляция), Т-лимфоцитов и ДК. Дальнейшее изучение стратегии «таргетной» анти-В-клеточной терапии, механизмов действия и поиск новых «мишеней» имеет важное значение для прогресса современной ревматологии, связанного с совершенствованием терапии аутоиммунных ревматических болезней.

#### Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

#### Список литературы:

1. Насонов ЕЛ, Александрова ЕН, Новиков АА. Аутоиммунные ревматические заболевания – проблемы иммунопатологии и персонализированной терапии. Вестник Российской академии медицинских наук. 2015;70(2):169-82 [Nasonov EL, Aleksandrova EN, Novikov AA. Autoimmune rheumatic diseases – problems of immunopathology and personalized therapy. Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk. 2015;70(2):169-82 (In Russ.)].
2. Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. J Intern Med. 2015;278:369-95. doi: 10.1111/joim.12395
3. American Autoimmune Related Diseases Association. Autoimmune Disease Statistics. Available from: <https://www.aarda.org/news-information/statistics/#1488234345468-3bf2d325-1052.2017>
4. Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK. Mechanisms of human autoimmunity. J Clin Invest. 2015 Jun;125(6):2228-33. doi: 10.1172/JCI78088
5. Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The Multiple Pathways to Autoimmunity. Nat Immunol. 2017;18:716-24. doi: 10.1038/ni.3731
6. Melchers F. Checkpoints that control B-cell development. J Clin Invest. 2015;125:2203-10. doi: 10.1172/JCI78083
7. Salinas GF, Braza F, Brouard S, et al. The role of B lymphocytes in the progression from autoimmunity to autoimmune disease. Clin Immunol. 2013;146:34-45. doi: 10.1016/j.clim.2012.10

8. Suurmond J, Diamond B. Autoantibodies in systemic autoimmune diseases: specificity and pathogenicity. *J Clin Invest.* 2015 Jun;125(6):2194-202. doi: 10.1172/JCI78084
9. Jennewein MF, Alter G. The Immunoregulatory Roles of Antibody Glycosylation. *Trends Immunol.* 2017 May;38(5):358-72. doi: 10.1016/j.it.2017.02.004
10. Franks SE, Getahun A, Hogarth PM, Cambier JC. Targeting B-cells in treatment of autoimmunity. *Curr Opin Immunol.* 2016 Dec;43:39-45. doi: 10.1016/j.coi.2016.09.003
11. Marshall MJE, Stopforth RJ, Cragg MS. Therapeutic Antibodies: What Have We Learnt from Targeting CD20 and Where Are We Going? *Front Immunol.* 2017 Oct 4;8:1245. doi: 10.3389/fimmu.2017.01245
12. Hofmann K, Clauder AK, Manz RA. Targeting B-Cells and Plasma Cells in Autoimmune Diseases. *Front Immunol.* 2018 Apr 23;9:835. doi: 10.3389/fimmu.2018.00835
13. Насонов ЕЛ, редактор. Анти-В-клеточная терапия в ревматологии: фокус на ритуксимаб. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2012. С. 119-52 [Nasonov EL, editor. Anti-B-kletochnaya terapiya v revmatologii: fokus na rituksimab [Anti-B-cell therapy in rheumatology: focus on rituximab]. Moscow: IMA-PRESS; 2012. P. 119-52 (In Russ.)].
14. Du FH, Mills EA, Mao-Draayer Y. Next-generation anti-CD20 monoclonal antibodies in autoimmune disease treatment. *Auto Immun Highlights.* 2017 Nov 16;8(1):12. doi: 10.1007/s13317-017-0100-y
15. Baker KF, Isaacs JD. Novel therapies for immune-mediated inflammatory diseases: What can we learn from their use in rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, systemic lupus erythematosus, psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis? *Ann Rheum Dis.* 2018;77(2):175-87. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211555
16. Ray A, Dittel BN. Mechanisms of regulatory B-cell function in autoimmune and inflammatory diseases beyond IL-10. *J Clin Med.* 2017;6:1. doi: 10.3390/jcm6010012
17. Schioppo T, Ingegnoli F. Current perspective on rituximab in rheumatic diseases. *Drug Des Devel Ther.* 2017 Oct 3;11:2891-904. doi: 10.2147/DDDT.S139248
18. Ананьева ЛП, Соловьев СК, Бекетова ТВ и др. Анти-В-клеточная терапия при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: эффективность и переносимость у 229 больных. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(5):495-506 [Ananieva LP, Soloviyov SK, Beketova TV, et al. Anti-B-cell therapy at immune inflammatory rheumatic diseases: efficacy and tolerability in 229 patients. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(5):495-506 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-495-506
19. Насонов ЕЛ, редактор. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 456 с. [Nasonov EL, editor. *Revmatologiya. Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii* [Rheumatology. Russian clinical guidelines]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 456 p. (In Russ.)].
20. Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):960-77. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210715
21. Guerry MJ, Brogan P, Bruce IN, et al. Recommendations for the use of rituximab in anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2012 Apr;51(4):634-43. doi: 10.1093/rheumatology/ker150
22. Felten R, Dervovic E, Chasset F, et al. The 2018 pipeline of targeted therapies under clinical development for Systemic Lupus Erythematosus: a systematic review of trials. *Autoimmun Rev.* 2018 Jun 6. pii: S1568-9972(18)30133-2.
23. Kleinmann JF, Tubach F, Le Guern V, et al. International and multidisciplinary expert recommendations for the use of biologics in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2017 Jun;16(6):650-7. doi: 10.1016/j.autrev.2017.04.011
24. Gordon C, Amisssah-Arthur MB, Gayed M, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of systemic lupus erythematosus in adults. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Jan 1;57(1):e1-e45. doi: 10.1093/rheumatology/kex286
25. Carsons SE, Vivino FB, Parke A, et al. Treatment Guidelines for Rheumatologic Manifestations of Sjögren's Syndrome: Use of Biologic Agents, Management of Fatigue, and Inflammatory Musculoskeletal Pain. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017 Apr;69(4):517-27. doi: 10.1002/acr.22968
26. Price EJ, Rauz S, Tappuni AR, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjögren's Syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Oct 1;56(10):e24-e48. doi: 10.1093/rheumatology/kex166
27. Selva-O'Callaghan A, Pinal-Fernandez I, Trallero-Araguas E, et al. Classification and management of adult inflammatory myopathies. *Lancet Neurol.* 2018 Sep;17(9):816-828. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30254-0
28. Насонов ЕЛ, редактор. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2013. 552 с. [Nasonov EL, editor. *Genno-inzhenernye biologicheskie preparaty v lechenii revmatoidnogo artrita* [Genetically engineered biological drugs in the treatment of rheumatoid arthritis]. Moscow: IMA-PRESS; 2013. 552 p. (In Russ.)].
29. Кусевич ДА, Авдеева АС. Эффективность и безопасность применения ритуксимаба при ревматоидном артрите (новые данные). *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(4):420-8 [Kusevich DA, Avdeeva AS. The efficacy and safety of rituximab in rheumatoid arthritis: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(4):420-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-420-428
30. Chatzidionysiou K, Lie E, Nasonov E, Lukina G, et al. Highest clinical effectiveness of Rituximab in autoantibody-positive patients with rheumatoid arthritis and in those for whom no more than one previous TNF antagonist has failed: pooled data from 10 European registries. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1575-80. doi: 10.1136/ard.2010.148759



31. Isaacs JD, Cohen SB, Emery P, et al. Effect of baseline rheumatoid factor and anticitrullinated peptide antibody serotype on rituximab clinical response: a meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(3):329-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201117 546 *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(5):539–548
32. Авдеева АС, Кусевич ДА. Роль лабораторных биомаркеров в прогнозировании эффективности терапии ритуксимабом при ревматоидном артрите (новые данные). *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(3):295-303 [Avdeeva AS, Kusevich DA. The role of laboratory biomarkers in predicting the efficiency of rituximab therapy for rheumatoid arthritis: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(3):295-303 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-295-303
33. Cuppen BV, Welsing PM, Sprengers JJ, et al. Personalized biological treatment for rheumatoid arthritis: a systematic review with a focus on clinical applicability. *Rheumatology (Oxford).* 2016 May;55(5):826-39. doi: 10.1093/rheumatology/kev
34. Scherer HU, Huijzinga TWJ, Krönke G, et al. The B-cell response to citrullinated antigens in the development of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2018 Mar;14(3):157-69. doi: 10.1038/nrrheum.201
35. Razawy W, van Driel M, Lubberts E. The role of IL-23 receptor signaling in inflammation-mediated erosive autoimmune arthritis and bone remodeling. *Eur J Immunol.* 2018;48(2):220-9. doi: 10.1002/eji.201646787
36. Pfeifle R, Rothe T, Ipseiz N, et al. Regulation of autoantibody activity by the IL-23-TH17 axis determines the onset of autoimmune disease. *Nat Immunol.* 2017;18:104-13. doi: 10.1038/ni.3579
37. Van de Veerdonk FL, Lauwerys B, Marijnissen RJ, et al. The anti-CD20 antibody rituximab reduces the Th17 cell response. *Arthritis Rheum.* 2011 Jun;63(6):1507-16. doi: 10.1002/art.30314
38. Alunno A, Carubbi F, Bistoni O, et al. Interleukin (IL)-17-producing pathogenic T lymphocytes co-express CD20 and are depleted by rituximab in primary Sjögren's syndrome: a pilot study. *Clin Exp Immunol.* 2016 Jun;184(3):284-92. doi: 10.1111/cei.12771
39. Molendijk M, Hazes JM, Lubberts E. From patients with arthralgia, pre-RA and recently diagnosed RA: what is the current status of understanding RA pathogenesis? *RMD Open.* 2018;4(1):e000256. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000256
40. Насонов ЕЛ. Проблемы иммунопатологии ревматоидного артрита: эволюция болезни. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(3):277-94 [Nasonov EL. Problems of rheumatoid arthritis immunopathology: Evolution of the disease. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(3):277-94 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-277-294
41. Gerlag DM, Safy M, Maijer KI, et al. A Single Infusion of Rituximab Delays the Onset of Arthritis in Subjects at High Risk of Developing RA [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2016;68 Suppl 10.
42. Бекетова ТВ, Александрова ЕН, Новоселова ТМ и др. Российский опыт применения моноклональных антител к В-лимфоцитам (ритуксимаб) при системных васкулитах, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (предварительные результаты российского регистра НОРМА). *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(2):147-58 [Beketova TV, Aleksandrova EN, Novoselova TM, et al. Russian experience with using monoclonal antibodies to B lymphocytes (rituximab) in systemic vasculitides associated with neutrophil cytoplasmic antibodies (preliminary results of the Russian Register NORMA). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(2):147-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-147-158
43. Tsanyan ME, Soloviev SK, Radenska-Lopovok SG, et al. Clinical And Morphological Improvement Of Lupus Nephritis Treated With Rituximab. *Folia Med (Plovdiv).* 2014;56(4):245-52. doi: 10.1515/folmed-2015-0003
44. Цанян МЭ, Соловьев СК, Торгашина АВ и др. Эффективность терапии ритуксимабом у больных рефрактерной к стандартной терапии системной красной волчанкой при длительном динамическом наблюдении. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(2):159-68 [Tsanyan ME, Soloviev SK, Torgashina AV, et al. Rituximab treatment efficacy in patients with systemic lupus erythematosus refractory to standard therapy in the long-term follow-up. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(2):159-68 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-159-168
45. Alshaiqi F, Obaid E, Almuallim A, et al. Outcomes of rituximab therapy in refractory lupus: A meta-analysis. *Eur J Rheumatol.* 2018 Jul;5(2):118-26. doi: 10.5152/eurjrheum.2018.17096
46. Насонов ЕЛ, Соловьев СК. Перспективы фармакотерапии системной красной волчанки. *Научно-практическая ревматология.* 2014;52(3):311-21 [Nasonov EL, Soloviev SK. Prospects for pharmacotherapy of systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2014;52(3):311-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-311-321
47. Yoshizaki A. Pathogenic roles of B lymphocytes in systemic sclerosis. *Immunol Lett.* 2018;195:76-82. doi: 10.1016/j.imlet.2018.01.002
48. Fernandez-Codina A, Walker KM, Pope JE; Scleroderma Algorithm Group. Treatment algorithms for systemic sclerosis according to experts. *Arthritis Rheum.* 2018 May 21. doi: 10.1002/art.40560
49. Thiebaut M, Launay D, Riviere S, et al. Efficacy and safety of rituximab in systemic sclerosis: French retrospective study and literature review. *Autoimmun Rev.* 2018;17(6):582-7. doi: 10.1016/j.autrev.2017.12.010
50. Md Yusof MY, Shaw D, El-Sherbiny YM, et al. Predicting and managing primary and secondary non-response to rituximab using B-cell biomarkers in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):1829-36. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211191
51. Masoud S, McAdoo SP, Bedi R, et al. Ofatumumab for B-cell depletion in patients with systemic lupus erythematosus who are allergic to rituximab. *Rheumatology (Oxford).* 2018 Mar 19. doi: 10.1093/rheumatology/key042

52. Vincent FB, Morand EF, Schneider P, Mackay F. The BAFF/APRIL system in SLE pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol.* 2014;10(6):365-73. doi: 10.1038/nrrheum.2014.33
53. Sanz I, Yasothan U, Kirkpatrick P. Belimumab. *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10(5):335-6. doi: 10.1038/nrd3436
54. Sanz I. Connective tissue diseases: targeting B-cells in SLE: good news at last! *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(5):255-6. doi: 10.1038/nrrheum.2011.48
55. Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА и др. Опыт применения белимумаба у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология.* 2015;53(3):329-35 [Aseeva EA, Soloviev SK, Mesnyankina AA, et al. Experience with belimumab in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2013;53(3):329-35 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-329-335
56. Асеева ЕА, Соловьев СК, Меснянкина АА и др. Результаты наблюдательного проспективного исследования эффективности и безопасности белимумаба (Бенлисты®) при системной красной волчанке в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(1):31-7 [Aseeva EA, Soloviev SK, Mesnyankina AA, et al. Results of an observational prospective study of the efficacy and safety of belimumab (Benlysta®) in systemic lupus erythematosus in real clinical practice. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(1):31-7 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-31-37
57. Carter LM, Isenberg DA. Elevated serum BAFF levels are associated with rising anti-double-stranded DNA antibody levels and disease flare following B-cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2013;65(10):2672-9.
58. Ehrenstein MR, Wing C. The BAFFling effects of rituximab in lupus: danger ahead? *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12:367-72. doi: 10.1038/nrrheum.2016.18
59. Kraaij T, Huizinga TW, Rabelink TJ, et al. Belimumab after rituximab as maintenance therapy in lupus nephritis. *Rheumatology.* 2014;53:2122-4. doi: 10.1093/rheumatology/keu369
60. Simonetta F, Allali D, Roux-Lombard P, et al. Successful treatment of refractory lupus nephritis by the sequential use of rituximab and belimumab. *Joint Bone Spine.* 2017;84(2):235-6. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.01.008
61. Gonzalez-Echavarrri C, Ugarte A, Ruiz-Irastorza G. Rituximab-refractory lupus nephritis successfully treated with belimumab. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34:355-6.
62. De Vita S, Quartuccio L, Salvin S, et al. Sequential therapy with belimumab followed by rituximab in Sjögren's syndrome associated with B-cell lymphoproliferation and overexpression of BAFF: evidence for long-term efficacy. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32:490-4.
63. Gualtierotti R, Borghi MO, Gerosa M, et al. Successful sequential therapy with rituximab and belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a case series. *Clin Exp Rheumatol.* 2018 Feb 27.
64. Kraaij T, Kamerling SWA, de Rooij ENM, et al. The NET-effect of combining rituximab with belimumab in severe systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun.* 2018;91:45-54. doi: 10.1016/j.jaut.2018.03.003
65. Меснянкина АА, Соловьев СК, Александрова ЕН и др. Двойная терапия генно-инженерными биологическими препаратами у пациентов с системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(3):281-8 [Mesnyankina AA, Soloviev SK, Aleksandrova EN, et al. Dual therapy with biologicals in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(3):281-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-281-288
66. Меснянкина АА, Соловьев СК, Асеева ЕА, Насонов ЕЛ. Эффективность генно-инженерной биологической терапии и особенности гуморального иммунитета у больных системной красной волчанкой. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(3):302-9 [Mesnyankina AA, Soloviev SK, Aseeva EA, Nasonov EL. The efficiency of biological therapy and the features of humoral immunity in patients with systemic lupus erythematosus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018;56(3):302-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-302-309
67. Tak PP, Thurlings RM, Rossier C, et al. Atacicept in patients with rheumatoid arthritis: results of a multicenter, phase Ib, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating, single- and repeated-dose study. *Arthritis Rheum.* 2008;58(1):61-72. doi: 10.1002/art.23178
68. Pena-Rossi C, Nasonov E, Stanislav M, et al. An exploratory dose-escalating study investigating the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous atacicept in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2009;18(6):547-55. doi: 10.1177/0961203309102803
69. Genovese MC, Kinnman N, de La Bourdonnaye G, et al. Atacicept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumor necrosis factor antagonist therapy: results of a phase II, randomized, placebo-controlled, dose-finding trial. *Arthritis Rheum.* 2011;63(7):1793-803. doi: 10.1002/art.30373
70. Van Vollenhoven RF, Wax S, Li Y, Tak PP. Safety and efficacy of atacicept in combination with rituximab for reducing the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Arthritis Rheum.* 2015;67(11):2828-36. doi: 10.1002/art.39262
71. Isenberg D, Gordon C, Licu D, et al. Efficacy and safety of atacicept for prevention of flares in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus (SLE): 52-week data (APRIL-SLE randomised trial). *Ann Rheum Dis.* 2015;74(11):2006-15. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205067
72. Gordon C, Wofsy D, Wax S, et al. Post Hoc Analysis of the Phase II/III APRIL-SLE Study: Association Between Response to Atacicept and Serum Biomarkers Including BlyS and APRIL. *Arthritis Rheum.* 2017;69(1):122-30. doi: 10.1002/art.39809

# РИТУКСИМАБ

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 10 мг/мл 10 мл и 50 мл



## Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата

### Торговое название:

Ритуксимаб

### Международное непатентованное название:

Ритуксимаб

### Лекарственная форма:

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 10 мг/мл,

По 10 мл или 50 мл препарата

### Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы.

Противоопухолевые препараты другие. Моноклональные антитела. Ритуксимаб

Код АТХ L01XC02

### Показания к применению:

- Неходжкинская лимфома
- Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ)
- Ревматоидный артрит
- Гранулематоз с полиангиитом и микроскопический полиангиит

### Противопоказания:

- гиперчувствительность к действующему веществу, к белкам мыши или к любому из вспомогательных веществ
- острые, тяжелые инфекционные заболевания
- пациенты с выраженным иммунодефицитом.
- тяжелая сердечная недостаточность (класс IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) или тяжелые, неконтролируемые заболевания сердца

### Способ применения

Приготовленный раствор препарата Ритуксимаб вводят внутривенно капельно, через отдельный катетер. Вводить препарат внутривенно струйно или болюсно нельзя.

### Основные побочные действия

серьезные нежелательные лекарственные реакции:

- Инфузионные реакции
  - Инфекции
  - Сердечно-сосудистые нарушения
- очень часто ( 1/10)
- бактериальные инфекции, вирусные инфекции, бронхит
  - нейтропения, лейкопения, фебрильная нейтропения, тромбоцитопения
  - инфузионные реакции, ангионевротический отек
  - тошнота
  - зуд, сыпь, алопеция
  - лихорадка, озноб, астения, головная боль

### Лекарственные взаимодействия

Данные о лекарственных взаимодействиях ритуксимаба ограничены.

У пациентов с выявленными титрами антител к белкам мыши или антихимерных антител могут наблюдаться аллергические реакции или реакции гиперчувствительности при назначении других препаратов моноклональных антител с диагностическими или лечебными целями.

### Особые группы пациентов

Дети. Эффективность и безопасность применения ритуксимаба у детей до 18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

Пожилые пациенты. При лечении пожилых пациентов (старше 65 лет) коррекция дозы препарата не требуется.

### Фертильность, беременность и лактация:

Контрацепция у мужчин и женщин. В связи с длительным периодом выведения ритуксимаба из организма пациентов с истощенным пулом В-клеток, женщины с сохраненным детородным потенциалом должны использовать эффективные методы контрацепции в период лечения и в течение 12 месяцев после окончания лечения препаратом Ритуксимаб.

Беременность. Эффективность и безопасность препарата у беременных женщин не доказана. По этим причинам не рекомендуется назначать препарат Ритуксимаб беременным женщинам, кроме случаев, когда предполагаемая польза превышает риск.

Грудное вскармливание не следует производить во время и в течение 12 месяцев после лечения препаратом Ритуксимаб.

### Передозировка:

Среди осложнений передозировки наблюдались гриппоподобные симптомы (доза ритуксимаба 1,8 г) и дыхательная недостаточность с летальным исходом (доза ритуксимаба 2,0 г).

### Форма выпуска и упаковка:

Концентрат для приготовления раствора для инфузий, 10 мг/мл. По 10 мл или 50 мл

Условия отпуска из аптек: По рецепту

### Производитель:

ТОО «Карагандинский фармацевтический комплекс», Республика Казахстан 100009, г. Караганда, ул. Газалиева, 16  
Тел/факс (7212)908051, e-mail: kphk@kphk.kz  
Сайт: www.kphk.kz

10 мл: РК-ЛС-5№023115 Действительно до 20.07.2022

50 мл: РК-ЛС-5№023141 Действительно до 31.07.2022

Владелец РУ: «ТОО Карагандинский Фармацевтический Комплекс» РК

Перед назначением и применением внимательно изучите инструкцию по медицинскому применению

КАРАГАНДИНСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС



73. Merrill JT, Wallace DJ, Wax S, et al.; ADDRESS II Investigators. Efficacy and Safety of Atacicept in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Twenty-Four-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Arm, Phase IIb Study. *Arthritis Rheum.* 2018;70(2):266-76. doi: 10.1002/art.40360
74. Hiepe F, Dörner T, Hauser AE, et al. Long-lived autoreactive plasma cells drive persistent autoimmune inflammation. *Nat Rev Rheumatol.* 2011 Mar;7(3):170-8. doi: 10.1038/nrrheum.2011.1
75. Verbrugge SE, Scheper RJ, Lems WF, et al. Proteasome inhibitors as experimental therapeutics of autoimmune diseases. *Arthritis Res Ther.* 2015 Jan 28;17:17. doi: 10.1186/s13075-015-0529-1
76. Huscher D, Mittendorf T, von Hinuber U, et al. Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(4):738-45. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204311
77. Насонов ЕЛ. Биоаналоги в ревматологии. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):628-40 [Nasonov EL. Biosimilars in rheumatology. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(6):628-40 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-628-640
78. Bridges SL Jr, White DW, Worthing AB, et al; American College of Rheumatology. The Science Behind Biosimilars: Entering a New Era of Biologic Therapy. *Arthritis Rheum.* 2018;70(3):334-44. doi: 10.1002/art.40388
79. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Усачева ЮВ и др. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):201-10 [Nasonov EL, Mazurov VI, Usacheva YuV, et al. Developments of Russian original biological agents for the treatment of immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(2):201-10 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-201-210
80. Насонов ЕЛ, Зоннова ЕВ, Иванова ОН и др. Результаты сравнительного клинического исследования III фазы препаратов ритуксимаб (Ацеллбия® и Мабтера®) при ревматоидном артрите (исследование BIORA). Научно-практическая ревматология. 2016;54(5):510-9 [Nasonov EL, Zonova EV, Ivanova ON, et al. The results of a phase III comparative clinical trial of rituximab (Acellbia® and MabThera®) in rheumatoid arthritis (the BIORA study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(5):510-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-510-519
81. Насонов ЕЛ, Мазуров ВИ, Зоннова ЕВ и др. Эффективность и безопасность биоаналога ритуксимаба (Ацеллбия®) при ревматоидном артрите в качестве «первого» генно-инженерного биологического препарата: результаты клинического исследования III фазы (ALTERRA). Научно-практическая ревматология. 2017;55(4):351-9 [Nasonov EL, Mazurov VI, Zonova EV, et al. The efficacy and safety of rituximab biosimilar (Acellbia®) in rheumatoid arthritis as the first biological agent: Results of Phase III (ALTERRA) clinical trial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(4):351-9 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2017-351-359
82. Greenwald M, Tesser J, Sewell KL. Biosimilars Have Arrived: Rituximab. *Arthritis.* 2018 Mar 22;2018:3762864. doi: 10.1155/2018/3762864. eCollection 2018.
83. Yoo DH, Suh CH, Shim SC, et al. A multicentre randomised controlled trial to compare the pharmacokinetics, efficacy and safety of CT-P10 and innovator rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:566-70. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209540
84. Park W, Bozic-Majstorovic L, Milakovic D, et al. Comparison of biosimilar CT-P10 and innovator rituximab in patients with rheumatoid arthritis: a randomized controlled Phase 3 trial. *MAbs.* 2018 Aug/Sep;10(6):934-43. doi: 10.1080/19420862.2018.1487912
85. Cohen SB, Burgos-Vargas R, Emery P, et al. An Extension Study of PF-05280586, a Potential Rituximab Biosimilar, versus Rituximab in Subjects with Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018 Apr 25. doi: 10.1002/acr.23586



# Применение в ревматологической практике Международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья



Р.Р. Ахунова, Г.Р. Ахунова  
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань

**Ревматологические заболевания, такие как анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, реактивные артриты, ревматоидный артрит, остеоартрит и др., характеризуются нарастающей распространённостью, неуклонным прогрессированием, ранней инвалидизацией и снижением качества жизни [1–5]. Терапия и дальнейшая реабилитация пациентов данной группы должна быть комплексной и проводиться с применением фармакологических и нефармакологических методов [6], что требует мультидисциплинарного подхода [7].**

Современная реабилитация подразумевает работу мультидисциплинарной команды с каждым пациентом. Инструментом управления реабилитационной командой, позволяющим обеспечить мультидисциплинарный, пациент-центрированный и персонализированный подход, является Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (МКФ) [7–10].

## Особенности МКФ

МКФ – классификация составляющих здоровья, определяющая, из чего здоровье состоит и, в отличие от Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) и Международной классификации нарушений (версия 1980 г.), не рассматривает последствия болезней [8]. МКФ классифицирует состояние здоровья пациента с биологических, личностных, социальных позиций. Применение данной классификации позволяет сформулировать реабилитационный диагноз с участием мультидисциплинарной бригады с целью описания всех составляющих здоровья

и связанных с ним реальных проблем, ограничивающих функционирование [7, 8, 11, 12]. Реабилитационный диагноз – список проблем пациента, которые определяют его функционирование в настоящий момент. Проблемы пациента становятся задачами для работы специалистов мультидисциплинарной бригады [7–10, 12].

МКФ настоятельно рекомендуется к международному применению в клинической работе (резолюция ВОЗ 54.21) [8, 13–16] как «общий язык» на разных уровнях помощи и вмешательств (профилактики, лечения, реабилитации, общественного здоровья) [7, 10, 17].

За время, прошедшее с момента принятия МКФ, в разных странах мира накоплен и продолжает накапливаться опыт ее применения в разных областях медицины. Базовые наборы МКФ и формирование категориального профиля обеспечивают полное, комплексное, всестороннее описание состояния функционирования пациента, позволяют произвести оценку реабилитационного потенциала, вводят рамки и стандарт обследования.

Такое описание дает полноценную картину функционирования организма с учетом клинической ситуации, факторов внешней среды, персональных факторов [7, 10]. Однако не для всех нозологических форм заболеваний разработаны базовые наборы МКФ [16], при отсутствии нужного базового набора можно использовать набор МКФ для реабилитации (Rehabilitation Set) или собрать произвольный набор категорий МКФ [18].

Определение целей реабилитации и распределение ответственности между разными специалистами реабилитационной бригады позволяют им независимо друг от друга выполнять свою работу, вносить вклад в формирование нового функционального статуса пациента, координируя свои действия с другими специалистами, и документировать процесс реабилитации [17, 10].

## Использование МКФ в ревматологической практике

В последнее десятилетие за рубежом идут работы по исследованию программ реабилитации пациен-

тов ревматологического профиля, основанных на базовых наборах МКФ, что позволяет разрабатывать и внедрять комплексные эффективные программы реабилитации ревматологических больных в клиническую практику [16, 19, 20].

Проводятся исследования по разработке, применению, проверке валидности комплексных базовых наборов МКФ для реабилитации пациентов с остеоартритом кистей, коленных и тазобедренных суставов [21–25].

У пациентов с ревматоидным артритом МКФ широко применяется для описания функционального и социального статуса, в т. ч. пола, возраста, образования, частоты занятий лечебной физкультурой, активности заболевания, количества болезненных и припухших суставов, общего состояния здоровья, сопутствующих заболеваний [26–29] и оценки эффективности физиотерапевтического лечения [30].

Uhlig T. et al. изучили чувствительность в ревматологической практике комплексного базового набора МКФ для ревматоидного артрита, представляющего собой выборку из 96 категорий, соответствующих определенным аспектам в функционировании пациентов с ревматоидным артритом. Обследовали пациентов до назначения базисной терапии и через 6 мес. от начала лечения. Оценивали модифицированную анкету для оценки состояния здоровья (Modified Health assessment questionnaire, МНАQ), краткий опросник SF-36 и активность заболевания. Чувствительность измерялась как изменение в квалификаторах категорий МКФ, а также сравнивалась с изменением результатов, сообщаемых пациентами. После 6 мес. лечения базисными противовоспалительными препаратами улучшение, по крайней мере по одному признаку, наблюдалось у 20% пациентов (в среднем по всем категориям МКФ), у 71% не наблюдалось изменений, а у 9% симптомы ухудшились. Результаты были похожи в разных аспектах функционирования. В основном умеренная эффективность

лечения, оцененная через 6 мес. терапии, наблюдалась по показателям базового набора МКФ для ревматоидного артрита у пациентов с уменьшением активности заболевания и улучшением общего состояния здоровья. Использование базового набора МКФ для ревматоидного артрита продемонстрировало умеренную чувствительность в ее применении для оценки эффективности лечения пациентов базисными противовоспалительными препаратами в реальной клинической практике [31].

Результаты исследования I. Kirchberger et al. подтверждают обоснованность использования комплексного базового набора МКФ для ревматоидного артрита с точки зрения физиотерапевтов и отмечают ее высокую валидность [30].

В настоящее время разрабатываются подходы к применению базовых наборов МКФ в реабилитации пациентов со спондилоартритами, в частности с псориатическим артритом [32, 33] и анкилозирующим спондилитом [34–39]. Авторы считают, что реализация основных положений МКФ позволит получить интегральную оценку состояния пациентов в процессе реабилитации и может быть использована для анализа эффективности оказания реабилитационной помощи [32–39]. В реабилитации пациентов с остеопорозом также разрабатываются и применяются базовые наборы МКФ [40–43].

C. Ziebart et al. показали преимущество использования реабилитационного диагноза, основанного на применении МКФ для описания последствий состояния здоровья пациентов с остеопорозом с точки зрения функции и структуры организма, видов деятельности и участия факторов окружающей среды и личности [43]. В. Koehler et al. оценили валидность базового набора МКФ для остеопороза с точки зрения физиотерапевтов. Врачи этой специальности, имеющие опыт лечения пациентов с остеопорозом, поддержали использование МКФ в реабилитации пациентов и

отметили ее высокую валидность [40]. A.L. Lorbergs et al. отметили преимущество применения базовых наборов МКФ у женщин в постменопаузе с ревматоидным артритом и остеопорозом с нетравматическим переломом позвонка в анамнезе [41].

Использование МКФ в реабилитационной практике в Российской Федерации было рекомендовано I Российским конгрессом «Реабилитационная помощь населению России» (Москва, октябрь 2003 г.) [44]. Однако в доступной нам отечественной литературе встречаются единичные работы по применению МКФ в российской ревматологической практике. Так, Ж.В. Болтенко разработала методологию применения классификации МКФ для оценки исходного состояния, эффективности реабилитационных мероприятий и медико-социальной экспертизы у инвалидов вследствие остеоартроза, объективизировав характер и степень нарушений функций и структур костно-мышечной системы организма, обусловленных остеоартрозом, с использованием количественной оценки [45]. А.Н. Каркавина использовала методы оценки функции коленного сустава, структуры и активности организма у пожилых пациентов с остеоартрозом для представления в категориях МКФ, последующего выявления их реабилитационного профиля и эффективности медицинской реабилитации у данной категории пациентов. Анализ реабилитационного профиля показал положительную динамику всех трех компонентов оценки состояния пациентов (функция, структура, активность) на фоне применения с лечебной целью сочетанного воздействия электромагнитного излучения миллиметрового диапазона крайне высокой частоты и инфракрасного излучения. Полученные данные использования МКФ подтвердили возможность ее применения в качестве критерия научной оценки эффективности реабилитации пациентов с остеоартрозом [44].

В.Н. Сокрут и соавт. провели исследование с целью разработки



принципов постановки реабилитационного диагноза на основе базового набора МКФ для группы пациентов с остеоартрозом, ревматоидным артритом и подагрическим артритом, удовлетворяющих как врачей-реабилитологов, так и врачей-ревматологов. Они предложили принцип постановки реабилитационного диагноза для этих заболеваний, основанного на «вегетативном паспорте» пациентов, степени нарушений функций опорно-двигательного аппарата, параметрах измененного гомеостаза и формах соматогении [46].

Г.Н. Пономаренко и соавт. оценивали эффективность реабилитации пациентов с остеоартрозом и ревматоидным артритом. Для формирования реабилитационной программы, реализуемой в стационарных и санаторно-курортных условиях, был использован базовый набор МКФ для остеоартроза и ревматоидного артрита, рекомендованный ВОЗ. Анализ реабилитационных программ пациентов показал, как с помощью МКФ можно объекти-

визировать и комплексно, во взаимосвязи с окружающей средой и учетом персональных факторов оценить степень функционирования больного с остеоартрозом или ревматоидным артритом и группы больных в целом. Возможно оценить степень выраженности нарушений и определить направления дальнейших реабилитационных мероприятий. Применение базового набора МКФ для пациентов с остеоартрозом и ревматоидным артритом позволило предложить персонализированную комплексную программу реабилитации и интегрально оценить результаты работы с пациентом. Авторы данной работы пришли к заключению, что комплекс реабилитации пациентов с остеоартрозом и ревматоидным артритом, разработанный на основе базового набора МКФ, дает более выраженный реабилитационный эффект, что позволяет рассматривать данную практическую реабилитационную технологию как целесообразную для широкого клинического внедрения [14, 47].

## Заключение

Ревматологические заболевания характеризуются постоянно нарастающей распространенностью, неуклонным прогрессированием, ранней инвалидизацией и снижением качества жизни. Современная стратегия комплексной терапии и дальнейшей медицинской реабилитации пациентов ревматологического профиля должна иметь теоретическую основу, роль которой выполняет МКФ. Данная классификация позволяет обеспечить мультидисциплинарный, пациент-центрированный и персонифицированный подход и дать полноценную картину функционирования организма с учетом клинической ситуации, факторов внешней среды, персональных факторов. Использование базового набора МКФ для ревматологических пациентов позволит разработать комплексную программу терапии и реабилитации, распределить задачи по специалистам и оценить результаты работы с пациентом.

## Список литературы:

1. Вялков А.И., Гусев Е.И., Зборовский А.Б., Насонова В.А. Основные задачи Международной декады (The Bone and Joint Decade 2000–2010) в совершенствовании борьбы с наиболее распространенными заболеваниями опорно-двигательного аппарата в России. Научно-практическая ревматология. 2001;2:4–8. [Vyalkov A.I., Gusev E.I., Zborovsky A.B., Nasonova V.A. The main tasks of the International Decade (The Bone and Joint Decade 2000–2010) in improving the fight against the most common diseases of the musculoskeletal system in Russia. Scientific and practical rheumatology. 2001;2:4–8 (in Russ.).]
2. Эрдес Ш.Ф., Фоломеева О.М. Ревматические заболевания и инвалидность взрослого населения Российской Федерации. Научно-практическая ревматология. 2007;4:4–10. [Erdes Sh.F., Folomeeva O.M. Rheumatic diseases and disability of the adult population of the Russian Federation. Scientific and practical rheumatology. 2007;4:4–10 (in Russ.).]
3. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):120–124. [Balabanova R.M., Erdes S.F. The prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. Scientific and practical rheumatology. 2015;53(2):120–124 (in Russ.).]
4. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Ревматические заболевания у взрослого населения в федеральных округах России. Научно-практическая ревматология. 2014;52(1):5–7. [Balabanova R.M., Erdes S.F. Adult rheumatic diseases in the federal districts of Russia. Scientific and practical rheumatology. 2014;52(1):5–7 (in Russ.).]
5. Здравоохранение в России. 2015: Стат. сб. / Росстат. М.; 2015. [Health care in Russia. 2015: Stat. / Rosstat. M.; 2015 (in Russ.).]
6. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. [Russian clinical guidelines. Rheumatology. Ed. E.L. Nasonov. M.: GEOTAR-Media; 2016 (in Russ.).]
7. Шмонин А.А., Мальцева М.Н., Мельникова Е.В., Иванова Г.Е. Базовые принципы медицинской реабилитации, реабилитационный диагноз в категориях МКФ и реабилитационный план. Вестник восстановительной медицины. 2017;2:16–22. [Shmonin A.A., Maltseva M.N., Melnikova E.V., Ivanova G.E. Basic principles of medical rehabilitation, rehabilitation diagnosis in the ICF categories and rehabilitation plan. Bulletin of regenerative medicine. 2017;2:16–22 (in Russ.).]
8. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. Женева: ВОЗ; 2001. (Электронный источник) URL: <https://convention.enbek.gov.kz/sites/default/files/MKF.pdf> (дата доступа: 10.10.2019). [International classification of functioning, disability and health. Geneva: WHO; 2001. (Electronic resource). URL: <https://convention.enbek.gov.kz/sites/default/files/MKF.pdf> (access date: 10.10.2019) (in Russ.).]

9. Аухадеев Э.И., Бодрова Р.А. Новый методологический подход к реабилитации пациентов на основе Международной классификации функционирования. Вестник восстановительной медицины. 2014;1:6–10. [Aukhadeev E.I., Bodrova R.A. A new methodological approach to patient rehabilitation based on the International Classification of Functioning. Bulletin of regenerative medicine. 2014;1:6–10 (in Russ.)].
10. Пономаренко Г.Н. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья – инструмент научной оценки эффективности медицинской реабилитации. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2013;2:57–62. [Ponomarenko G.N. The international classification of functioning, disability and health is a tool for the scientific evaluation of the effectiveness of medical rehabilitation. Questions of balneology, physiotherapy and physiotherapy. 2013;2:57–62 (in Russ.)].
11. Ястребцева И.П., Мишина И.Е. Значимость Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья для оценки состояния здоровья человека. Вестник Ивановской медицинской академии. 2016;21(1):25–29. [Yastrebtseva I.P., Mishina I.E. The importance of the International Classification of Functioning, Disability and Health for assessing human health. Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. 2016;21(1):25–29 (in Russ.)].
12. Смычек В.Б. Основы МКФ. Минск; 2015. [Smychek V.B. Fundamentals of the ICF. Minsk; 2015 (in Russ.)].
13. Лыхина Т.А., Юнусов Ф.А. К вопросу совершенствования статистики инвалидности в контексте конвенции о правах инвалидов и возможностях применения Международной классификации функционирования. Медицинское право. 2010;4:26–32. [Lykhina T.A., Yunusov F.A. On the issue of improving disability statistics in the context of the Convention on the Rights of Persons with Disabilities and the possibilities of applying the International Classification of Functioning. Medical law. 2010;4:26–32 (in Russ.)].
14. Шошмин А.В., Черкашина И.В., Пономаренко Г.Н. и др. Анализ и планирование эффективности реабилитации больных ревматоидным артритом на основе применения базового набора международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2017;16(3):133–136. [Shoshmin A.V., Cherkashina I.V., Ponomarenko G.N. et al. Analysis and planning of the effectiveness of the rehabilitation of patients with rheumatoid arthritis based on the use of the basic set of international classification of functioning, disability and health. Physiotherapy, balneology and rehabilitation. 2017;16(3):133–136 (in Russ.)].
15. Airaksinen O., Brox J.I., Cedraschi C. et al. Chapter 4. European guidelines for the management of chronic nonspecific low back pain. Eur Spine J. 2006;15(Suppl 2):192–300.
16. Weigl M., Cieza A., Andersen C. et al. Identification of relevant ICF categories in patients with chronic health conditions: a Delphi exercise. J Rehabil Med. 2004;44(Suppl.):12–21.
17. Смычек В.Б., Кускова С.П., Рябцева Т.Д. Новые подходы к проведению реабилитации в свете основных положений Международной классификации функционирования, ограничения жизнедеятельности и здоровья. Медицинские новости. 2015;4:10–13. [Smychek V.B., Kuskova S.P., Ryabtseva T.D. New approaches to rehabilitation in the light of the main provisions of the International Classification of Functioning, Disability and Health. Medical news. 2015;4:10–13 (in Russ.)].
18. Selb M., Escorpizo R., Kostanjsek N. et al. A guide on how to develop an International Classification of Functioning, Disability and Health Core Set Eur J Phys Rehabil Med. 2015;51(1):105–117.
19. Grazio S. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) in the most important diseases and conditions of rheumatology practice. Reumatizam. 2011;58(1):27–43.
20. Grazio S. The International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) and rheumatic diseases. Reumatizam. 2010;57(2):39–49.
21. Kurtaiş Y., Oztuna D., Küçükdeveci A.A. et al. Reliability, construct validity and measurement potential of the ICF comprehensive core set for osteoarthritis. BMC Musculoskelet Disord. 2011;12:255.
22. Rat A.C., Guillemin F., Pouchot J. Mapping the osteoarthritis knee and hip quality of life (OAKHQOL) instrument to the international classification of functioning, disability and health and comparison to five health status instruments used in osteoarthritis. Rheumatology (Oxford). 2008;47(11):1719–1725.
23. Stamm T., Geyh S., Cieza A. et al. Measuring functioning in patients with hand osteoarthritis—content comparison of questionnaires based on the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). Rheumatology (Oxford). 2006;45(12):1534–1541.
24. Xie F, Lo N.N., Lee H.P. et al. Validation of the International Classification of Functioning, Disability, and Health (ICF) Brief Core Set for osteoarthritis. Scand J Rheumatol. 2008;37(6):450–461.
25. Xie F, Lo N.N., Lee H.P. et al. Validation of the Comprehensive ICF Core Set for Osteoarthritis (OA) in patients with knee OA: a Singaporean perspective. J Rheumatol. 2007;34(11):2301–2307.
26. Arkela-Kautiainen M., Haapasaaari J., Kautiainen H. et al. Functioning and preferences for improvement of health among patients with juvenile idiopathic arthritis in early adulthood using the WHO ICF model. J Rheumatol. 2006;33(7):1369–1376.
27. Häkkinen A., Arkela-Kautiainen M., Sokka T. et al. Self-report functioning according to the ICF model in elderly patients with rheumatoid arthritis and in population controls using the multidimensional health assessment questionnaire. J Rheumatol. 2009;36(2):246–253.
28. Rauch A., Kirchberger I., Boldt C. et al. Does the Comprehensive International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) Core Set for rheumatoid arthritis capture nursing practice? A Delphi survey. Int J Nurs Stud. 2009;46(10):1320–1334.



29. Stucki G., Cieza A. The International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) Core Sets for rheumatoid arthritis: a way to specify functioning. *Ann Rheum Dis.* 2004;63(Suppl 2): ii40–ii45.
30. Kirchberger I., Glaessel A., Stucki G., Cieza A. Validation of the comprehensive international classification of functioning, disability and health core set for rheumatoid arthritis: the perspective of physical therapists. *Phys Ther.* 2007;87(4):368–384.
31. Uhlig T., Moe R., Reinsberg S. et al. Responsiveness of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) Core Set for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(6):879–884.
32. Gudu T., Kiltz U., de Wit M. et al. Mapping the Effect of Psoriatic Arthritis Using the International Classification of Functioning, Disability and Health. *J Rheumatol.* 2017;44(2):193–200.
33. Taylor W.J., Mease P.J., Adebajo A. et al. Effect of psoriatic arthritis according to the affected categories of the international classification of functioning, disability and health. *J Rheumatol.* 2010;37(9):1885–1891.
34. Boonen A., Braun J., van der Horst Bruinsma I.E. et al. ASAS/WHO ICF Core Sets for ankylosing spondylitis (AS): how to classify the impact of AS on functioning and health. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):102–107.
35. Boonen A., van Berkel M., Cieza A. et al. Which aspects of functioning are relevant for patients with ankylosing spondylitis: results of focus group interviews. *J Rheumatol.* 2009;36(11):2501–2511.
36. Boonen A., van Berkel M., Kirchberger I. et al. Aspects relevant for functioning in patients with ankylosing spondylitis according to the health professionals: a Delphi study with the ICF as reference. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(8):997–1002.
37. Kiltz U., Mau W., Reipschläger U. et al. German Society for Rheumatology S3 guidelines on axial spondyloarthritis including Bechterew's disease and early forms: 9 International classification of functioning, disability and health (ICF). *Z Rheumatol.* 2014;73(Suppl 2):104–108.
38. Sigl T., Cieza A., van der Heijde D., Stucki G. ICF based comparison of disease specific instruments measuring physical functional ability in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(11):1576–1581.
39. Van Echteld I., Cieza A., Boonen A. et al. Identification of the most common problems by patients with ankylosing spondylitis using the international classification of functioning, disability and health. *J Rheumatol.* 2006;33(12):2475–2483.
40. Koehler B., Kirchberger I., Glaessel A. et al. Validation of the International Classification of Functioning, Disability and Health Comprehensive Core Set for Osteoporosis: the perspective of physical therapists. *J Geriatr Phys Ther.* 2011;34(3):117–130.
41. Lorbergs A.L., MacIntyre N.J. The International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) Core Sets: application to a postmenopausal woman with rheumatoid arthritis and osteoporosis of the spine. *Physiother Theory Pract.* 2013;29(7):547–561.
42. Schwarzkopf S.R., Ewert T., Dreinhöfer K.E. et al. Towards an ICF Core Set for chronic musculoskeletal conditions: commonalities across ICF Core Sets for osteoarthritis, rheumatoid arthritis, osteoporosis, low back pain and chronic widespread pain. *Clin Rheumatol.* 2008;27(11):1355–1361.
43. Ziebart C., Page A.D., MacDermid J.C. Application of ICF conceptual framework in Osteoporosis. *Physiother Theory Pract.* 2019;10:1–11.
44. Каркавина А.Н. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья как современный инструмент оценки качества реабилитации больных остеоартрозом. *Успехи геронтологии.* 2016;29(1):168–172. [Karkavina A.N. International classification of functioning, disability and health as a modern tool for assessing the quality of rehabilitation of patients with osteoarthritis. *The success of gerontology.* 2016;29(1):168–172 (in Russ.)].
45. Болтенко Ж.В. Современные подходы к медико-социальной экспертизе инвалидов вследствие остеоартроза с учетом положений Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. *Курортная медицина.* 2014;4:83–91. [Boltenko Zh.V. Modern approaches to medical and social examination of people with disabilities due to osteoarthritis, taking into account the provisions of the international classification of functioning, disability and health. *Spa medicine.* 2014;4:83–91 (in Russ.)].
46. Сокрут В.Н., Сокрут О.П., Синяченко О.В. «Вегетативный паспорт» и реабилитационный диагноз в артрологической практике. *Боль. Суставы. Позвоночник.* 2016;1(21):45–51. [Sokrut V.N., Sokrut O.P., Sinyachenko O.V. "Vegetative passport" and rehabilitation diagnosis in arthrological practice. *Pain. Joints. Spine.* 2016;1(21):45–51 (in Russ.)].
47. Пономаренко Г.Н., Шошмин А.В., Бесстрашнова Я.К., Черкашина И.В. Планирование и оценка эффективности реабилитации больных остеоартрозом: использование базового набора Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 2017;1:4–8. [Ponomarenko G.N., Shoshmin A.V., Besstrashnova Y.K., Cherkashina I.V. Planning and evaluating the effectiveness of rehabilitation of patients with osteoarthritis: using the basic set of the International Classification of Functioning, Disability and Health. *Questions of balneology, physiotherapy and physiotherapy.* 2017;1:4–8 (in Russ.)].

Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ (Русский медицинский журнал): [https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Primenenie\\_v\\_revmatologicheskoy\\_praktike\\_Meghdunarodnoy\\_klassifikacii\\_funkcionirovaniya\\_ogranicheniya\\_gzhiznedeyatelynosti\\_i\\_zdorovyya/#ixzz6mHz8Ueg6](https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Primenenie_v_revmatologicheskoy_praktike_Meghdunarodnoy_klassifikacii_funkcionirovaniya_ogranicheniya_gzhiznedeyatelynosti_i_zdorovyya/#ixzz6mHz8Ueg6)

Контент доступен под лицензией Creative Commons «Attribution» («Атрибуция») 4.0 Всемирная.

## Изучена польза кардиотренировок для мужского организма

Не секрет, что внешние данные мужчины имеют важное значение для большинства женщин. Ведь по мнению большинства из них, ухоженное мужское тело партнера является символом и его мужской силы. Однако кандидат наук и сертифицированный тренер Коди Хон не совсем согласен с этой теорией.

В ходе исследования Коди Хон и его коллега Брэнд Робертс изучили, как влияют различного вида тренировки на организм мужчины, в том числе и на его мужскую силу. Чаще всего, по наблюдениям экспертов, мужчины занимаются такими видами тренировок как кардио, стамина и силовые.

При выполнении кардиотренировок происходит активное сжигание лишнего жира, скопившегося под кожей, улучшая внешний вид человека, и положительно сказываясь на его самочувствии. Занимаясь ездой на велосипеде, бегом, прыжками на скакалке, плаванием и др. в умеренном темпе, можно значительно оздоровить свой организм. Стамину могут заниматься люди с повышенной выносливостью, например – марафонцы. Выполнение силовых упражнений помогает увеличить объем мышц.

На страницах издания Journal of the Society for Reproduction and Surgery исследователи опубликовали данные сравнительного анализа этих видов тренировок, и пришли к выводу, что для мужчин наиболее полезны кардиотренировки. Эти упражнения не только улучшают соматическое здоровье мужчин, но и положительно влияют на их репродуктивность.

К таким выводам исследователи пришли проведя эксперимент с участием 280 добровольцев, которым было предложено разделиться на 4 группы для выполнения упражнений в разной степени интенсивности. На протяжении почти полугода у всех участников трижды на протяжении эксперимента проводился забор семенной жидкости. В итоге выяснилось, что выполнение физических упражнений в умеренном темпе (кардиотренировки) наилучшим образом повлияло на репродуктивную функцию мужчин. Однако это состояние может сохраняться лишь на протяжении одного месяца. Для того, чтобы уровень тестостерона сохранялся на должном уровне, необходимо заниматься спортом регулярно.

Так же ученые сделали выводы, что при интенсивных тренировках происходит резкий выброс тестостерона, в то время как длительное выполнение упражнений на выносливость может подавить выработку мужского гормона. Происходит это из-за повышенной выработки в данном случае гормона кортизола, помогающего человеку справиться с длительными тяжелыми физическими нагрузками. С течением времени этот гормон стресса накапливается, подавляя в свою очередь выработку тестостерона. Кроме того, большое количество кортизола оказывает еще подавляющее действие на иммунные клетки, снижая сопротивляемость организма к простудным заболеваниям. Поэтому мужчины, предпочитающие стамину, должны не превышать рекомендуемые нагрузки, чтобы избежать проблем, связанных с выработкой мужского гормона.

## Кардиологи из Америки назвали самый опасный вид отдыха

«Люди, проводящие перед экранами телевизоров 4 и больше часа в сутки, практически на 50% увеличивают риск развития сердечно-сосудистых патологий, а также преждевременной смерти, в сравнении с теми, кто уделяет просмотру передач менее двух часов в день», – с таким заявлением выступили сотрудники Американской кардиологической ассоциации.

Дополнительную опасность такого «отдыха» составляет тот факт, что сидя перед экраном телевизора, человек редко меняет положение своего тела, употребляя при этом большее количество вредной еды (чипсы, снеки и др.).

Согласно данным последнего исследования, длившегося на протяжении 8,5 лет и в котором приняли участие 3 592 человека, ежедневный просмотр телепередач более 4 часов в день приводил к развитию различных видов сердечной патологии, ожирению, инсультам.

Такие показатели доктор Кит Диас, профессор поведенческого здоровья из Колумбийского университета, объясняет тем, что при длительном сидении перед телевизором, кроме нарушения кровообращения, происходит и употребление большого количества вредной пищи: жирных, сладких, соленых продуктов. По словам доктора: «Самой опасной для жизни и здоровья является сочетание неподвижности и вредной пищи».

Также исследователям удалось установить, что любители «диванного» отдыха, занимающиеся хотя бы 1-2 раза в неделю активными видами спорта, компенсируют риски развития негативных проявлений со здоровьем.

Источник: <https://med-heal.ru/>

# Отбросьте лишнюю тревогу



## МАГНЕ В6<sup>®</sup> ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ОБОЛОЧКОЙ

Одна таблетка содержит *активные вещества*: магния лактата дигидрат - 470 мг (эквивалентно 48 мг магния), пиридоксина гидрохлорид - 5 мг

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

• Установленный дефицит магния, изолированный или ассоциированный. Комбинация следующих симптомов может свидетельствовать о дефиците магния:

- нервозность, раздражительность, тревожные состояния легкой степени, переходящая усталость, незначительные нарушения сна
- признаки тревоги, такие как желудочно-кишечные спазмы или учащенное сердцебиение (без какой-либо патологии со стороны сердца)
- мышечные судороги, ощущение покалывания в мышцах

**Взрослые:** по 4-6 таблеток, разделив их на 2-3 приема в день.

**Дети:** таблетки, покрытые оболочкой, не следует назначать детям младше 6 лет (Дети до 6 лет могут применять другие формы препарата).

**Для детей старше 6 лет** (массой тела >20 кг) назначать магнии по 5 - 10 мг/кг/сутки, то есть по 2 - 4 таблетки в день, разделив их на 2-3 приема.

**Подростки старше 14-летнего возраста** (массой тела >50 кг) могут принимать препарат, как и взрослые.

Лечение следует прекратить, как только уровень магния в крови нормализуется.

**Способ введения:**

Для приема внутрь. Таблетки следует проглатывать целиком, запивая большим количеством воды, после еды.

### ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ:

- диарея
- абдоминальная боль
- аллергические реакции
- кожные реакции



### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- повышенная чувствительность к одному из компонентов препарата
- тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин/1.73 м<sup>2</sup>)
- одновременный прием с леводопой не рекомендуется в связи с содержанием пиридоксина в составе препарата
- тяжелые нарушения водно-солевого баланса

### ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:

**Меры предосторожности. ЭТОТ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ СТАРШЕ 6 ЛЕТ.**

**Беременность и период лактации.** В связи с отсутствием доступных данных относительно безопасности применения у беременных или кормящих женщин, не рекомендуются превышение максимально рекомендуемых терапевтических доз (т.е. рекомендуемая суточная норма каждого из компонентов, а именно магния: 250 мг/день; рекомендуемая суточная норма витамина B6: 25 мг/день).

**Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.** Не применимо.

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК - БЕЗ РЕЦЕПТА**

PK-ЛС-5N022401 от 27.09.2016 г. действительно до 27.09.2021 г.

Самолечение может быть вредным для вашего здоровья

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ВНИМАТЕЛЬНО ИЗУЧИТЕ ИНСТРУКЦИЮ ПО ПРИМЕНЕНИЮ**

# ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ



<https://www.ndda.kz/register.php/mainpage/boxMaket/236686>

Антитромботические препараты. Прямые ингибиторы фактора Ха.

## **РИВАРОКС 10** **РИВАРОКС 15** **РИВАРОКС 20**

Ривароксабан 10 мг, 15 мг, 20 мг

30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой

ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ РИВАРОКСАБАН

### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

#### **Для дозировки 10 мг**

- лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбозомболии легочной артерии (ТЭЛА), а так же профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА у взрослых
- профилактика венозной тромбозомболии (ВТЭ) у взрослых пациентов после планового протезирования тазобедренного или коленного сустава

#### **Для дозировки 15 мг, 20 мг**

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

### **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

*Профилактика венозной тромбозомболии (ВТЭ) у взрослых пациентов после планового протезирования тазобедренного или коленного сустава*

Рекомендуемая доза препарата составляет 1 таблетка Риварокс 10 мг 1 раз в сутки. Первую дозу следует принять через 6-10 часов после операции, при условии достигнутого гемостаза.

Продолжительность лечения определяется типом большой ортопедической операции и зависит от индивидуального риска развития ВТЭ у пациента.

- После планового протезирования тазобедренного сустава рекомендованная продолжительность лечения составляет 5 недель.
- После планового протезирования коленного сустава рекомендованная продолжительность лечения составляет 2 недели.

*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.

*Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбозомболии легочной артерии (ТЭЛА), а так же профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА у взрослых*  
Рекомендованная доза Риварокс для начального лечения острого ТГВ или ТЭЛА составляет 15 мг два раза в сутки в течение первых 3 недель, с последующим приемом Риварокс 20 мг один раз в сутки для продолжения терапии и профилактики повторного ТГВ и ТЭЛА.

### **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ**

анемия (включая соответствующие лабораторные параметры)

- головокружение, головная боль
- кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву)
- артериальная гипотензия, гематома
- носовое кровотечение, кровохарканье
- кровотечение десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта и животе, диспепсия, тошнота, запор\*, диарея, рвота\*
- зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимозы, кожные и подкожные кровоизлияния
- боли в конечностях\*
- кровотечение из урогенитального тракта (в том числе гематурия и меноррагия\*\*), почечная недостаточность (в том числе повышение уровня креатинина в крови, повышение уровня мочевины в крови)\*
- лихорадка\*, периферические отеки, ухудшение общего самочувствия (включая утомляемость и астению)
- повышение уровня трансаминаз
- кровоизлияния после проведенных процедур (в том числе послеоперационная анемия и кровотечение из раны), кровоподтек, выделения из раны\*

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- гиперчувствительность к ривароксабану или вспомогательным веществам препарата
- активное клинически значимое кровотечение
- нарушение или состояние, считающееся значимым фактором риска массивного кровотечения, такие как имеющаяся или недавно имевшая место язва желудочно-кишечного тракта, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавняя травма головного или спинного мозга, недавнее хирургическое вмешательство на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированное или подозрение на варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные аномалии развития, сосудистые аневризмы или патология крупных сосудов спинного или головного мозга
- отсутствующая терапия любыми другими антикоагулянтами, такими как нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, далтеларин и т.п.), производные гепарина (фондапаринукс и т.д.), пероральные антикоагулянты (варфарин, дабигатрана этексилат, аписксабан и т.п.), за исключением особых случаев перехода на другую антикоагулянтную терапию или когда НФГ вводится в дозах, необходимых для обеспечения проходимости центрального венозного или артериального катетера
- заболевание печени, сопровождающееся коагулопатией, связанной с риском развития клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени класса В и С по Чайлд-Пью
- беременность и период грудного вскармливания
- лица с наследственной непереносимостью фруктозы, дефицитом фермента Lapp – лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы

### **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

Следует избегать совместного их приема:

- противогрибковые препараты (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол),
  - нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (включая ацетилсалициловую кислоту) и ингибиторы агрегации тромбоцитов, так как данные препараты, как правило, повышают риск кровотечения.
- Совместный прием некоторых лекарственных препаратов снижают или увеличивают концентрацию ривароксабана в крови.
- совместный прием ривароксабана и рифампицина приводит к снижению ривароксабана приблизительно на 50% и параллельному уменьшению его эффективности.
  - у пациентов с легкой и средней почечной недостаточностью прием эритромицина (500 мг три раза в сутки) приводил к повышению средней концентрации ривароксабана в 1,8 раза по сравнению с лицами с нормальной функцией почек. Эффект эритромицина усиливает влияние почечной недостаточности.
  - Флуконазол (400 мг один раз в сутки), считающийся умеренным ингибитором CYP3A4, приводит к увеличению средней концентрации ривароксабана в крови. Взаимодействие с флуконазолом, вероятно, не является клинически значимым у большинства пациентов, но может быть потенциально значимым у пациентов высокого риска.

### **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**

Грудное вскармливание не рекомендуется во время лечения.

Женщинам следует использовать эффективные методы контрацепции в период лечения Ривароксом.

*Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами*

Риварокс обладает минимальным влиянием на способность управлять автотранспортом и потенциально опасными механизмами. Сообщалось о случаях головокружения (часто) или обморочного состояния (нечасто). Пациентам, у которых наблюдались подобные реакции, следует воздержаться от управления автотранспортом или использования механизмов.

### **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК** По рецепту

№ РК-ЛС-5№024663, № РК-ЛС-5№024662, № РК-ЛС-5№024661  
от 03.08.2020 до 03.08.2025.

**АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»**  
Республика Казахстан, 050008,  
г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е.

тел: +7 (727) 399-50-50, факс: +7 (727) 399-60-60,

e-mail: [nobel@nobel.kz](mailto:nobel@nobel.kz), [www.nobel.kz](http://www.nobel.kz)

Лицензия № ИПОР 64604515Р от 09.09.2003 г.

ISO 9001: 2015 от 10.05.18 г.