

# Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал**

**Кардиология:  
клинические рекомендации  
и стандарты**

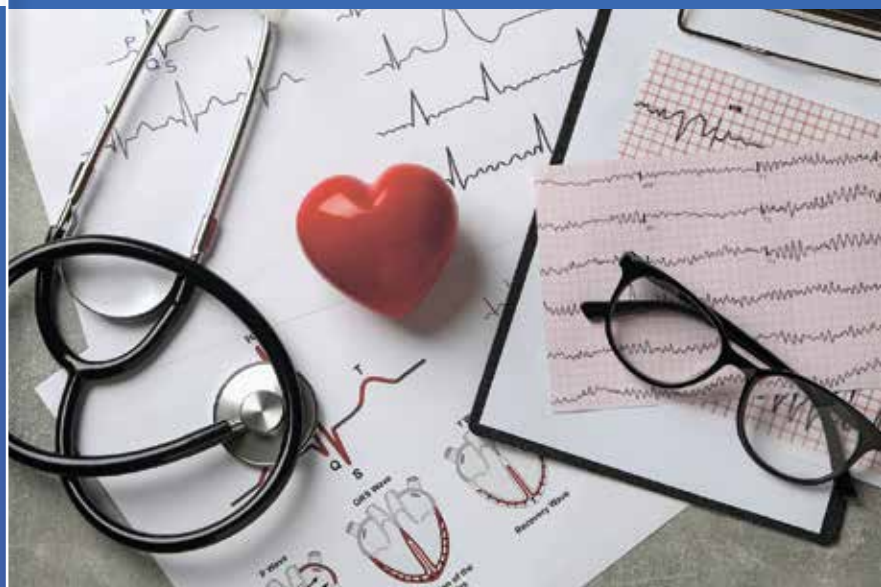
**Оптимизация  
лечения отечного  
синдрома у больных  
с хронической сердечной  
недостаточностью**

**Когда мерцает сердце...  
Что важнее частота  
или ритм?**

**Заключение Совета  
экспертов. Всероссийского  
научного Общества  
Кардиологов (ВНОК)**

**Поздние осложнения  
чрескожных коронарных  
вмешательств**

**Особенности иммунного  
ответа у больных  
внебольничной пневмонией  
с сочетанной сердечно-  
сосудистой патологией**



**№10 (154), 2021**

**Кардиология  
Ревматология**



# ЭСПИРО

№ РК-ЛС-5№020233  
№ РК-ЛС-5№020232  
Дата регистрации: 28.09.2018  
Дата истечения: 28.09.2023



**Торговое название:** Эспиро. **Международное непатентованное название:** Эплеренон.

**Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг, 50 мг.

**Показания к применению:** в качестве дополнительного средства к стандартной терапии с применением бета-адренорецепторов, с целью снижения риска смертности и сердечно-сосудистой заболеваемости у пациентов со стабильным клиническим состоянием с дисфункцией левого желудочка сердца (LVEF [фракция выброса левого желудочка]  $\leq 40\%$ ), а также клиническими проявлениями сердечной недостаточности после перенесенного недавно инфаркта миокарда; • в качестве компонента стандартной терапии с целью снижения риска смертности и сердечно-сосудистой заболеваемости у взрослых пациентов с хронической сердечной недостаточностью (II функциональный класс (ФК) по классификации NYHA) и с дисфункцией левого желудочка сердца (LVEF  $\leq 30\%$ ). **Способ применения и дозы:** Эспиро можно принимать во время или независимо от приема пищи. Максимальная суточная доза – 50 мг. **Пациенты с клиническими проявлениями сердечной недостаточности после недавно перенесенного инфаркта миокарда:** Рекомендованная поддерживающая доза эплеренона – 50 мг раз в сутки. Лечение следует начинать с дозы 25 мг один раз в сутки и постепенно увеличивать ее, лучше всего в течение 4 недель, до достижения целевой дозы 50 мг один раз в сутки, контролируя уровень калия в сыворотке крови. **Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (II функциональный класс (ФК) по классификации NYHA):** При хронической сердечной недостаточности (класс II NYHA) лечение начинают с дозы 25 мг один раз в сутки и постепенно увеличивают ее, лучше всего в течение 4 недель, до достижения целевой дозы 50 мг один раз в сутки, контролируя уровень калия в сыворотке крови. **Применение у детей и подростков:** Нет данных о применении эплеренона у детей, поэтому применение лекарственного продукта в этой группе пациентов не рекомендуется. **Побочные действия.** **Часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ):** гиперкалиемия, гиперхолестеринемия; • бессонница; • синкопе, головокружение, головная боль; • левожелудочковая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий; • артериальная гипотензия; • кашель; • диарея, тошнота, запор, рвота; • сыпь, зуд; • мышечные спазмы, боль в спине; • нарушение функции почек; • астения; • повышение уровня мочевины, повышение уровня креатинина. **Нечасто ( $> 1/1000$  до  $< 1/100$ ):** пиелонефрит, инфекции, фарингит; • зоонофилия; • гипотиреоз; • гипонатриемия, дегидратация, гипертриглицеридемия; • гипестезия; • тахикардия; • тромбоз артерий нижних конечностей, ортостатическая гипотензия; • метеоризм; • ангионевротический отек, повышенное потоотделение; • костно-мышечные боли; • холецистит; • гинекомастия; • недомогание; • снижение уровня рецептора эпидермального фактора роста, повышение уровня глюкозы в крови. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к эплеренону или какому-либо вспомогательному веществу препарата; • уровень калия в сыворотке до начала лечения  $> 5,0$  ммоль/л; • тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин); • тяжелая печеночная недостаточность (класс С по шкале Чайлд-Пью); • одновременное применение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия или мощных ингибиторов СYP3A4 (напр., итраконазол, кетоконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин и нефазодон); • в тройной комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонистами рецепторов ангиотензина II (АПАII); • детский возраст до 18 лет; • период лактации; • лицам с наследственной непереносимостью фруктозы, дефицитом фермента Lарр-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы. **Особые указания.** **Лактоза:** Таблетки содержат лактозу, поэтому их не следует назначать пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью Лаппа или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы. **Беременность и период лактации:** В случае необходимости применения препарата решение о его назначении принимает врач, когда ожидаемая польза для матери значительно превышает возможный риск для плода/ребенка. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту.

**Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей:** «Химфарм» АО, Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81; номер телефона: +7 7252 (610151); адрес электронной почты: complaints@santo.kz.

**Перед назначением и применением внимательно прочитайте инструкцию по медицинскому применению!**  
**Самолечение может быть вредным для вашего здоровья.**

# ТРИГРИМ

№ РК-ЛС-5№016739  
№ РК-ЛС-5№016738  
№ РК-ЛС-5№016737

Дата регистрации: 10.07.2020  
Дата истечения: Бессрочный

**Торговое название:** Триграм. **Международное непатентованное название:** Торасемид.

**Лекарственная форма:** Таблетки 2,5 мг, 5 мг, 10 мг. **Показания к применению:** отеки при застойной сердечной недостаточности, отеки печеночного, легочного или почечного генеза; • первичная артериальная гипертензия (лекарственный препарат применяется в монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными средствами). **Перечень сведений, необходимых до начала применения.** **Противопоказания:** повышенная чувствительность к торасемиду или вспомогательным компонентам препарата и другим производным сульфонилмочевины; • почечная недостаточность с анурией; • выраженные нарушения мочеиспускания, например, в результате гипертрофии предстательной железы; • печеночная кома, предкома; • артериальная гипотензия; • аритмии (синауриальная или атриовентрикулярная блокада II или III степени); • гиповолемия, гипонатриемия, гипокалиемия; • беременность и период лактации; • детский возраст до 18 лет; • одновременный прием аминогликозидных антибиотиков или цефалоспоринов или почечная недостаточность после применения других лекарственных препаратов, вызывающих повреждение почек; • наследственная непереносимость галактозы, дефицит фермента ЛАПП-лактазы, мальабсорбция глюкозы-галактозы. **Специальные предупреждения:** Беременность и лактация. Отсутствуют данные исследований с участием человека, касающихся влияния торасемида на эмбрион и плод. Несмотря на то, что в исследованиях на крысах не было обнаружено тератогенное действие торасемида, после введения высоких доз лекарственного препарата беременным самкам кролика наблюдались деформации плодов. Не проводились также исследования, касающиеся выделения торасемида с материнским молоком. В связи с этим торасемид противопоказан в период беременности и кормления грудью. **Рекомендация по применению.** **Метод и путь введения:** для приема внутрь. **Режим дозирования.** **Взрослые.** **Первичная артериальная гипертензия:** Рекомендуемая доза торасемида составляет 2,5 мг внутрь один раз в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до 5 мг один раз в сутки до достижения эффекта. Максимальный эффект достигается приблизительно через двенадцать недель непрерывного лечения. **Отеки:** Обычно применяют по 5 мг один раз в сутки, при неэффективности дозы 5 мг препарат следует применять в дозе 10 мг один раз в сутки, при необходимости дозу можно увеличить до 20 мг один раз в сутки до достижения адекватного диуретического эффекта. В индивидуальных случаях назначают дозы до 40 мг в сутки. **Особые группы пациентов.** **Пациенты пожилого возраста:** Пациенты пожилого возраста не нуждаются в особом подборе доз. **Применение в педиатрии:** Препарат не назначается детям в связи с отсутствием данных по безопасности. **Описание нежелательных реакций которые проявляются при стандартном применении лекарственного препарата и меры, которые следует принять в этом случае.** **Часто:** метаболический алкалоз, дисбаланс жидкости и электролитов (например, гиповолемия, гипонатриемия); • головная боль, головокружение; • желудочно-кишечные расстройства (например, потеря аппетита, боль в верхней части живота, тошнота, рвота, диарея, запор); • мышечный спазм; • усталость, астения. **Нечасто:** повышение уровня печеночных ферментов (в том числе гаммаглутамилтранспептидазы), концентрации мочевой кислоты в крови, глюкозы крови, липидов (например, триглицеридов, холестерина); • задержка мочи, увеличение мочевого пузыря. **Редко:** повышение мочевины, креатинина крови. **Очень редко:** аллергические реакции (например, зуд, сыпь), фотосенсибилизация. **Неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных):** тромбоцитопения, лейкопения, анемия; • серьезные кожные реакции (синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз); • церебральная ишемия, парестезия, спутанность сознания; • нарушение зрения; • звон в ушах, потеря слуха; • острый инфаркт миокарда, ишемия миокарда, стенокардия, обморок, гипотензия; • тромбозомболические осложнения; • сухость во рту, панкреатит. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту.

**Сведения о производителе:** Фармацевтический завод «Польфарма» АО, ул. Пельплиньска 19, 83-200 Старогард Гданьски, Польша; номер телефона: +48 58 5631600; номер факса: +48 58 5622353; адрес электронной почты: phv@polpharma.com

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:** «Химфарм» АО, Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81; номер телефона: +7 7252 (610151); номер автоответчика: +7 7252 (561342); адрес электронной почты: complaints@santo.kz; phv@santo.kz

**Перед назначением и применением внимательно прочитайте инструкцию по медицинскому применению!**  
**Самолечение может быть вредным для вашего здоровья.**

Учредитель:  
ОО «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)  
Дущанова Г.А. (Шымкент)  
Жаринов О.И. (Киев)  
Зельцер 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)  
Нургужаев 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. Тебеннова 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

№ 10 (154), 2021

Кардиология. Ревматология

Уважаемые читатели!

Очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан» посвящен актуальным разделам медицины – Кардиологии и Ревматологии.

Понимая всю актуальность и важность данной проблемы, мы с первых страниц знакомим вас с материалами Международного конгресса «Человек и Лекарство – Казахстан», который прошел в онлайн-режиме 8–9 сентября 2021 года, а именно с клинических рекомендаций и стандартов.

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.

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

Большинство исследователей инфаркта миокарда отмечают постепенное его «омоложение».

В Клинических исследованиях представлена статья «Инфаркт миокарда у молодого мужчины со специфическими факторами риска ишемической болезни сердца, длительно занимавшегося бодибилдингом». В статье представлено клиническое наблюдение молодого мужчины 28 лет, длительно занимавшегося бодибилдингом, поступившего с клиникой острого инфаркта миокарда, подтвержденного данными электрокардиографии.

Для практикующих врачей будут интересны статьи, где обсуждаются вопросы подбора антикоагулянтной терапии у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий, риски, связанные с применением необоснованно сниженных доз антикоагулянтов, а также приверженность к терапии антикоагулянтами.

В Клубе кардиологов рассматриваются новые возможности в диагностике и лечении больных с артериальной гипертензией, профилактике когнитивных нарушений при артериальной гипертонии. Некоторые особенности клинической картины ишемической болезни сердца и качества жизни пациентов при депрессивных расстройствах.

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

Желаем вам приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира



# СОДЕРЖАНИЕ

## КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Заключение Совета экспертов.....	6
Кардиология: клинические рекомендации и стандарты .....	15
Какие шкалы должен использовать кардиолог у пациентов с фибрилляцией предсердий? Что нового? <i>С.В. Моисеев</i> .....	22

## СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

Когда мерцает сердце... Что важнее частота или ритм?.....	36
Динамика уровней магнезиемии, структурно-функциональные параметры сердца и особенности аритмического синдрома у больных инфарктом миокарда с недифференцированной дисплазией соединительной ткани на фоне медикаментозной коррекции препаратом магния. <i>Е.П. Мирошниченко, А.В. Ушаков</i> .....	42

## НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Поздние осложнения чрескожных коронарных вмешательств. <i>Д.В. Шумаков, Г.Г. Шехян, Д.И. Зыбин, А.А. Ялымов, Е.В. Степина, М.А. Попов</i> .....	49
Применение тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертензии – возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии: основные результаты Российского наблюдательного исследования ТРИКОЛОР. <i>Ю.А. Карпов, В.М. Горбунов, Н.А. Логунова</i> .....	54

## ОБЗОРЫ

Сравнение эффективности и безопасности новых пероральных антикоагулянтов с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий: метаанализ рандомизированных исследований. <i>Кристиан Т. Руфф, Роберт П. Джульяно, Юджин Браунвальд и др.</i> .....	65
Инфаркт миокарда у молодого мужчины со специфическими факторами риска ишемической болезни сердца, длительно занимавшегося бодибилдингом. <i>А.Ю. Мартынов, к.м.н., М.Л. Диане, С. Байрамов</i> .....	75
Оптимизация лечения отеочного синдрома у больных с хронической сердечной недостаточностью. <i>А.Г. Евдокимова, Е.В. Коваленко, В.В. Евдокимов, И.М. Михайлова</i> .....	80

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Эффективность и переносимость фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла при лечении пациентов с артериальной гипертензией после реваскуляризации и по поводу острого коронарного синдрома. <i>О.Ю. Кореннова, Е.А. Турушева, С.П. Подольная, Е.П. Приходько, Ю.Е. Юхина, М.В. Савченко, С.Н. Старинская, Л.В. Шукиль, И.В. Друк, Е.А. Ряполова</i> .....	90
Клинический случай выявления бессимптомной неразорвавшейся аневризмы левого синуса Вальсальвы. <i>Г.К. Садыкова, Д.О. Иванов, А.С. Лепехина, В.В. Рязанов</i> .....	101

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Пожилкой коморбидный пациент с фибрилляцией предсердий: что важно знать, и на что необходимо обращать внимание при назначении антикоагулянтов? <i>Т.В. Павлова</i> .....	105
Хроническая сердечная недостаточность и частота приема нестероидных противовоспалительных средств: возможные риски по данным локального регистра. <i>Е.И. Тарловская, Ю.В. Михайлова</i> .....	115
Оценка эффективности перевода с сартанов на ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с недостаточным контролем артериального давления. Результаты региональной программы «SARA». <i>С.С. Якушин, С.В. Селезнев</i> .....	120
Особенности иммунного ответа у больных внебольничной пневмонией с сочетанной сердечно-сосудистой патологией. <i>О.Н. Титова, Н.А. Кузубова, А.Л. Александров, В.Е. Перлей, К.А. Тихонова</i> .....	126
Безопасность статинов: мифы и реальность. <i>А.В. Родионов</i> .....	131
Современные аспекты комплексного подхода первичной профилактики инсульта. Фокус на медикаментозный подход. <i>Г.А. Джунусбекова</i> .....	136

## КЛУБ КАРДИОЛОГОВ. АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ. СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Эффективное снижение артериального давления: результаты региональной программы «ДОВЕРИЕ». <i>Н.В. Добрынина, С.С. Якушин</i> .....	146
Некоторые особенности клинической картины ишемической болезни сердца и качества жизни пациентов при депрессивных расстройствах. <i>Т.Г. Нонка, Е.В. Лебедева, А.Н. Репин</i> .....	152
Возможности нефиксированной комбинации периндоприл + моксонидин в достижении целевого АД при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме. <i>С.В. Недогода, Е.В. Чумачек, А.А. Ледяева, В.В. Цома, Д.С. Власов, О.И. Бычкова</i> .....	157

НОВОСТИ.....	166
--------------	-----

Министерство здравоохранения РК

ОО «Медицинское объединение профессионального роста»

Ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК

Ассоциация международных фармацевтических производителей в РК

26 ноября 2021

# III Международный Евразийский Конгресс МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

онлайн, прямая трансляция

Приглашаем принять участие в III Международном Евразийском Конгрессе «Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы», который будет проходить на территории Республики Казахстан в онлайн-режиме 26 ноября 2021 года

Страница Конгресса: <https://metsindrom.online/>

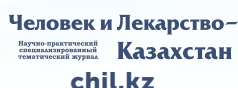
Генеральные партнеры



Научные партнеры:



Информационная поддержка



Технические организаторы



+7(727) 327 72 45, +7 (775) 820 41 44

[laura.abayeva@mail.ru](mailto:laura.abayeva@mail.ru)

[chelovekilekarstvokz](https://www.facebook.com/chelovekilekarstvokz)

## Заключение Совета экспертов

Всероссийского научного Общества Кардиологов (ВНОК); Национального Общества по изучению Атеросклероза (НОА); Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (RosOCR); Национальной ассоциации по борьбе с инсультами (НАБИ).

**Президиум Совета экспертов:** акад. РАМН Р.Г. Оганов (Москва), акад. РАМН Ю.И. Бузиашвили (Москва), член-корр. РАМН В.В. Кухарчук (Москва), проф. Д.М. Аронов (Москва), проф. С.А. Бойцов (Москва).

**Рабочая группа по подготовке текста заключения Совета экспертов к публикации:** член-корр. РАМН В.В. Кухарчук (Москва), проф. Д.М. Аронов (Москва), проф. М.Г. Бубнова (Москва), д-р мед. наук А.В. Сусеков (Москва).

**Состав Совета экспертов:** вед. науч. сотр. Н.М. Ахмеджанов (Москва), проф. М.Г. Бубнова (Москва), проф. А.С. Гальявич (Казань), проф. В.С. Гуревич (Санкт-Петербург), проф. А.Б. Гехт (Москва), проф. О.М. Драпкина (Москва), д-р. мед. наук М.В. Ежов (Москва), проф. С.Г. Канорский (Краснодар), проф. Н.А. Козиолова (Пермь), проф. Е.И. Красильникова (Санкт-Петербург), проф. Ю.М. Лопатин (Волгоград), член-корр. РАМН И.В. Медведева (Тюмень), проф. О.Д. Остроумова (Москва), проф. В.А. Парфенов (Москва), проф. Н.Б. Перепеч (Санкт-Петербург), д-р мед. наук И.В. Сергиенко (Москва), проф. Л.В. Стаховская (Москва), д-р мед. наук А.В. Сусеков (Москва), проф. Е.И. Тарловская (Киров), проф. С.Н. Терещенко (Москва), ст. науч. сотр. Э.Ф. Тугеева (Москва), проф. С.В. Шалаев (Тюмень).

### Experts Council Conclusion

Society of cardiology of Russian Federation (VNOK); National Atherosclerosis Society (NAS); Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention (RosOCR); National Stroke Association (NABI)

Statin treatment optimization for patients at high and very high cardiovascular risk

**Presidium of the Expert Council:** Acad. of RAMS R.G. Oganov (Moscow), Acad. of RAMS Yu.I. Buziashvili (Moscow), Corr. Member of RAMS V.V. Kukharchuk (Moscow), Prof. D.M. Aronov (Moscow), Prof. S.A. Boitsov (Moscow).

**Working Group to Prepare Expert Council Resolution Text for Publication:** Corr. Member of RAMS V.V. Kukharchuk (Moscow), Prof. D.M. Aronov (Moscow), Prof. M.G. Bubnova (Moscow), A.V. Susekov, MD (Moscow).

### Оптимизация терапии статинами пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска

#### Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) сохраняют лидирующее положение в общей структуре смертности в большинстве стран Восточной Европы, включая Российскую Федерацию (РФ). Сердечно-сосудистая смертность в РФ остается высокой и составляет 56,8% от общей смертности, в структуре которой преобладают обусловленные атеросклерозом заболевания – ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт, атеросклероз периферических артерий. В соответствии с международными и отечественными рекомендациями по лечению больных с дислипидемиями и атеросклерозом (EAS/ESC 2011, рекомендации ВНОК/НОА-2009) ингибиторы 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы) – статины

являются препаратами первого выбора. Статины хорошо изучены и высокоэффективны в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и улучшении прогноза больных в первичной и вторичной профилактике. Вместе с тем частота назначений и последующая приверженность терапии статинами российских пациентов остается крайне низкой, в том числе у больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР). Статины или не назначают, или назначают курсами; чаще применяют низкие дозы статинов первых поколений. Не более 22% больных ИБС, получающих статины, достигают целевых значений холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) (MCC-2006; Российские исследования под эгидой ВНОК и RosOCR: ПОРА-2008, ПЕРСПЕКТИВА-2010, ЭФФОРТ-2011, М.Г. Бубнова, Д.М. Аронов, Р.Г. Оганов).

Принятыми в последние годы международными рекомендациями введен ряд новых положений по коррекции нарушений липидного

обмена у пациентов различных категорий. В связи с этим Совет экспертов считает необходимым довести до сведения практикующих врачей положения этих рекомендаций, в частности особенности назначения статинов пациентам очень высокого и высокого ССР.

Представляется актуальным совершенствование национальных алгоритмов адекватной терапии статинами, оптимизация их стартовых доз, доступных и удобных схем применения в клинической практике. Совет экспертов выносит свое решение о применении статинов при лечении больных высокого и очень высокого ССР на примере аторвастатина как одного из наиболее хорошо изученных и широко назначаемых статинов. Сегодня необходимо качественное улучшение терапии статинами у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), сахарным диабетом (СД) типа 2, перенесших операции реваскуляризации миокарда, инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) и т.д.

В конечном итоге это будет способствовать снижению сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности и увеличению продолжительности жизни в нашей стране. А с учетом уменьшения числа ССО позволит снизить финансовые затраты на лечение пациентов с ССЗ.

## Общие положения

### 1. Группы больных очень высокого и высокого ССР (Заключение экспертов ВНОК, НОА, РосОКР-2010, ESC/EAS Guidelines-2011).

#### 1.1. Группы больных очень высокого ССР:

- осложненные формы ИБС: ОКС и острый инфаркт миокарда (ОИМ);
- перенесенный инфаркт миокарда;
- неосложненные стабильные формы ИБС;
- эквиваленты ИБС по риску развития ССО: аневризма аорты, атеросклероз периферических артерий, клинически значимый и/или выраженный по данным ультразвуковой доплеркардиографии (УЗДГ) каротидный атеросклероз;
- перенесенный ишемический церебральный инсульт;
- перенесенная ТИА;
- перенесенные реконструктивные операции на сердце и сосудах;
- семейная гиперхолестеринемия с клиническими проявлениями атеросклероза;
- умеренные и тяжелые поражения почек (скорость клубочковой фильтрации – СКФ – менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>3</sup>);
- СД типа 2 в сочетании с ССЗ или заболеваниями почек, а

также при их отсутствии, но при наличии 1 или более факторов риска (ФР) или поражении органов-мишеней (Standards of Medical Care in Diabetes, ADA, 2011; ESC/EASD, 2007);

- СД типа 1 в сочетании с ССЗ или заболеваниями почек, или поражением органов-мишеней (Standards of Medical Care in Diabetes, ADA, 2011; ESC/EASD, 2007);
- суммарный 10-летний риск фатальных ССО по шкале SCORE $\geq$ 10%.

#### 1.2. Группы больных высокого ССР:

- значительно выраженный один ФР, например гиперхолестеринемия (общий ХС $\geq$ 8 ммоль/л, ХС ЛПНП $\geq$ 6 ммоль/л), или уровень артериального давления (АД) ( $\geq$ 180/110 мм рт. ст.);
- суммарный 10-летний риск фатальных ССО по шкале SCORE $\geq$ 5%, но менее 10%;
- подтверждение субклинического атеросклероза сонных артерий;
- СД типа 2 при отсутствии ССЗ, заболеваний почек или ФР (Standards of Medical Care in Diabetes, ADA, 2011, ESC/EASD Guidelines, 2007);
- СД типа 1 при отсутствии ССЗ и заболеваний почек, но с ФР и/или микрососудистыми осложнениями (Standards of Medical Care in Diabetes, ADA, 2011; ESC/EASD Guidelines, 2007).

### 2. Целевые уровни ХС ЛПНП: чем ниже, тем лучше

- менее 1,8 ммоль/л для пациентов очень высокого ССР;
- менее 2,5 ммоль/л для пациентов высокого ССР;
- если целевого уровня достичь

невозможно, то следует снижать уровень ХС ЛПНП на 50% и более от исходного.

3. Цель терапии статинами: предотвращение ССО, снижение потребности в первичных/повторных реконструктивных операциях на сердце и сосудах, уменьшение общей и сердечно-сосудистой смертности, увеличение продолжительности жизни.

4. Продолжительность терапии статинами: неопределенно долго.

5. Терапию статинами у пациентов высокого и очень высокого ССР следует проводить в максимально переносимых дозах (ESC/EAS рекомендации по дислипидемии, 2011)<sup>2</sup>:

Аторвастатин: дозы 40-80 мг/сут без титрации.

## Стратегия применения аторвастатина в отдельных группах пациентов<sup>3</sup>

### 1. ОКС:

- аторвастатин 80 мг/сут (без титрации);
- начало терапии: в первые 4 дня после госпитализации (желательно с 1-го дня) при любом уровне ХС ЛПНП (ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2011);
- продолжительность терапии: минимум 24 нед, в дальнейшем продолжение терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут (предпочтительно) или переход на дозу 40 мг/сут. Доза должна быть достаточной для поддержания целевого уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л. (MIRACLE – G. Schwartz, 2001; PROVE-IT – C. Cannon, 2004);

<sup>1</sup> При невозможности достижения целевых уровней ХС ЛПНП на монотерапии статинами следует рассмотреть возможность комбинированной гиполипидемической терапии и/или экстракорпоральных методов лечения.

<sup>2</sup> Для достижения целевых уровней ХС ЛПНП рекомендуется использовать адекватные дозы современных статинов (аторвастатин, розувастатин). Так, опыт применения оригинального аторвастатина доказал его высокую эффективность в первичной и вторичной профилактике ССО у пациентов высокого и очень высокого ССР.

<sup>3</sup> Все перечисленные далее клинические исследования проведены с применением оригинального аторвастатина – препарата Липримар®, Пфайзер. Выявленное в ходе данных исследований снижение риска ССО и смертности при терапии Липримаром связано не только с его выраженным гиполипидемическим, но и с разнообразными плейотропными эффектами. Согласно правилам регистрации, генерики в общем и статины в частности не изучаются по влиянию на жесткие конечные точки: общую и сердечно-сосудистую смертность, частоту развития ССО. Большинство из представленных в России генериков статинов имеют исследования по био- и терапевтической эквивалентности (включая влияние только на суррогатные маркеры, например уровни липидов и липопротеидов) с сопоставлением по низким дозам препаратов. Представляется целесообразным проведение дополнительных исследований по био- и терапевтической эквивалентности высоких доз.

- снижение дозы аторвастатина менее 40 мг/сут не рекомендовано. Отменять терапию статинами категорически не рекомендуется (MIRACLE – G.Schwartz, 2001; PROVE-IT – C.Cannon, 2004; F.Colivicchi и соавт., 2010);
- тактика ведения пациентов, принимавших статины до развития ОКС: прием статинов прерывать категорически не рекомендуется. Доза статина должна быть скорректирована до рекомендуемой (аторвастатин 80 мг/сут).

## 2. Операции реваскуляризации миокарда.

2.1. При подготовке к операции реваскуляризации миокарда:

- аторвастатин до операции (ангиопластики): 80 мг за 12 ч, 40 мг за 2 ч;
- цель терапии: улучшение клинических исходов и снижение риска пери- и постоперационных осложнений (данные ARMYDA ACS – G. Patti, 2003, 2007, 2011; M. Thielmann et al, 2007; ARMYDA-RECAPTURE – G. Sciascio, 2009; Guidelines on myocardial revascularization ESC/EACTS, 2010);
- не рекомендуется отменять статины перед выполнением аортокоронарного шунтирования (ACC/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery, 2011). Аторвастатин 40 мг/сут в течение 7 дней до операции аортокоронарного шунтирования может уменьшать риск развития постоперационной фибрилляции предсердий (Guidelines on myocardial revascularization ESC/EACTS, 2010; ARMYDA-3, 2006).

2.2. После операции реваскуляризации миокарда:

- аторвастатин в дозе 80 мг/сут показан всем больным при любом уровне ХС ЛПНП (Guidelines on myocardial revascularization ESC/EACTS, 2010);
- продолжительность терапии: максимально длительный срок, в дальнейшем продолжение терапии аторвастатином в дозе 80 мг/сут или переход

на дозу 40 мг/сут. Доза должна быть достаточной для поддержания целевого уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л. Снижение дозы аторвастатина менее 40 мг/сут не рекомендовано. Отменять терапию статинами категорически не рекомендуется (F.Colivicchi и соавт., 2010).

## 3. Операции вне сердечно-сосудистой системы у пациентов очень высокого и высокого ССР.

3.1. При подготовке к операции:

- аторвастатин: доза от 20 до 80 мг/сут с учетом целевого уровня ХС ЛПНП;
- тактика назначения: перед операцией оптимально не менее чем за месяц или, по крайней мере, за 7 дней до вмешательства;
- цель терапии статинами: снижение заболеваемости и смертности в пери- и постоперационном периоде (Guidelines for pre-operative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery ESC/ESA Guidelines, 2009; K.Hindler, 2006; O. Schouten, 2005; A. Durazzo, 2004).

3.2. После операции:

- продолжить терапию статинами в дозе, поддерживающей уровень ХС ЛПНП в пределах целевого значения согласно величине ССР (ESC/ESA Guidelines, 2009).

## 4. Пациенты с неосложненными стабильными формами ИБС, эквивалентами ИБС (аневризма аорты, атеросклероз периферических артерий, клинически значимый и/или выраженный по данным УЗДГ каротидный атеросклероз), суммарным 10-летним риском по шкале SCOR $\geq$ 10%:

- аторвастатин 40 мг/сут;
- продолжительность терапии: максимально длительный срок;
- при хорошей переносимости и/или недостижении целевого уровня ХС ЛПНП (менее 1,8 ммоль/л) титрация дозы аторвастатина до 80 мг/сут с целью дополнительного снижения риска ССО (ALLIANCE – M.Kore, 2004; AVERT – B.Pitt, 1999; GREACE –

V.Athyros, 2004; IDEAL – T.Pedersen, 2005; TNT- J.LaRosa, 2005).

## 5. Пациенты с ИБС и исходно низким уровнем ХС ЛПНП (менее 1,8 ммоль/л):

- аторвастатин 20 мг/сут;
- продолжительность терапии: максимально длительный срок.

## 6. Лица без ИБС, но с высоким ССР по шкале SCORE (5% или более, но менее 10%) или доказательствами субклинического атеросклероза сонных артерий, или с одним, но выраженным ФР:

- аторвастатин: доза 20 мг/сут, титрация дозы до 80 мг/сут с целью достижения целевого уровня ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л снижения величины ССР;
- продолжительность терапии: максимально длительный срок.

## 7. Сердечная недостаточность (СН):

- профилактика развития хронической СН у лиц с ИБС: терапия статинами снижает риск развития СН у пациентов с ИБС; аторвастатин в дозе 80 мг/сут показал большую клиническую пользу (ESC/EAS Guidelines, 2011; MIRACAL, 2001; PROVEIT, 2004; TNT, 2007);
- больным с СН I-II функционального класса (ФК) по NYHA на фоне неосложненной стабильной ИБС рекомендован аторвастатин в дозе 40 мг/сут. При хорошей переносимости и/или недостижении целевого уровня ХС ЛПНП (менее 1,8 ммоль/л) титрация дозы аторвастатина до 80 мг/сут с целью дополнительного снижения риска ССО. Продолжительность терапии: неопределенно долго (ESC/EAS Guidelines, 2011);
- статины не показаны при клинически выраженной (III-IV ФК по NYHA) хронической СН (ESC/EAS Guidelines, 2011).

## 8. Острое нарушение мозгового кровообращения – церебральный ишемический инсульт и ТИА:

- аторвастатин: доза 80 мг/сут, без



титрации (SPARCL – P. Amarenco, 2006);

- начало терапии: как можно раньше после стабилизации гемодинамических показателей (оптимально после первых 48 ч NICE);
- цель терапии статинами: снижение риска повторного ишемического инсульта, в том числе фатального, и предупреждение развития других ССО. Большую клиническую пользу от приема статинов имеют пациенты с доказанным некардиоэмболическим инсультом или ТИА (ESC/EAS Guidelines, 2011; АНА/ASA Guidelines, 2011);
- продолжительность терапии дозой 80 мг/сут не менее 5 лет (SPARCL, 2006), в дальнейшем адаптация дозы статина к поддержанию целевого уровня ХС ЛПНП в пределах менее 1,8 ммоль/л;
- не рекомендуется снижение дозы аторвастатина менее 40 мг/сут (SPARCL – P. Amarenco, 2006; TNT A. Waters, 2006);
- тактика ведения пациентов, принимавших статины до развития ишемического инсульта и ТИА: прием статинов прерывать не рекомендуется. Доза статина должна быть скорректирована до рекомендуемой (аторвастатин 80 мг/сут).

8.1. Пациенты с острым геморрагическим инсультом и/или геморрагическим инсультом в анамнезе:

- статины не показаны, особенно при отсутствии ССЗ, обусловленных атеросклерозом;
- по данным вторичного анализа исследования SPARCL (P. Amarenco и соавт., 2009) повышенный риск геморрагического инсульта наблюдался только у пожилых мужчин с высоким уровнем АД (160/100 мм. рт. ст.), получавших антиагрегационную терапию и имевших геморрагический инсульт в анамнезе;
- риск развития геморрагического инсульта не связан со значительным (более 50%) снижением уровня ХС ЛПНП (менее 1,0 ммоль/л) на терапии аторва-

статином 80 мг/сут (SPARCL – P. Amarenco и соавт., 2009).

## 9. СД.

9.1. Пациенты с СД очень высокого ССР:

- СД типа 2 в сочетании с ССЗ или заболеваниями почек, а также при их отсутствии, но при наличии 1 или более ФР или при поражении органов-мишеней (Standards of Medical Care in Diabetes, ADA, 2011; ESC/EASD, 2007; ESC/EAS, 2011).
- СД типа 1 в сочетании с ССЗ или заболеваниями почек, или при поражении органов-мишеней (Standards of Medical Care in Diabetes, ADA, 2011; ESC/EASD, 2007; ESC/EAS, 2011):
  - аторвастатин 40 мг/сут с титрацией до 80 мг для достижения целевого уровня ХС ЛПНП;
  - цель терапии: уровень ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л;
  - продолжительность терапии: неопределенно долго;
  - при исходно низком уровне ХС ЛПНП (менее 1,8 ммоль/л) аторвастатин в дозе 20 мг/сут неопределенно долго.

9.2. Пациенты с СД высокого ССР:

- СД типа 2 при отсутствии ССЗ, заболеваний почек или ФР: назначение статинов всем пациентам в возрасте от 18 лет и старше (Standards of Medical Care in Diabetes, ADA, 2011; ESC/EASD Guidelines, 2007; ESC/EAS Guidelines, 2011).
- СД типа 1 при отсутствии ССЗ и заболеваний почек, но с ФР и микрососудистыми осложнениями (нефропатия, ретинопатия, гиперхолестеринемия, метаболический синдром, преждевременное развитие ССЗ в семье): назначение статинов всем пациентам в возрасте от 18 лет и старше (Standards of Medical Care in Diabetes, ADA, 2011; ESC/EASD Guidelines, 2007):
  - аторвастатин 20 мг/сут с титрацией до 80 мг/сут при недостижении целевого уровня ХС ЛПНП;

- цель терапии: уровень ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л;
- продолжительность терапии: неопределенно долго;

■ СД типа 1 при отсутствии ССЗ, заболеваний почек, ФР и микрососудистых осложнений: назначение статинов всем пациентам в возрасте 40 лет и старше (Standards of Medical Care in Diabetes, ADA, 2011; ESC/EASD Guide lines, 2007; ESC/EAS Guidelines, 2011):

- аторвастатин 10 мг/сут с титрацией до 80 мг/сут при недостижении целевого уровня ХС ЛПНП;
- цель терапии: уровень ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л;
- продолжительность терапии: неопределенно долго.

## Вопросы безопасности терапии статинами

Статины – один из самых изученных классов лекарственных препаратов, безопасность которых подтверждена многочисленными клиническими исследованиями с участием сотен тысяч пациентов. Опасения развития возможных нежелательных явлений (НЯ) на терапии статинами («вред в отношении печени», опасность низкого уровня ХС плазмы крови и т.д.) необоснованны и являются серьезными барьерами адекватной терапии ингибиторами ГМГ-Ко-А редуктазы в РФ.

Убедительные данные высокой безопасности и хорошей переносимости оригинального аторвастатина во всем диапазоне доз (от 10 до 80 мг/сут) получены в многочисленных клинических исследованиях и обобщены в метаанализах (С. Newman, 2003, 2006; Athyros, 2010). Наиболее изученным статином в мире в отношении применения высоких доз является Липримар® 80 мг/сут (TNT, PROVE-IT, MIRACL, REVERSAL, SATURN). Вместе с тем в 2011 г. FDA ограничивает прием симвастатина в дозе 80 мг из-за высокой частоты миопатии и рабдомиолиза. В 2003 г. FDA рекомендовало ограничить применение максимальной (80 мг/сут) дозы розувастатина. В исследовании SATURN (S. Nichols, АНА

2011) выявлено более частое развитие протеинурии на терапии розувастатином 40 мг/сут по сравнению с аторвастатином 80 мг/сут (3,8% против 1,7%,  $p=0,02$ ).

Безопасность и переносимость любого статина следует оценивать с точки зрения возможного влияния на печень и мышечную систему.

### Безопасность статинов в отношении отдельных органов и систем

#### 1. Печень

Согласно обобщенным результатам клинических исследований, при применении аторвастатина во всем диапазоне доз (от 10 до 80 мг) частота повышения печеночных ферментов аланинамино- и аспартаминотрансферазы (АЛТ и АСТ) составила от 0,2 до 2,3% (С. Newmann, 2003, 2006).

Безопасность статинов в отношении печени оценивается по активности ферментов АЛТ и АСТ (не более 3 верхних границ нормы – ВГН в 2 последующих определениях) согласно рекомендациям NLA 2006, EAS/ESC 2011:

- перед началом терапии статинами;
- через 4-8 нед после начала терапии статинами или после повышения дозы статина;
- 1 раз в год при уровне АЛТ и АСТ на терапии статинами менее 3 ВГН.

Если активность АЛТ и АСТ на терапии статинами повышается, но менее 3 ВГН:

- продолжить лечение статинами;
- повторно проверить активность ферментов через 4-6 нед.

Если активность АЛТ и АСТ на терапии статинами 3 и более ВГН:

- прием статина прекратить или снизить дозу;
- повторить активность ферментов через 4-6 нед;
- при нормализации активности АЛТ и АСТ вернуться к прежнему режиму лечения.

Следует также помнить, что повышение АЛТ и АСТ может быть следствием нарушений диеты или злоупотребления алкоголем. Пациентам, принимающим статины, нужно напоминать о необходимости

продолжать соблюдать диету. Аторвастатин может быть назначен пациентам с хроническими заболеваниями печени в стадии ремиссии. Аторвастатин – препарат выбора для лечения больных с неалкогольной жировой болезнью печени: на его фоне возможна нормализация уровня АСТ и АЛТ (V. Athyros, 2010) и улучшение гистологических характеристик печеночной ткани (снижения воспаления, стеатоза и фиброза) (Т. Foster и соавт., 2011).

Статины противопоказаны пациентам с острыми поражениями печени и в период обострения хронических заболеваний печени.

#### 2. Мышечная система

Частота развития мышечных НЯ легкой и умеренной степени выраженности на фоне приема высоких доз статинов составляет до 10,5% (PRIMO – E. Bruckert, 2005). Мышечные НЯ если развиваются, то чаще в первые 3 мес терапии (в исследовании PRIMO медиана времени появления мышечных НЯ – 1 мес после начала терапии статинами). Диагноз миопатии ставится на основании мышечных симптомов и повышения уровня креатининфосфокиназы (КФК).

Определение уровня КФК:

- перед началом терапии статинами;
- при уровне КФК > 5 ВГН лечение нельзя начинать, анализ следует повторить.

**Контроль уровня КФК на терапии статинами:**

- обязателен при развитии миалгии (миопатии);
- в рутинном контроле КФК нет необходимости;
- особая осторожность в развитии миопатии и повышения уровня КФК в группах пациентов с высоким риском их развития: пациенты старше 85 лет при наличии сопутствующих заболеваний, тяжелой патологии почек или печени.

Если уровень КФК на терапии статинами повышается, но 5 и менее ВГН:

- при отсутствии какой-либо симптоматики со стороны мышц лечение продолжить (пациентов предупредить о необходимости

немедленно информировать врача о появлении каких-либо симптомов);

- при наличии симптомов миалгии (миопатии) проверять уровень КФК ежемесячно.

Если уровень КФК на терапии статинами более 5 ВГН:

- прекратить лечение;
- проверить функцию почек;
- определять КФК каждые 2 нед до нормализации его уровня;
- исключить вероятность транзиторного повышения уровня КФК вследствие других причин (например, сильного мышечного напряжения, травматизации мышц, в/м инъекций);
- при сохранении высокого уровня КФК после прекращения лечения исключить другие причины повышения.

#### 3. Риск развития новых случаев СД

В последние годы обсуждается вопрос возможного повышения риска развития СД типа 2 на терапии статинами. По данным ряда исследований на фоне приема аторвастатина в дозе 10 мг/сут (ASCOT-LLA, CARDS) и симвастатина в дозе 40 мг/сут (HPS) достоверного повышения риска развития СД выявлено не было. По данным метаанализа 13 рандомизированных исследований статинов ( $n=91,140$ ), терапия ими ассоциировалась с повышением риска развития СД на 9%, т.е. 1 случай СД на 255 пациентов, получавших лечение статином в течение 4 лет (чаще у пожилых) (N. Sattar и соавт., 2010). Однако абсолютный риск развития СД был низким – 1 случай на 1000 пациенто-лет лечения.

Данные метаанализа 5 клинических исследований ( $n=32\ 752$ ) (D. Preiss и соавт., 2011) свидетельствуют о некотором увеличении частоты развития новых случаев СД у пациентов, получавших высокие против средних дозы статинов (1,12,95% доверительный интервал – ДИ – 1,04-1,22) при заметном снижении риска ССО (0,84 95% ДИ 0,75-0,94). Иными словами, 1 новый случай СД на терапии высокими дозами статинов 498 пациентов в течение 1 года против предотвращения 1 случая ССО при лечении 155 пациентов.

Рекомендации Совета экспертов по безопасности аторвастатина в отношении риска развития СД: у пациентов, принимающих статины с целью профилактики ССО, риск развития СД теоретически существует. Вместе с тем у пациентов очень высокого и высокого риска польза от адекватной терапии статинами (в том числе высокими дозами) значительно превышает риск развития СД.

### Повышение приверженности пациентов терапии статинами

Высокая приверженность назначениям врача главное условие эффективной терапии статинами (ESC/EAS, 2011).

Для улучшения приверженности пациента проводимому лечению врачу рекомендуется:

- установить хорошие взаимоотношения с пациентом;
- выяснить наличие потенциальных препятствий для приема статина;
- объяснить пациенту цель терапии статинами: статины не влияют на симптомы, не купируют приступы стенокардии, аритмии и не лечат АД, но предотвращают прогрессирование атеросклероза, снижают риск ССО, улучшают прогноз;
- одобрять старание пациента соблюдать предписанные назначения;
- разработать совместно с пациентом долгосрочную программу визитов;
- назначение статинов сопровождать четкими устными или

письменными инструкциями: название препарата, доза, режим приема, наблюдение за самочувствием;

- беседовать с пациентом о важности контроля уровня ХС в крови и приеме статинов, привлекая пациента в качестве партнера при обсуждении целей лечения;
- использовать современные информационные технологии, системы напоминаний (заметки, дневник самоконтроля, обратная связь, поощрение);
- обеспечить преемственность терапии стационар-поликлиника.

Врач клиники/стационара оценивает величину ССР, определяет целевой уровень ХС ЛПНП, рассчитывает процент снижения его уровня, выбирает стратегию лечения: конкретный статин, адекватную дозу, продолжительность лечения с обязательным указанием в выписном эпикризе.

Врач поликлиники обеспечивает преемственность терапии, приверженность пациента терапии, контролирует уровень ХС ЛПНП, добивается достижения и поддержания целевых уровней ХС ЛПНП, при необходимости титрует дозу статина, контролирует безопасность и обеспечивает высокую приверженность пациента терапии статинами.

### Заключение

ССЗ, обусловленные атеросклерозом, и их осложнения – главные причины высокой заболеваемости и

смертности в РФ. Связано это прежде всего с высокой распространенностью и плохим контролем основных ФР- гиперлипидемии, СД типа 2, артериальной гипертензии и курения.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) – хорошо изученные и безопасные препараты, которые в соответствии с международными и российскими рекомендациями составляют основу лечения больных высокого и очень высокого ССР. Оригинальный аторвастатин (Липримар®, Пфайзер) обладает наиболее убедительной доказательной базой во всем диапазоне доз (10-80 мг/сут) при лечении разных категорий больных. Цель назначения терапии статинами в адекватной дозе – снижение частоты развития ССО и улучшение прогноза заболевания и качества жизни пациента.

Активное внедрение «Заключения Совета экспертов» в повседневную клиническую практику позволит улучшить ситуацию с назначением адекватных доз статинов больным высокого и очень высокого ССР, повысить эффективность лечения статинами в РФ.

Адекватная терапия статинами в повседневной клинической практике в РФ – неотложная задача стратегического значения, успешное решение которой обеспечит реальную возможность снижения сердечно-сосудистой смертности и увеличения продолжительности жизни в РФ. ■

### Список литературы:

1. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г. и соавт. (от имени исследователей) Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной практике. Российское исследование ПЕРСПЕКТИВА (Ч.1). Кардиоваск. тер.и профилактик. 2010, 6: 47- 56.
2. Бубнова М.Г., Аронов Д.М. и соавт. (от имени участников программы) Эффективность и безопасность терапии Флувастатамом Форте у пожилых – открытое Российское наблюдение и анализ приверженности пациентов терапии статинами: программа ЭФФОРТ CardioСоматика (Кардиосоматика). 2011; 4 (3): 13-22.
3. Кухарчук В.В. и соавт. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Рекомендации ВНОК М,2009.
4. Оганов Р.Г. Кухарчук В.В. Аронов Д.М. и соавт. Заключение экспертов Всероссийского научного общества кардиологов, Национального общества по изучению атеросклероза, Российского общества кардиологической реабилитации и вторичной профилактики по оптимизации терапии статинами в клинической практике. Кардиоваск. тер. и профилактик. 2011; 10 (2).
5. Amarenco P et al. Hgb-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. N/ Engl J Med 2006; 355: 549-59
6. Amarenco P et al. Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial by Subtypes Stroke 2009; 40; 1405-9.
7. Anderson JL et al ACC/AHA Guidelines for the management of Patients With Unstable Angina. Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. JACC 2007; 50 (7): e1-157

8. Antman EM. et al ACC/AHA Guidelines for the management of Patients With ST- Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2004; 110: e82- 292
9. Atbyros VG et al/ Atorvation: safety and tolerability. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9 (4): 667-74.
10. Atbyros VG et al. Safety and efficacy of long- term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (Greace) Study: a post- hoc analysis *Lancet* 2010; 376: 1916-22
11. Bruckert E et al. Mild to moderate muscular symptoms with high- dosage statin therapy in buperli- pedemic patients- the PRIMO study. *Cardiovascs Drugs Tber* 2005; 19 (6): 403-14.
12. Baigent C et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cbolesterol: a meta- analysis of data from 170 000 parcipiants in 26 randomized trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-81.
13. Camm J et al. Unstableangina and NSTEMI The early management of unstable angina and non-ST-segment-elevation myocardial infarction. NICE clinical guideline.
14. Cannon CP et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. Pravastation or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy- Thrombolysis in Myocardial Infraction 22. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504.
15. Caterina Rd et al. Cbolesterol-Lowering Intervetions and StrokeInsigts From a Meta- Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 198-211.
16. Colhoun HM et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
17. Colivicchi et al. Clinical implications of switching from intensive to moderate statin therapy after acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2011; 152 (1): 56-60.
18. Collins R et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
19. Daskalopoulou SS et al. Discontinuation of statin therapy following an acute myocardial infarc-tion: a population-based study. *European Heart J* 2008; 29: 2083-91.
20. Durazzo AE et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg* 2004; 39: 967-75.
21. Farmer JA et al. The Heart Protection Study: Expanding the Boundaries for High-Risk Coronary Disease Prevention. *Am J Cardiol* 2003; 92 (Suppl.): 3i-9.
22. Foster T et al. Atorvastatin and Antioxidants for the Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The St Francis Heart Study Randomized Clinical Trial. *Am J Gastroenterol* 2010; 106: 71-7.
23. FDA drug safety communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury, 2011.
24. FDA drug safety communication: CRESTOR (ZD4522, rosuvastatin calcium) TABLETS FDA Advisory Committee Meeting Briefing Document NDA 21-366 for the use of CRESTOR. 2003.
25. Furie KL et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Asso-ciation Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart As-sociation/Am Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 227-76.
26. Gorelick Ph. Statin Use and Intracerebral Hemorrhage Evidence for Safety in Recurrent Stroke Prevention? *Arch neurol*; 12.
27. Hamm CW et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *ESC Guidelines. Eur Heart J* 2011. Published online.
28. Hindler K et al. Improved postoperative outcomes associated with preoperative statin therapy *Anesthesiol* 2006; 105: 1260-72.
29. Hillis LD et al. 2011 ACCF/AHA Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *JACC* 2011; 58 (24). Published online.
30. Khush KK et al. Effect of High-Dose Atorvastatin on Hospitalizations for Heart Failure Subgroup Analysis of the Treating to New Targets (TNT) Study. *Circulation* 2007; 115: 576-83.
31. Koren MJ et al. Clinical Outcomes in Managed-Care Patients With Coronary Heart Disease reated Aggressively in Lipid-Lowering Disease Management Clinics The ALLIANCE Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1772-9.
32. Kushner FG et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update). *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2205-41.
33. LaRosa J et al. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. TNT Study *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-35.
34. Levine GN et al. ACC/AHA/SCAI Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention. *JACC* 2011; 58 (24). Published online.
35. Merck. US prescribing information for simvastatin revised to include new limits on the use of the highest dose 80 mg and updated drug interaction information. 2011.
36. Newman CB et al. Safety of Atorvastatin Derived from Analysis of 44 Completed Trials in 9,416 Patients. *Am J Cardiol* 2003; 92: 670-6.
37. Newman CB et al. Comparative Safety of Atorvastatin 80 mg Versus 10 mg Derived from Analysis of 49 Completed Trials in 14,236 Patients. *Am J Cardiol* 2006; 97: 61-7.
38. Nicholls SJ et al. Impact of statins on progression of atherosclerosis: rationale and design of SA-TURN (Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin versus AtorvastatiN). *Current Medical Research & Opinion* 2011; 27 (6): 1119-29.
39. Nissen SE et al. Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Pro-gression of Coronary Atherosclerosis. *JAMA* 2004; 291: 1071-80.
40. Patti G et al. Atorvastatin Pretreatment Improves Outcomes in Patients With Acute Coronary syndromes Undergoing Early Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1272-8.

## НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Липримар, 10 мг**, таблетка, покрытые пленочной оболочкой  
**Липримар, 20 мг**, таблетка, покрытые пленочной оболочкой  
**Липримар, 40 мг**, таблетка, покрытые пленочной оболочкой  
**Липримар, 80 мг**, таблетка, покрытые пленочной оболочкой

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

- снижение риска инфаркта миокарда;
- снижение риска инсульта;
- снижение риска процедур реваскуляризации и стенокардии.

У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и без клинически выраженной коронарной болезни сердца, нос наличием нескольких факторов риска ее развития, таких как ретинопатия, альбуминурия, курение или артериальная гипертензия, Липримар® показан к применению в следующих целях:

- снижение риска инфаркта миокарда,
- снижение риска инсульта

### Гиперлипидемия

для снижения повышенных уровней общего холестерина, ХС-ЛПНП, триглицеридов и повышения уровня ХС-ЛПВП у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (гетерозиготной наследственной и ненаследственной) и Смешанной дислипидемией

- для снижения уровней общего холестерина и ХС-ЛПНП у пациентов с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией

### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

Гиперлипидемия и смешанная дислипидемия - рекомендуемая начальная доза Липримар® составляет 10 мг или 20 мг Один раз в сутки. Пациенты, нуждающимся в значительном снижении уровня ХС-ЛПНП (более 45 %), могут начинать лечение с дозы 40 мг один раз в сутки. Диапазон доз Липримар® составляет от 10 мг до 80 мг один раз в сутки. Липримар® можно принимать в однократной дозе в любое время суток независимо от приема пищи.

После начала терапии и/или во время подбора дозы Липримар® следует проводить анализ уровней липидов в течение 2-4 недель и соответствующим образом корректировать дозу.

Гетерозиготная наследственная гиперхолестеринемия у пациентов детского возраста (10-17 лет) - рекомендуемая начальная доза Липримар® составляет 10 мг/сут.; максимальная рекомендуемая доза - 20 мг/сут. Коррекцию дозы следует проводить с интервалами 4 недели или более.

Пациенты с нарушением функции почек  
Заболевания почек не влияют на концентрации Липримар® в плазме крови или снижение уровней ХС-ЛПНП; поэтому коррекция дозы у пациентов с дисфункцией почек не требуется.

### ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ): головная боль, назофарингит, гипергликемия боль в глотке и гортани, носовое кровотечение, диспепсия, тошнота, запор, метеоризм, диарея, артралгия, боль в конечностях, судороги мышц, миалгия, опухание суставов, боль в спине, отклонение от нормы биохимических показателей функции печени, повышенный уровень креатинкиназы в крови, аллергические реакции.

У пациентов детского возраста (часто): головная боль, боль в животе, повышение уровней аланинаминотрансферазы и сывороточной креатинфосфокиназы (КФК)

### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, активное заболевание печени, включая повышение активности трансаминаз сыворотки  
неясного генеза, беременность и период лактации, а также у женщин репродуктивного возраста, не пользующихся адекватными методами контрацепции, наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактозы Лап па, мальабсорбция глюкозы-галактозы.

## ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

**Липримар, 10 мг**, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар  
**Липримар, 20 мг**, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар  
**Липримар, 40 мг**, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар  
**Липримар, 80 мг**, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

### ҚОЛДАНЫЛУЫ:

Жүрек-қан тамыр ауруларының профилактикасы

- миокард инфаркті қаупінің төмендеуі;
- инсульт қаупінің төмендеуі;
- реваскуляризация және стенокардия емшаралары қаупінің төмендеуі.

2-типіті қант диабеті бар және клиникалық айқындалған коронарлық жүрек ауруы жоқ, бірақ ретинопатия, альбуминурия, шылым шегу немесе артериялық гипертензия сияқты оның дамуының бірнеше қауіп факторлары бар ересек пациенттерде Липримар® мына мақсатта қолданылады:

- миокард инфаркті қаупінің төмендеуі;
- инсульт қаупінің төмендеуі.

### Гиперлипидемия

Бастапқы гиперхолестеринемиясы (гетерозиготалық тұқым қуалайтын және тұқым қуаламайтын) және аралас дислипидемиясы бар пациенттерде жалпы холестерин, ХС-ТТЛП, триглицеридтер жоғары деңгейлерін төмендету және ХС-ТЖЛП деңгейінің жоғарылауы үшін;

- гомозиготалық тұқым қуалайтын гиперхолестеринемиясы бар пациенттерде жалпы холестерин мен ХС-ТТЛП деңгейлерін төмендету үшін;

### ҚОЛдану тәсілі және дозалары

Липримар® препаратының ұсынылатын бастапқы дозасы тәулігіне бір рет 10 мг немесе 20 мг құрайды. ХС-ТТЛП деңгейінің елеулі төмендеуін (45 %-дан жоғары) қажет ететін пациенттер емді тәулігіне бір рет 40 мг дозадан бастай алады. Липримар® дозасының ауқымы тәулігіне 10 мг-ден 80 мг-ге дейінді құрайды. Липримар® препаратын ас ішуге байланыссыз тәуліктің кез келген уақытында бір реттік дозада қабылдауға болады.

Емді бастағаннан кейін және/немесе Липримар® дозасын таңдаған кезде 2-4 апта бойы липидтер деңгейіне талдау жүргізу және тиісінше дозаны түзету керек.

Пациент балалардағы (10-17 жас) гетерозиготалық тұқым қуалайтын гиперхолестеринемия  
Липримар® препаратының ұсынылатын бастапқы дозасы тәулігіне 10 мг құрайды; ең жоғарғы ұсынылатын доза - тәулігіне 20. Дозаны түзетуді 4 апталық немесе одан көп аралықпен жүргізу керек.

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер  
Бүйрек ауруы қан плазмасында Липримар® концентрациясына ХС-ТТЛП деңгейінің төмендеуіне әсер етпейді; сондықтан бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде дозаны түзету қажет емес.

### ЖАҒЫМСЫЗ ӘСЕРЛЕРІ

Жиі ( $\geq 1/1000$ -нан  $< 1/100$  дейін): бас ауыруы, назофарингит, гипергликемия, жұтқыншақ пен көмейдігі ауыру, ұрыннан қан кету, диспепсия, жүрек айнуы, іш қату, метеоризм, диарея артралгия, аяқ-қолдың ауыруы, бұлшықеттің тартылуы, миалгия, буындардың ісінуі, арқаның ауыруы, бауыр функциясының биохимиялық көрсеткіштерінің нормадан ауытқуы, қандағы креатинкиназа деңгейінің жоғарылауы, - аллергиялық реакциялар

Мынадай жағымсыз әсерлер балалар жасындағы пациенттерде байқалған (жиі): бас ауыруы, іштің ауыруы, - аланинаминотрансфераза және сарысу креатинфосфокиназа (КФК) деңгейінің жоғарылауы

### ҚОЛдануға болмайтын жағдайлар

препарат компоненттерінің кез келгеніне жоғары сезімталдық, шығу тегі белгісіз сарысу трансаминазалары белсенділігінің жоғарылауын қоса, белсенді бауыр ауруы, жүктілік және лактация кезеңі, сондай-ақ контрацепцияның адекваттық әдістерін пайдаланбайтын ұрпақ өрбіту жасындағы әйелдерде, тұқым қуалайтын лактоза көтере алмаушылық, Лапп лактаза тапшылығы, глюкоза-галактоза мальабсорбциясы.

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Риск развития миопатии во время лечения статинами повышается при одновременном применении производных фиброевой кислоты, ниацина в дозах, модифицирующих уровни липидов, циклоспорина или сильных ингибиторов СYP 3A4 (например, кларитромицина, ингибиторов протеазы ВИЧ и итраконазола).

В случае применения Липримара® в комбинации с ниацином может повышаться риск влияния на скелетные мышцы; в этом случае следует рассмотреть возможность снижения дозы Липримара®.

В связи с повышенным риском миопатии/рабдомиолиза при одновременном приеме ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы с гемфиброзилем следует избегать их одновременного приема.

Липримар® следует применять с осторожностью одновременно с другими фибратами. При приеме пациентами, проходящими долгосрочное лечение варфарином, Липримар® не оказывал клинически значимого влияния на протромбиновое время.

## ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Терапию Липримара® следует временно или полностью прекратить у любого пациента с острым серьезным состоянием, которое может соответствовать миопатии, или у пациента с факторами риска, предрасполагающими к развитию почечной недостаточности, вызванной рабдомиолизом.

Если при лечении Липримаром® возникает серьезное поражение печени с клиническими симптомами и/или гипербилирубинемией либо желтухой, немедленно прервите терапию. Особые указания в отношении детей, беременных женщин, а также в период кормления грудью.

Липримар® противопоказан беременным женщинам и женщинам, которые могут забеременеть.

Липримар® следует назначать женщинам, способным к деторождению, только при чрезвычайно малой вероятности наступления у них беременности и их осведомленности о потенциальных опасностях.

Период лактации  
Способность аторвастатина проникать в женское грудное молоко не установлена.

Женщинам, нуждающимся в лечении Липримаром®, следует рекомендовать не кормить младенцев грудью.

## УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту

**Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству данного продукта и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:**

Представительство компании «Пфайзер Эйч Си Пи Корпорэйшн» (США) г.Алматы, ул. Фурманова, 100/4  
Тел.: (727) 250-09-16  
Факс: (727) 250-42-09  
Электронная почта: PfizerKazakhstan@pfizer.com

## РЕГИСТРАЦИОННЫЕ УДОСТОВЕРЕНИЯ:

Липримар 10 мг РК-ЛС-5N°-018154,  
Липримар 20 мг РК-ЛС-5N°-018155,  
Липримар 40 мг РК-ЛС-5N°018156,  
Липримар 80 мг РК-ЛС-5018157  
от 29.08.2016 г. без ограничения срока действия

**САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ОПАСНЫМ  
ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ**

**ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ  
С ИНСТРУКЦИЕЙ**

## ДӘРІЛЕРМЕН ӨЗАРА ӘРЕКЕТТЕСУІ

Миопатия даму қаупі статиндермен емдеген кезде фиброй қышқылының туындыларын, липидтер деңгейін модификациялайтын дозада ниацинді, циклоспоринді немесе СYP 3A4 күшті тежегіштерін (мысалы, кларитромицин, АИТВ протеаза тежегіштері және итраконазол) бір мезгілде қолданғанда артады.

Липримар® препаратын ниацинмен біріктіріп қолданған жағдайда қаңқа бұлшықеттеріне әсер ету қаупі артады; бұл жағдайда Липримар® дозасын төмендету мүмкіндігін қарастыру керек.

Миопатия/рабдомиолиз қаупінің жоғарылауына байланысты ГМГ-КоА-редуктаза тежегіштерін гемфиброзилмен бір мезгілде қабылдағанда Липримар® препаратын гемфиброзилмен бір мезгілде қабылдаудан аулақ болу керек.

Липримар® препаратын басқа фибраттармен бір мезгілде сақтықпен қолдану керек.  
Варфаринмен ұзақ емделген пациенттер қабылдаған кезде Липримар® протромбиндік уақытқа клиникалық елеулі әсер көрсеткен жоқ.

## АЙРЫҚША НҰСҚАУЛАР

Миопатиямен сәйкес келетін жедел күрделі жай-күйі бар кез келген пациенттер немесе рабдомиолиз туғызған бүйрек жеткіліксіздігінің дамуына бейім қауіп факторы бар пациентте

Егер Липримар® препаратымен емдеген кезде клиникалық симптомдарымен және/немесе гипербилирубинемиясымен немесе сарғаюмен бауырдың күрделі зақымдануы туындаса, дереу емді тоқтатыңыз. Айрықша нұсқаулары қолданылуы Пациент балаларда, Жүктілік, Лактация кезеңі

Липримар® препаратын жүкті әйелдерге және жүкті болуы мүмкін әйелдерге қолдануға болмайды.

Липримар® препаратын жүкті болу ықтималдығы өте аз болғанда және олар зор қауіптілігі туралы хабардар болғанда ғана бала тууға қабілетті әйелдерге тағайындауға болады.

Лактация кезеңі  
Аторвастатиннің әйелдің емшек сүтіне өту қабілеті анықталмаған

Липримар® препаратымен емдеуді қажет ететін әйелдерге бала емізуді тоқтатуды ұсыну керек.

## ДӘРІХАНАЛАРДАН БОСАТЫЛУ ШАРТТАРЫ

Рецепт арқылы

**Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан осы өнімнің сапасына қатысты шағымдарды қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның мекенжайы:**

«Пфайзер Эйч Си Пи Корпорэйшн» (АҚШ) компаниясының өкілдігі  
Алматы қ., Фурманов к-сі, 100/4  
Тел.: (727) 250-09-16  
Факс: (727) 250-42-09  
Электронды поштасы: PfizerKazakhstan@pfizer.com

## ТІРКЕУ КУӘЛІГІ:

Липримар 10 мг ҚР-ДЗ-5N°018154,  
Липримар 20 мг ҚР-ДЗ-5N°018155,  
Липримар 40 мг ҚР-ДЗ-5N°018156,  
Липримар 80 мг ҚР-ДЗ-5N°018157  
29.08.2016 ж. қолданылу мерзімі шектеусіз

**ӨЗІН-ӨЗІ ЕМДЕУ СІЗДІҢ ДЕНСАУЛЫҒЫҢЫЗ  
ҮШІН ҚАУІПТІ БОЛУЫ МҰМКІН**

**ТАҒАЙЫНДАУ ЖӘНЕ ҚОЛДАНУ АЛДЫНДА  
НҰСҚАУЛЫҚПЕН МҰҚИЯТ ТАНЫСЫҢЫЗ**

# Кардиология: клинические рекомендации и стандарты

8–9 сентября 2021 года в Алматы прошел XIV Международный конгресс «Человек и Лекарство–Казахстан» с прямой трансляцией.

Обеспечение практикующих врачей и фармацевтов новейшей информацией: результатами последних по времени исследований, клиническими рекомендациями и стандартами, особенностями терапии в период пандемии в кардиологии, гастроэнтерологии, пульмонологии и аллергологии, эндокринологии, педиатрии и фармакотерапии, неврологии – важнейшие направления в сфере здравоохранения и государственной политики.



Пандемия новой коронавирусной инфекции внесла свои коррективы в эти понятия, продемонстрировав миру его уязвимость, и эта особенность момента была учтена в докладах, представленных известными врачами и учеными из многих стран: России, Беларуси, Украины, Узбекистана, Грузии, конечно же, Казахстана и других стран.

Открывшие конгресс его почетный президент и президент РОО «Профессиональная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов», академик НАН РК, Раиса Кузденбаева, член-корр. НАН РК и ректор КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова Талгат Нургожин и академик НАН РК, президент Ассоциации международных фармпроизводителей в РК Вячеслав Локшин убедительно мотивировали коллег на успешную совместную работу.

После пленарного заседания с выступлениями по темам новаций в диагностике и терапии COVID-19, рациональной иммунодиагностике и иммунотерапии респираторных инфекций и сочетанным и прорывным инфекциям в период пандемии

COVID-19 врачам-участникам пришлось разделить по научным интересам.

После короткого представления модератором секции «Кардиология: клинические рекомендации и стандарты» Гульнарой Джунусбековой первого выступающего – **Митьковской Натальи, д.м.н., директора РНПЦ «Кардиология» Минздрава Беларуси** с темой «Современные медикаментозные технологии в лечении ИБС: эффективность бета-блокаторов», докладчик оценила раннюю диагностику как приоритет в клинической кардиологии.

Смертность от ишемической болезни сердца (ИБС), по данным ESC Atlas 2017, достаточно высока. Очень высок и экстремален риск десятилетнего развития сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда (ИМ) и нефатального инфаркта мозга.

Некоторые профессиональные ассоциации добавили к очень высокому определению экстремального риска, больше 30%. Субклиническое атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание характеризуется

обширным субклиническим атеросклерозом, определяемым по данным скрининга коронарного кальция в более 1000 единиц Агантасона, особенно при наличии сахарного диабета, и семейной гиперхолестеринемией с патогенной мутацией. В Беларуси, по данным Митьковской, процент таких пациентов сейчас высокий.

«Наличие типичной неблагоприятной уязвимой атеросклеротической бляшки с тонкой фиброзной оболочкой является тем моментом, когда мы можем получить у пациента развитие острого коронарного синдрома, и наша задача любой ценой это остановить, потому что опасность бессимптомной бляшки доказана давно и в Беларуси на сегодня это категория риска создает особенно неблагоприятные острые сердечно-сосудистые события», – отметила Митьковская.

По ее словам, перенеся инфаркт миокарда, пациент все равно остается под ударом.

Докладчик подробно описала критерии высокого риска у пациентов с хроническими коронарным

синдромами и перешла к роли диагностических технологий в выявлении повреждения миокарда у пациентов с COVID-19: инвазивной ангиографии – «королеве в этой ситуации», компьютерной и магнитно-резонансной томографии, УЗИ легких, эхокардиографии, гибридных технологий.

УЗИ легких рекомендовано использовать для дифференциальной диагностики одышки, оценки характера, выраженности поражения легочной ткани и динамики, особенно в условиях недоступности КТ легких.

Для использования КТ и МРТ нужно оценить целесообразность проведения исследования. У пациентов с подозрением на инфицирование и у пациентов с подтвержденной COVID-19 польза от КТ сердца в большинстве клинических сценариев, вероятно, будет ниже, чем риск воздействия и заражения медицинского персонала.

КТ сердца может быть предпочтительным методом обследования для исключения ИБС или коронарной анатомии высокого риска (по сравнению с коронарной ангиографией), для исключения тромбоза ушка левого предсердия и внутрисердечного тромбоза до выполнения кардиоверсии.

Срочное КТ сердца рекомендуется при острой боли в грудной клетке с достаточной клинической вероятностью ИБС, стабильной боли в грудной клетке с высоким риском осложнений или при подозрении на коронарную анатомию высокого риска, для пациентов, требующих срочного вмешательства и оценки состояния ушка левого предсердия при острой фибрилляции предсердий перед восстановлением синусового ритма, при остром развитии кардиомиопатии в стационаре при низкой промежуточной предельной вероятности ИБС, когда КТ сердца может изменить тактику ведения, для оценки дисфункции искусственного левого желудочка при острой симптомной дисфункции протеза клапана, инфекционном эндокардите, перивальвулярном поражении при инфекционном эндокар-

**Митьковская Наталья Павловна**  
д.м.н., проф., директор  
Республиканского  
научно-практического  
центра «Кардиология»  
ИЗ РБ  
(Минск, Беларусь)

	ЭхоКГ	УЗИ легких	КТА	КТ	МРТ	КАГ и интраваскулярная диагностика
Высокий тромболизис и продолжающийся						
ХСНС	++	++	++	++	++	++
Наличие перикардита	+	+	++	+	+	+
Выявление высокоскоростной перикардиальной патологии	++	++	+	+	+	++ high risk patient
ЖА	++	++	+	+	+	++
Миокардит	++	++	+	+	+	++
Перикардит	++	++	+	+	+	++
ТЭЛА	++	++	++	++	++	++
Воспаление сердца	++	++	++	++	++	++

Estroff C, et al. The role of cardiovascular imaging for myocardial injury in hospitalized COVID-19 patients. European Heart Journal: Cardiovascular Imaging (2020) 0, 1-6

дите, возможном абсцессе клапана, при вновь выявленных образованиях сердца, предположительно злокачественных, при необходимости планирования биопсии или хирургического вмешательства и для исключения тромбоза левого желудочка при сомнительной ЭхоКГ, когда альтернативные диагностические исследования, например, МРТ, невозможны.

Затем Митьковская проанализировала современные стратегии, направленные на снижение экстремальных рисков сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС: длительная двойная антиагрегантная терапия, дополнительное снижение холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), снижение ЛП, дополнительное увеличение липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), снижение воспалительного риска (моноклональные антитела), ингибиторы АПФ или АРА (антагонисты рецепторов ангиотензина) и др.

Рассматривая возможные комбинации антиангинальных лекарств, она назвала группу бета-адреноблокаторов группой выбора. Неселективные бета-адреноблокаторы применяются в клинической практике редко, кардиоселективные ингибируют преимущественно бета-1-рецепторы, хотя при применении высоких доз избирательность воздействия может снижаться и даже вовсе пропадать.

Наиболее часто в Европе для лечения ИБС используются препараты, селективно блокирующие бета-1-рецепторы, а также неселективный альфа-1- и бета-адреноблокатор карведилол.

Ученые исследовали эффективность лечения больных ХСН с использованием бета-адреноблокаторов. В исследованиях – CIBIS II, COPERNICUS и MERIT-HF участвовали около 9000 пациентов с умеренной и тяжелой симптомной ХСН, рандомизированных для приема плацебо или бета-адреноблокатора: бисопролола, метопролола сукцината CR/XL или карведилола. Причем более 90% пациентов получали иАПФ или блокаторы ангиотензиновых рецепторов. Исследования показали снижение относительного риска на 34% и госпитализацию по поводу ХСН на 28–36% в течение 1 года после начала лечения. В этой группе препаратов доктор выделила бисопролол.

Свой доклад «Как обеспечить комплексную защиту, подбирая антикоагулянтную терапию пожилому пациенту с ФП?» д.м.н., профессор кафедры кардиологии НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», президент казахстанского ОО «Общество специалистов по артериальной гипертензии и кардиоваскулярной профилактике» **Гульнара Джунусбекова** начала со статистики: доля лиц старше 65 лет к общей численности населения регионов Казахстана превышает 1,3 млн человек. Причем, она продолжает расти.

Пожилые пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП) особенно нуждаются, по ее данным, в защите от инсульта. Возраст является одним из самых сильных предикторов и факторов риска инсульта. Риск инсульта, ассоциированный с ФП, в различных возрастных группах варьирует от 1,5% в возрасте 50-59 лет до 23,5% в возрасте 80-89 лет.



Снижение риска инсульта – ключевой аспект защиты пожилых пациентов с ФП от неблагоприятных событий. Ксарелто® снижал риск инсульта и жизнеугрожающих кровотечений по сравнению с варфарином даже у пациентов с ФП пожилого возраста.

У пациентов пожилого возраста с нарушением функции почек Ксарелто® снижал риск смертельных кровотечений в сравнении с варфарином. У пациентов с ФП и ХБП 4 стадии прием Ксарелто® сопровождался меньшим количеством геморрагических осложнений в сравнении с варфарином. У пациентов с ФП риск инсультов, в том числе тяжелых, и постинсультной смертности был ниже на терапии ривароксабаном в сравнении с варфарином. У пациентов с ФП старческого возраста, 75-90 лет, Ксарелто® значительно снижал риск больших кровотечений и внутричерепного кровоизлияния (ВЧК) в сравнении с атриовентрикулярным каналом (АВК).

Как пример Джунусбекова привела реальные результаты лечения ривароксабаном у пожилых пациентов Японии с неклапанной фибрилляцией предсердий. Пострегистрационное исследование безопасности и эффективности Ксарелто у пациентов с ФП в Японии в реальной клинической практике (ХАРASS). Субанализ с оценкой клинических исходов у пожилых пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет. При однолетнем наблюдении анализировались результаты эффективности и безопасности Ксарелто у 4685 (48,91%) и 4893 (51,09%) больных с ФП  $\geq 75$  и  $< 75$  лет, а также среди 3 подгрупп (75–79, 80–84 и  $\geq 85$  лет).

Далее доктор описала признаки и симптомы, указывающие на возможное наличие синдрома старческой астении или его повышенный риск. Непреднамеренная потеря веса, особенно более 4,5 кг за прошедший год, недержание мочи, потеря аппетита, потеря мышечной массы или силы, остеопороз, снижение зрения или слуха, хроническая боль, повторные вызовы скорой медицинской помощи и госпитализации.



**Джунусбекова Гульнара Алдешовна**  
д.м.н., ассоциированный проф., Президент АО «Общество специалистов по артериальной гипертензии и сердечно-сосудистой профилактике» (Алматы, Казахстан)

Психоэмоциональные признаки и симптомы: делирий, когнитивные нарушения или деменция, депрессия, поведенческие нарушения, нарушенный режим сна или бодрствования. Функциональные признаки и симптомы: зависимость от посторонней помощи, значительное ограничение мобильности, недавнее падение или страх падений, нарушение равновесия, повышенная утомляемость, снижение физической активности и выносливости. Лекарства и алкоголь: наличие у пациента факторов, предрасполагающих к развитию нежелательных лекарственных реакций, полипрагмазия, увеличение потребления алкоголя. Социальные факторы: социальная изоляция, изменения жизненных обстоятельств, изменения в поддержке семьи или опекуна, пребывание ухаживающего лица в состоянии стресса.

Докладчик продемонстрировала заинтересованным слушателям скрининговый опросник «Возраст не помеха» для выявления синдрома старческой астении.

В завершении доклада она выдвинула тезис о том, что пациенты с ФП подвержены риску развития когнитивных нарушений и деменции. Несколько наблюдательных исследований показали, по ее словам, положительную ассоциацию между наличием ФП и развитием когнитивных нарушений. По результатам трех метаанализов, ФП была связана с повышенным риском развития деменции и когнитивных нарушений.

Почти у 40% пациентов с ФП наблюдались легкие или тяжелые когнитивные нарушения. Наличие ФП ассоциировалось с увеличением частоты развития легких когнитивных



нарушений и деменции и доктор проиллюстрировала это на примере кросс-секционного исследования когорты пожилых пациентов с ФП (n=6432, 661 пациент с ФП).

Особенности применения и дозирования Ксарелто® в наибольшей степени отвечают потребностям пациентов с ФП: это единственный прямой ОАК (общий анализ крови) в календарной упаковке, который помогает не пропустить прием препарата или не принять по ошибке дважды, имеет однократный режим дозирования, который может способствовать формированию приверженности к терапии и его таблетка может быть измельчена и смешана с водой и жидким питанием непосредственно перед приемом пищи, что имеет практическое значение для пожилых пациентов, испытывающих затруднение при глотании пищи. У пожилых пациентов с ФП, включая «хрупких» пациентов и пациентов с нарушением функции почек, Ксарелто® снижал риск инсульта, его можно применить для защиты не только от инсульта, но и от коронарных событий, риск снижения функции почек у пожилого пациента с ФП может быть ниже на его терапии.

Медицинский квест: ожирение у врача и пациента, прошла вместе со своими слушателями **д.м.н., профессор НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова» Мира Тундыбаева.**

Согласно данным ВОЗ, лишний вес есть у 39% людей старше 18 лет, ожирение – у 13%. Лишний вес снижает качество жизни и является ключевым фактором риска в развитии сахарного диабета II типа, сердечно-сосудистых заболеваний,

**Образ современного героя**

Regional trends in overweight and obesity

In the WHO European Region

- over 50% of people are overweight or obese
- over 20% of people are obese

Regional trends in obesity

1 in 3 11 year-olds is overweight or obese

**Современные возможности антигипоксантажной терапии в лечении ХИБС**

Зав. кафедрой внутренних болезней №3  
УО «ГМУ» д.м.н., профессор Саливончик Д.Н.  
08.09.2021 Казахстан

скелетно-мышечных нарушений, особенно остеоартрита, некоторых видов рака, в том числе эндометрия, молочной железы, яичников, предстательной железы, печени, желчного пузыря, почек и толстой кишки.

О современных возможностях антигипоксантажной терапии в лечении ХИБС рассказал участникам конгресса д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней № 3 Гомельского госмедуниверситета **Дмитрий Саливончик**.

Кратко поделившись информацией о механизмах развития ишемии миокарда и приведя пример тромбоза ПМЖВ ЛКА у мужчины 35 лет как причины смерти от ИБС, докладчик перешел к медикаментозной терапии пациентов со стенокардией.

Уменьшение клинических проявлений стенокардии: на первой линии – нитроглицерин, недигидропиримидиновые БАБ и БКК и дигидропиримидиновые БАБ и БКК. Вторая линия: ивабрадин, длительно действующие нитраты, пикоратид, раполоазин, триметазидин.

Профилактика неблагоприятных событий: изменение образа жизни, контроль факторов риска, обучение

пациента, аспирин, статины, ингибиторы АПФ или БРА + Коронарная ангиография – чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) или аортокоронарное шунтирование (АКШ).

Далее докладчик проанализировал генез тромботических осложнений и ключевые механизмы образования тромба, выбор терапии ХИБС (2019) и стресс-тестов при ХИБС.

Ишемия миокарда включает торможение  $\beta$ -окисления ЖК, накопление длинноцепочечных ацил КоА (активные формы ЖК), аритмогенное действие (ингибирование ионных каналов, разобщение окислительного фосфорилирования), накопление  $NADH+H^+$  и лактата

(ацидоз), образование АФК (повреждение кардиомиоцита), распад АТФ и  $NAD^+$  образование аденозина (вазодилатация), адренергическая стимуляция (вазодилатация) и резкое снижение выработки энергии, ограничение функции миокарда.

Патогенез COVID-19 в метаболическом формате – это полисегментарная пневмония, выраженная гипоксемия, снижение активности окислительного фосфорилирования, активация анаэробного гликолиза, гиперпродукция лактата до 10 ммоль/л и более и развитие лактацидоза.

Профессор также проанализировал дифференциальную диагностику лактат ацидоза, которая сопровождается гиперлактотемией, увеличением синтеза лактата, анаэробным типом метаболизма: тканевая гипоксия, синдром гипоперфузии, увеличение интенсивности метаболизма лейкоцитов или аэробным типом метаболизма: эндогенная продукция, активация реакции гликолиза, ингибирование ПДГ. Уменьшение скорости элиминации лактата сопровождается печеночной дисфункцией, уменьшением скорости печеночного кровотока. Не употребляется триметазидин и мельдоний, чреватые рисками острой ИБС, сахарным диабетом и COVID-19.

Характеризуя диагностику и лечение энергетического коллапса при COVID-19, доктор самостоятельным диагностическим критерием для оценки и прогноза у пациентов с COVID-19 назвал динамику уровня лактата, гиперпродукция которого обусловлена кризисом энергопродуцирующих систем и перегрузкой гликолитического пути образования энергии.

**Особенности применения и дозирования Ксарелто® в наибольшей степени отвечают потребностям пациентов с ФП**

- Зависимость при снижении риска (инфаркта) сохраняется более чем у 50% пациентов, перенесших инсульт, причем у 11-13% она сохраняется более шести месяцев после инсульта
- Таблетки Ксарелто® можно быть изменены и сломаны с целью и легкой дозировки, чтобы лучше соответствовать потребностям пациентов при снижении риска

	Ксарелто®	Доксибан	Лезибан	Дабигатран
Возможность изменения дозировки	✓	✓	✗	✗
Размер таблетка/капсулы	0,6 см	0,6 см	1,5 см	2,2 см

Игимбаева Гаухар Тлеубековна  
к.м.н., проф., MBA, директор Карагандинского филиала Ассоциации кардиологов Казахстана, членский номер EESC (Наринова, Казахстан)

Единственным корректором энергетического коллапса, вызванного COVID-19, является использование Тиотриазолина с множественными путями использования лактата и стимулирования окислительного фосфорилирования, мощными антиоксидантными свойствами. Такие препараты, как блокаторы метаболизма жирных кислот (Триметазидин, Мельдоний) в данной ситуации не имеют патогенетического и биохимического обоснования, заключил Саливончик.

Он также назвал критерии эффективности метаболической терапии:

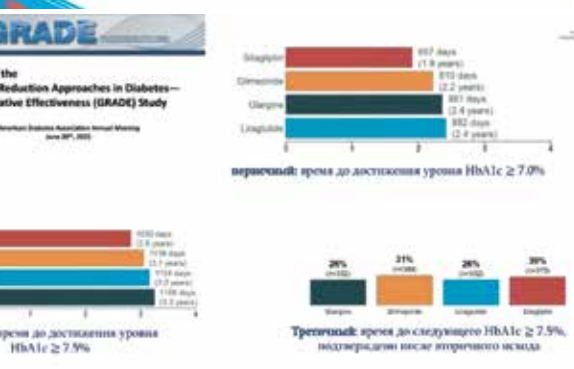
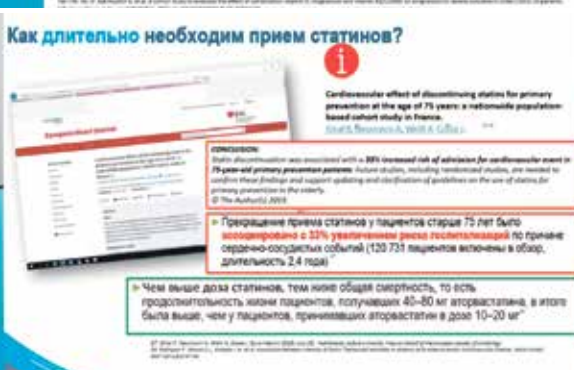
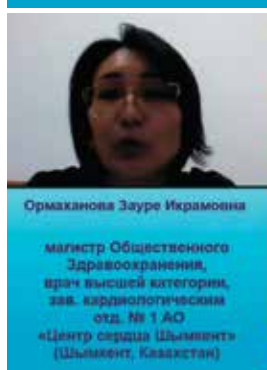
- увеличение времени до появления депрессии сегмента ST $\geq$ 1 мм;
- снижение частоты и выраженности ангинозных приступов;
- увеличение толерантности к физической нагрузке;
- снижение нитроглицеринового порога, снижение числа приступов ишемии и принятых таблеток нитроглицерина;
- уменьшение количества и суммарной продолжительности эпизодов ишемии за сутки по ХМ;
- увеличение выживаемости пациентов.

Далее доктор дал краткую характеристику Мельдония:

В 1984 году запатентован в Америке, однако в 2012 году главная надзорная организация по вопросам безопасности применения лекарств FDA (Food and Drug Administration) отозвала свое одобрение этого лекарственного средства.

Он не входит ни в один стандарт по оказанию медицинской помощи заболеваний внутренних болезней на территории Европы.

Доктор также проинформировал слушателей, что при нестабильной стенокардии, инфаркте миокарда, COVID-19, по данным исследования EMIP-FR, в 2020 году ЧКВ n=6007 АТРСИ: триметазидин вновь завоевал премию «плацебо года». Результаты не продемонстрировали улучшения результатов или симптомов при применении триметазида после успешного ЧКВ у пациентов с острым или хроническим коронарным синдромом. Купирование энергетического кол-



лапса при COVID-19 проводится Тиотриазолином.

В разгар работы секции кардиологии участники прослушали доклады профессора, директора Карагандинского филиала «Ассоциация кардиологов Казахстана» Гаухар Игимбаевой на тему «В фокусе пациент с фибрилляцией предсердий и сахарным диабетом: особенности терапии» и д.м.н., профессора кафедры факультетской и госпитальной терапии Ташкентского педиатрического медицинского института Закирджана Юнусова «Кардиологические аспекты дефицита магния».

После короткого, наполненного неофициальным, профессиональным и дружеским общением, перерыва, работа конгресса продолжилась.

О проблемах приверженности пациентов к препаратам при дис-

липидемии рассказала слушателям магистр общественного здравоохранения, зав. Кардиологическим отделением № 1 АО «Центр сердца Шымкент» Заура Ормаханова.

«Лираглутид – это больше, чем антидиабетический препарат» – так назвала свою тему и обозначила отношение к лекарству д.м.н., зав. кафедрой эндокринологии Тбилисского госуниверситета им. И. Джавахишвили, эксперт Минздрава Грузии Елена Гиоргадзе.

В обоснование она привела факт, что GRADE был разработан, чтобы помочь выбрать препараты, снижающие уровень глюкозы в крови, которые будут добавляться к метформину на основе:

- эффективности;
- продолжительности действия;
- влияния на осложнения;

- переносимости;
- побочных эффектов.

Результаты исследования будут способствовать индивидуализации и рентабельности лечения.

Докладчик назвала сроки одобрения различных препаратов: препарат сульфонилмочевины Глимепирид был одобрен FDA в 1999 году, препарат класса ингибиторов ДПП-4 Ситаглиптин – в 2006 году, класса АР ГПП-1 Лираглутид – в 2010 году и инсулин Гларгин – в 2000 году.

Метаболические исходы:

Первичный: время до достижения подтвержденного уровня HbA1c  $\geq 7,0\%$  (обычно при следующем ежеквартальном посещении).

Вторичный: время до достижения подтвержденного уровня HbA1c  $\geq 7,5\%$  (по истечении этого времени пациенту добавляли базальный инсулин или интенсифицировали ИТ).

Третичный: время до следующего HbA1c  $\geq 7,5\%$ , подтверждено после вторичного исхода.

Далее уже знакомая нам доктор **Гульнара Джунусбекова** изложила тему своего второго доклада «Чем лечить артериальную гипертонию у больных с избыточной массой тела и ожирением? Результаты исследования CONSTANT».

Внедрение в клиническую практику ключевых подходов к профилактике, диагностике и лечению ожирения, прогнозированию сердечно-сосудистого риска, а также принципов эффективной и безопасной терапии больных с ожирением и сопутствующей патологией неизбежно. Докладчик представила обоснованные с точки зрения доказательной медицины и применения в практической деятельности методы клинической, функциональной



**Жданова Ольга Николаевна**  
к.м.н., доцент каф. терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики в клинической ПСПбГМУ им. эк.д. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия)

Оценить риск кровотечения

Модель оценки риска кровотечения IMPROVE

Факторы риска	Баллы
Антиагреганты и/или АСК	4,5
Кровотечение $\geq 3$ мес. до госпитализации* (МК, ИМ, ПОАБ)	4
Тромбоциты $< 100000^{**}$ (норма: АСК ж Р2121)	4
Возраст $\geq 65$ лет	3,5
Печеночная недостаточность с уровнем БИЛ $> 1,5$ БИЛ	2,5
Высокая креатининовая недостаточность с $\mu\text{Cr} > 30$ $\mu\text{моль/л}$	2,5
Постоперационный ОРИТ	2
Наличие центрального катетера	2
Наличие ревматического или аутоиммунного заболевания	2
Гемостаз	2
Возраст 40-64 года	1
Мужчины	1
$\mu\text{Cr} 30-58$ $\mu\text{моль/л}$	1

Всего баллов:  $\geq 7$  баллов, умеренный риск  $< 7$  баллов

Гипертонический криз. Определение

- Гипертонический криз (ГК) — состояние, при котором значительное повышение АД (до 3 степени) ассоциируется с острым поражением органов-мишеней, нередко жизнеугрожающим, требующее немедленных квалифицированных действий, направленных на снижение АД, обычно с помощью внутривенной терапии
- При определении тяжести поражения органов скорость и степень повышения АД могут быть так же важны, как и абсолютный уровень АД

и лабораторной диагностики, стратификации риска и выбора медикаментозной терапии при ожирении и сопутствующей ему патологии. По данным ВОЗ, избыточная масса тела и ожирение определяют развитие до 17% артериальной гипертонии. В целом, ожирение по экспертным оценкам приводит к увеличению риска СС смертности в 4 раза.

Профессор Рижского университета им. Страдиня, член FACC и FHRC **Оскарс Калейс** акцентировал внимание слушателей на «мерцании» сердца и задался вопросом, что важнее – частота или ритм?

Иногда нормальная работа сердца может нарушаться, пациенты могут ощущать неритмичный, быстрый или медленный пульс, паузы между сокращениями. Все это на-

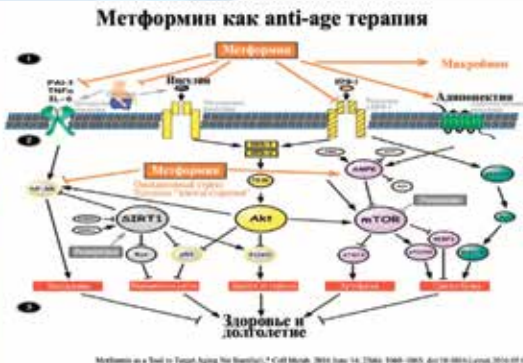
зывается нарушением ритма сердца, которые бывают наджелудочковые: фибрилляция и трепетание предсердий, наджелудочковые пароксизмальные тахикардии и предсердная экстрасистолия, и желудочковые: желудочковая экстрасистолия и желудочковая тахикардия.

Доцент кафедры терапии Института последипломного образования НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова» **Жанна Нурмаханова** рассказала об особенностях выбора антикоагулянтов для профилактики венозных тромбозов и эмболий в реальной клинической практике, а доцент кафедры терапии факультетской Первого Санкт-Петербургского государственного университета им. И.П. Павлова **Ольга Жданова** о мозге и артериальной гипертонии и о том, как предотвратить трагедию.

Плейотропные эффекты метформина в практике терапевта и кардиолога описал участникам конгресса д.м.н., завкафедрой терапии и эндокринологии факультета совершенствования врачей (ФУВ) ВолгГМУ **Сергей Недогода**, а о профилактике инсульта при фибрилляции предсердий как о простом решении сложной задачи доложила д.м.н., президент АСВК, член Всемирного совета **Wonpa, Ассамблеи**



**Недогода Сергей Владимирович**  
д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и эндокринологии факультета совершенствования врачей (ФУВ) ВолгГМУ (Волгоград, Россия)



GOLD и GINA и ERS, ATS, ERS, AA  
**Дамиля Нугманова.**

Заключало работу секции кардиологии на конгрессе выступление д.м.н., председателя секции метаболического синдрома Российского кардиообщества, члена рабочей группы «Сердце и гипертензия» Европейского общества кардиологов **Виктории Мычки** на тему «COVID-19: сердечно-сосудистые осложнения, особенности у женщин, роль женских половых гормонов, риски менопаузальной гормональной терапии».

Раскрытие темы началось с определения группы риска тяжелого течения и летального исхода. «Угрозу тяжелого течения и летального исхода вирус представляет для пожилых больных, людей с наличием хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, легких, ожирением, сахарным диабетом или их частым сочетанием – коморбидной патологией», – сказала Мычка.

По ее словам, чаще всего вирус поражает входные «ворота» инфекции – легкие, но сопутствующие хронические заболевания легких не лидируют в причинах тяжелого течения и смерти (6-8%). Наибольшие риски представляют сопутствующие ССЗ (смертность при них составляет 10-13%), СД (7-9%) и АГ (6-8%).

Одно из исследований выявило, что смертность от COVID-19 у людей с ССЗ на 31%, а при ожирении на 37% выше даже для молодых пациентов. По мировым данным протекания COVID-19, ожирение – важнейший фактор риска развития тяжелого течения COVID-19 и смерти.

Lancet опубликовал 29 июля 2021 года новые исследования о постковидном синдроме. Ученые шведского университета провели исследование с участием 88 тысяч человек. Оказалось, что COVID-19 увеличивает риск острого инфаркта миокарда и инсульта в первые две недели после заболевания примерно в три раза. Эта зависимость сохраняется даже с учетом сопутствующих заболеваний, возраста, пола и социально-экономических факторов. В то же время обследовали молодых спортсменов колледжа с легкой формой COVID-19. Никто из



них не нуждался в госпитализации. Но, спустя несколько месяцев, 46% из них имели признаки миокардита, смертность среди мужчин выше, чем среди женщин.

Международная группа ученых, по данным доктора Мычки, проанализировала 58 исследований, в которых участвовали свыше 44 тысяч человек с COVID-19, госпитализированных в ПИТ (палаты интенсивной терапии) – оказалось, что мужской пол и высокий индекс массы тела (ожирение) не увеличивают вероятности смерти в ПИТ.

Риск смерти в ПИТ у курильщиков – выше на 40%, при высоком АД – на 54%, у диабетиков – на 41%, у людей с респираторными заболеваниями – на 75%, при болезнях сердечно-сосудистой системы или раке – примерно в два раза, при болезнях почек – в 2,4 раза по сравнению с людьми без этих факторов риска.

Также смерть в ПИТ при COVID-19 чаще наступала после полиорганной недостаточности, необходимости искусственной вентиляции легких (в 2,5 раза) и повышенном уровне различных маркеров воспаления в крови.

Также, в The Journals of Gerontology дана статья, анализирующая частоту и прогностическую значимость атипичной клинической картины COVID-19 у пациентов старше 65 лет. В исследование включено 4961 пациент. У 24,9% пациентов атипичная манифестация проявлялась нарушениями функционального статуса, у 11,3% – когнитивными нарушениями. В половине случаев атипичные симптомы были единственным проявлением заболевания в момент госпитализации.

С развитием атипичных симптомов ассоциировались более пожилой возраст, женский пол, более высокий индекс коморбидности, деменция, сахарный диабет. В ПИТ переводили достоверно чаще пациентов с типичной клинической картиной, но смертность у пациентов с типичной и атипичной симптоматикой оказалась сопоставима.

Метаболический синдром (МС) у женщин в постменопаузе выявляется чаще (31–55%) по сравнению с общей популяцией взрослых лиц (20–25%).

Распространенность МС среди женщин в постменопаузе (119 исследований; n=95 115) превышала таковую (отношение шансов (ОШ) – 3,54 (95% ДИ 2,92–4,30) у женщин в пременопаузе (23 исследования; n=66,801), как и отдельных компонентов МС: гипергликемия натощак, повышение уровня ЛПНП-ХС и ТГ.

По результатам второго мета-анализа риск МС особо возрастал в случае хирургической менопаузы (ОШ – 1,51, 95% ДИ 1,21–1,90).

Для пациенток, инфицированных COVID-19, отметила в заключение доктор Мычка:

- гормональная терапия или гормональные контрацептивы должны быть продолжены, за исключением случаев, когда заболевание имеет тяжелое течение;
- рассмотреть возможность переключения пациенток с пероральных на трансдермальные эстрогены;
- для целей старта и возобновления МГТ более подходящими являются трансдермальные эстрогены вместо пероральных. ■

Людмила Валентинова

# Какие шкалы должен использовать кардиолог у пациентов с фибрилляцией предсердий? Что нового?



СЕЧЕНОВСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ  
НАУК О ЖИЗНИ

С.В. Моисеев  
Клиника им. Е.М. Тареева Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет),  
Москва

Современный алгоритм лечения больных с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) предполагает антикоагуляцию с целью профилактики инсульта и системных эмболий, улучшение контроля симптомов ФП путем урежения частоты сердечных сокращений или восстановления и удержания синусового ритма и лечение сердечно-сосудистых и других сопутствующих заболеваний. Обследование пациентов с ФП должно быть структурированным и включать в себя оценку риска инсульта, выраженности симптомов, тяжести нагрузки ФП (тип аритмии, число и длительность эпизодов и т.п.) и предрасполагающего состояния. Важное значение имеет использование шкал CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (риск инсульта), HAS-BLED (риск кровотечения), шкалы EHRA (выраженность симптомов ФП) и 2MACE (риск сердечно-сосудистых исходов), которые помогают оценить вероятность неблагоприятных исходов и выбрать оптимальное лечение, обеспечивающее защиту не только от инсульта, но и от сердечно-сосудистых событий. Следует отметить, что шкала HAS-BLED в первую очередь необходима для идентификации факторов риска кровотечений, модификация которых позволяет повысить безопасность антикоагулянтной терапии, а высокое значение индекса по этой шкале не может служить основанием для отказа от антикоагуляции у пациента с ФП. Предложены новые шкалы оценки риска инсульта и геморрагических осложнений у больных с ФП на основе клинических показателей и лабораторных биомаркеров, однако их возможные преимущества перед существующими индексами нуждаются в подтверждении в специальных исследованиях.

**Ключевые слова.** Фибрилляция предсердий, лечение, прямые оральные антикоагулянты, шкалы.

## Which scales cardiologist should use to predict outcomes in patients with nonvalvular atrial fibrillation?

S. Moiseev

Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Management of patients with atrial fibrillation (AF) includes anticoagulation for prevention of stroke and systemic embolism, improvement of AF-related symptoms by rate or rhythm control, and treatment for cardiovascular and other comorbidities. The structured characterization of AF should address four AF-related domains, that is, stroke risk, symptom severity, AF burden (type of AF, number and duration of episodes, etc.), and substrate severity. Various scores, i.e. EHRA (severity of AF-related symptoms), and 2MACE (risk of cardiovascular events), can be used to estimate the risk of outcomes and for treatment decisions. Noteworthy, bleeding risk assessment using HAS-BLED score focuses attention on modifiable risk factors that should be managed to improve safety of anticoagulation, whereas a high bleeding risk score should not lead to withholding oral anticoagulants. New clinical and biomarker-based risk scores were developed. However, their potential advantages over existing scores should be confirmed in clinical studies.

**Key words.** Atrial fibrillation, treatment, oral anticoagulants, scores.

Conflict of interest: Publication was supported by Bayer company.

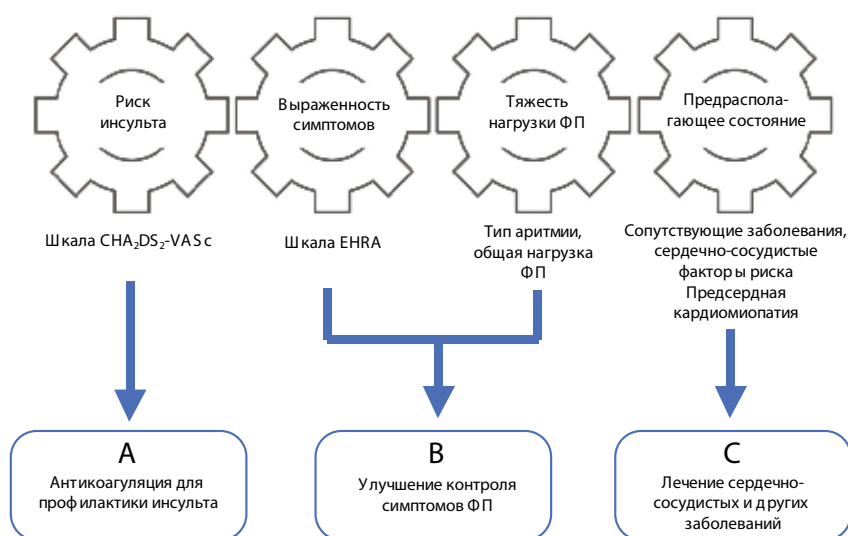
Correspondence to: S. Moiseev, Tareev Clinic of Internal Diseases, Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. avt420034@yahoo.com.

To cite: Moiseev S. Which scales cardiologist should use to predict outcomes in patients with nonvalvular atrial fibrillation? *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2020;29(4):5-16 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2020-4-5-16.

Для цитирования: Моисеев С.В. Какие шкалы должен использовать кардиолог у пациентов с фибрилляцией предсердий? Что нового? *Клин фармакол тер* 2019;28(4):5-16 [Moiseev S. Which scale cardiologist should use to predict outcomes in patients with nonvalvular atrial fibrillation? *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2020; 29(4):5-16 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2020-4-5-16.

Частота фибрилляции предсердий (ФП) у взрослых людей в популяции составляет 2-4 % [1]. Она увеличивается с возрастом, в том числе под действием различных сопутствующих заболеваний и факторов риска, таких как артериальная гипертония, сахарный диабет, коронарная болезнь сердца, хроническая болезнь почек, ожирение, употребление алкоголя, курение и т.д. В ближайшие годы можно ожидать дальнейшего роста распространенности ФП не только за счет увеличения продолжительности жизни и постарения населения, но и внедрения новых систем скрининга нарушений ритма с помощью мобильных технологий (смартфонов), позволяющих зарегистрировать малосимптомные или бессимптомные нарушения ритма [2]. Например, в исследовании REHEARSE-AF регистрация ЭКГ в одном отведении с помощью смартфона/ планшета два раза в неделю в течение 12 мес у пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет привела к увеличению частоты диагностики ФП в 3,9 раза по сравнению с обычной тактикой ведения [3]. Использование подобных устройств для скрининга ФП наиболее обосновано у людей пожилого и старческого возраста, а также пациентов с высоким риском инсульта [4].

ФП ассоциируется более чем с 3-кратным увеличением риска смерти [5] и является одной из основных причин инсульта (20-30 % и 10 % слу-



**Рисунок 1.** Схема структурированного обследования (4S-AF) и алгоритм лечения (ABC) больных с неклапанной ФП

чаев ишемического и криптогенного инсульта, соответственно), который характеризуется тяжелым и рецидивирующим течением и часто приводит к смерти или инвалидизации [1]. ФП сопровождается нарушением функции сердца и развитием сердечной недостаточности, как со сниженной, так и сохраненной фракцией выброса левого желудочка, которая наблюдается у 20-30% таких больных и вызывает дополнительное ухудшение прогноза для жизни [6]. Неблагоприятные последствия ФП включают в себя также снижение качества жизни, особенно у женщин [7], когнитивные расстройства вплоть до деменции [8] и частые

госпитализации, ассоциирующиеся с увеличением затрат для системы здравоохранения [9]. По данным метаанализа 35 исследований, в целом более чем у 300000 больных с ФП частота госпитализаций составила в среднем 43,7 на 100 пациентов в год, а одним из основных факторов, ассоциировавшихся с увеличением вероятности поступления в стационар, был пожилой возраст [10].

### Ведение больных с ФП

Современные подходы к обследованию, ведению и лечению больных с ФП подробно описаны в соответствующих рекомендациях Европейского общества кардиологов, кото-

Таблица 1. Шкала CHA2DS2-VASC для оценки риска инсульта у пациентов с неклапанной ФП

Факторы риска	Определение	Балл
C	Клинические симптомы ХСН, умеренная и тяжелая систолическая дисфункция ЛЖ (в том числе бессимптомная), гипертрофическая кардиомиопатия	1
H	Артериальная гипертония (САД $\geq 140$ мм рт. ст., ДАД $\geq 90$ мм рт. ст.) или прием антигипертензивных препаратов (целевое АД при ФП 120-129/<80 мм рт. ст.)	1
A	Возраст более 75 лет	2
D	Сахарный диабет 1 и 2 типа (гликемия натощак более 7 ммоль/л или прием сахароснижающих препаратов или инсулинотерапия)	1
S	Инсульт/ТИА/тромбоэмболии в анамнезе	2
V	Сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе (ангиографически подтвержденная ИБС, перенесенный инфаркт миокарда, клинически значимый периферический атеросклероз, атеросклеротическая бляшка в аорте)	1
A	Возраст 65-74 года	1
Sc	Женский пол	1

рые были подготовлены совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии и опубликованы в 2020 г. [11]. В этих рекомендациях содержатся некоторые важные нововведения, в частности предложено использовать структурированную схему обследования пациентов (4S-AF), предполагающую анализ 4 доменов (рис. 1): риск инсульта, выраженность симптомов, тяжесть нагрузки ФП и предрасполагающее состояние (субстрат ФП) [12]. Оценка указанных факторов, в том числе с использованием специальных шкал, таких как CHA2DS2-VASc, HAS-BLED, шкала EHRA, 2MACE и др., имеет прогностическое значение и помогает выбрать оптимальное лечение, цель которого – не только обеспечить адекватный контроль симптомов и улучшить качество жизни, но и предупредить неблагоприятные клинические исходы, в том числе смерть. Необходимо учитывать, что тип ФП (впервые выявленная, пароксизмальная, персистирующая, длительно персистирующая или постоянная) сам по себе не имеет решающего значения для выбора тактики лечения (исключая вопрос о необходимости восстановления синусового ритма), например, для оценки целесообразности применения пероральных антикоагулянтов для профилактики ишемического инсульта.

С целью улучшения результатов лечения ФП эксперты Европейского общества кардиологов рекомендо-

вали использовать алгоритм ABC, где А – Anticoagulation/Avoid stroke (антикоагуляция для профилактики инсульта), В – Better symptom management (улучшение контроля симптомов) и С – Cardiovascular and Comorbidity optimization (оптимизация лечения сердечно-сосудистых и других сопутствующих заболеваний) (рис. 1) [13]. Результаты клинических исследований показали, что внедрение указанного алгоритма ассоциируется со снижением риска смерти от любых причин, сердечно-сосудистых событий, комбинированной конечной точки, включающей в себя инсульт, большое кровотечение и сердечно-сосудистую смерть, а также затрат на лечение [14-16]. D. Pastori и соавт. в проспективном исследовании у 907 пациентов изучили эффективность лечения в соответствии с алгоритмом ABC в профилактике сердечно-сосудистых осложнений [17]. В группе из 198 пациентов, получавших оптимальное лечение, в течение около 3 лет было отмечено достоверное снижение риска любых сердечно-сосудистых событий на 60 % (p = 0,003) по сравнению с таковым у больных, у которых по крайней мере один компонент лечения не соответствовал оптимальному.

#### Антикоагулянтная терапия

Для оценки риска инсульта у больных с ФП и, соответственно, необходимости в применении антикоагулянтов используют шкалу

CHA2DS2-VASc (табл. 1), которая включает в себя застойную сердечную недостаточность, артериальную гипертензию, возраст  $\geq 75$  лет, сахарный диабет, инсульт/транзиторную ишемическую атаку/системную эмболию в анамнезе, сердечно-сосудистое заболевание, в том числе стенозирующий коронарный атеросклероз, подтвержденный при ангиографии, перенесенный инфаркт миокарда, атеросклероз периферических артерий или бляшка в аорте, возраст 65-74 года и женский пол [18]. Необходимо отметить, что женский пол скорее модифицирует общий риск развития инсульта, чем является фактором риска сам по себе [19], так как при отсутствии дополнительных факторов риска у женщин вероятность развития инсульта такая же низкая, как у мужчин с индексом по шкале CHA2DS2-VASc, равным 0. В то же время при наличии по крайней мере одного дополнительного фактора риска у женщин вероятность инсульта увеличивается в большей степени, чем у мужчин [20].

В последние годы большой интерес у исследователей вызывает изучение роли различных биомаркеров, в том числе отражающих повреждение миокарда (тропонин), дисфункцию сердца (натрийуретические пептиды), фиброз миокарда (галектин-3), нарушение функции почек (креатинин, цистатин С), воспаление (С-реактивный белок, цитокины) и активность коагуляции (Д-димер),

Таблица 2. Шкала HAS-BLED для оценки риска кровотечений у пациентов с неклапанной ФП

Факторы риска	Определение	Балл
H	Неконтролируемая артериальная гипертензия (САД >160 мм рт. ст.)	1
A	Нарушение функции почек и/или печени (диализ, трансплантация почки, сывороточный креатинин >200 ммоль/л, цирроз, увеличение уровня билирубина более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы, повышение АСТ/АЛТ/щелочной фосфатазы более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы)	1*
S	Инсульт (перенесенный ишемический или геморрагический инсульт)	1
B	Кровотечения в анамнезе или предрасположенность к ним (предшествующее большое кровотечение, анемия, тяжелая тромбоцитопения)	1
L	Лабильное МНО у больных, получающих антагонисты витамина К	1
E	Пожилой возраст (возраст > 65 лет или “хрупкий” пациент)	1
D	Сопутствующий прием препаратов (антиагреганты и НПВП) и/или алкоголя (запой или более 14 единиц в неделю)	1*

Примечание: \*за каждый фактор. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты



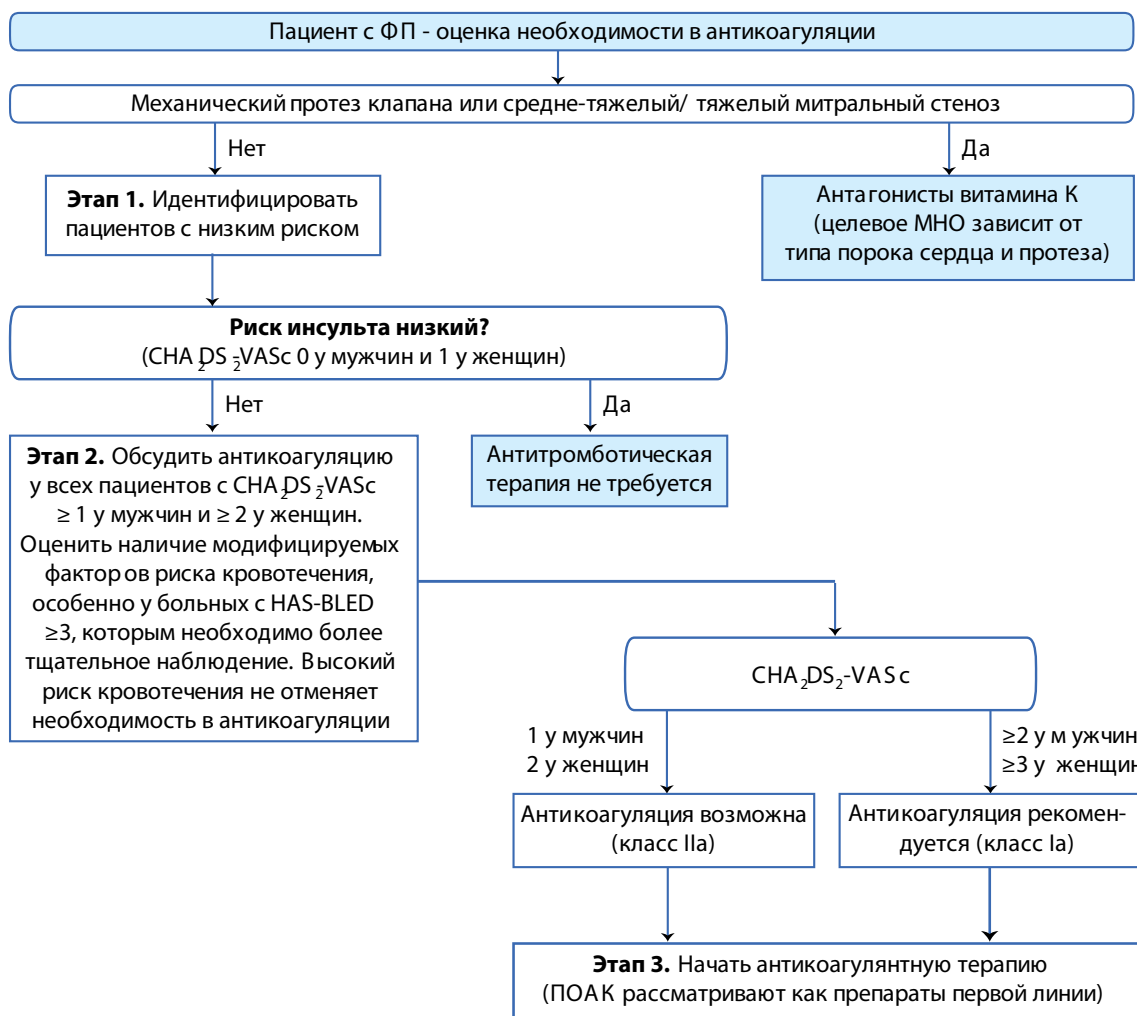


Рисунок 2. Антикоагулянтная терапия у пациентов с неклапанной ФП

которые могут ассоциироваться с патогенезом тромбообразования, клиническими исходами и эффектами лечения [21]. Предложены шкалы оценки риска инсульта у пациентов с ФП на основании не только клинических факторов риска, но и некоторых лабораторных показателей, например, шкала ABC учитывает возраст больного, наличие инсульта/транзиторной ишемической атаки (ТИА) в анамнезе и уровни высокочувствительного тропонина и NT-pro-BNP [22]. Применение некоторых новых шкал позволяло улучшить точность предсказания риска инсульта у пациентов с ФП, хотя практическое значение их возможных преимуществ перед общепринятой шкалой CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc вызывает сомнение, в том числе в связи с необходимостью дополнительных затрат на определение биомаркеров. Однако нельзя исключить, что последние

могут найти применение для более точной оценки вероятности инсульта у пациентов, у которых риск его расценивается как низкий [23].

Перед назначением пероральных антикоагулянтов пациентам с ФП необходимо оценить риск развития кровотечений. Для этого обычно используют шкалу HAS-BLED (табл. 2). Эта шкала сохраняет свое значение несмотря на появление новых индексов, в том числе учитывающих не только клинические и демографические показатели, но и уровни лабораторных биомаркеров. Например, индекс по шкале ABC рассчитывается с учетом возраста, кровотечения в анамнезе и лабораторных биомаркеров, в том числе GDF-15, высокочувствительного тропонина и гемоглобина [24]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов специально подчеркивается, что высокий риск кровотечения при от-

сутствии абсолютных противопоказаний не может служить основанием для отказа от антикоагулянтной терапии, так как “чистая” клиническая польза антикоагуляции даже выше у таких пациентов. Оценка риска геморрагических осложнений в первую очередь необходима для идентификации пациентов, которые нуждаются в более тщательном наблюдении (например, каждые 4 недели, а не 4-6 мес) и модификации факторов риска.

Некоторые факторы риска кровотечений (возраст старше 65 лет, кровотечение в анамнезе, почечная заместительная терапия, злокачественные опухоли, генетические факторы и др.) являются немодифицируемыми, однако многие другие могут быть устранены или уменьшены (артериальная гипертония, сопутствующий прием антитромбоцитарных препаратов, злоупотре-

бление алкоголем, анемия, тромбоцитопения, опасные хобби и т.п.). Следует также учитывать, что изменение профиля риска кровотечений в динамике имеет большее значение для предсказания больших кровотечений, чем исходное его значение. В клиническом исследовании было выявлено значительное (в 3,5 раза) увеличение риска большого кровотечения в течение ближайших 3 мес у пациентов, у которых наблюдалось изменение индекса по шкале HAS-BLED [25].

Склонность к падениям сама по себе не является независимым фактором риска кровотечения на фоне антикоагулянтной терапии, однако травма при падении у пожилого пациента, принимающего пероральные антикоагулянты, может привести к более тяжелому кровотечению, например, внутричерепному. Любопытные данные были получены в одном исследовании, в котором моделировались эффекты падений у пациентов, получающих пероральные антикоагулянты. Авторы показали, что пациенты, принимающие варфарин, должны падать примерно 295 раз в год, чтобы угроза серьезного кровотечения перевесила пользу снижения риска ишемического инсульта [26]. Тем не менее, приведенные данные не отменяют необходимость профилактики падений с помощью простых мер, таких как использование вспомогательных устройств при ходьбе, ношение соответствующей обуви, устранение препятствий для пожилого человека в квартире (ковры, лишняя мебель) и т.д.

Показания к назначению пероральных антикоагулянтов в новых рекомендациях Европейского общества кардиологов не изменились. Их применение необходимо, если значение индекса по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составляет по крайней мере 2 у мужчин и 3 у женщин. Это означает, что пероральные антикоагулянты следует назначать всем больным с ФП (независимо от пола), достигшим возраста 75 лет, и пациентам в возрасте 65-74 года при наличии по крайней мере одного дополнительного фактора риска инсульта, например, артериальной гипертензии

или сахарного диабета, в то время как в более молодом возрасте основанием для антикоагуляции служит наличие по крайней мере двух факторов риска как у мужчин, так и у женщин (рис. 2). Если индекс по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составляет 1 у мужчин или 2 у женщин, то антикоагулянтную терапию считают возможной, хотя четкие показания к ее назначению в таких случаях в рекомендациях не приводятся. ФП обычно развивается у людей пожилого и старческого возраста, страдающих различными заболеваниями, поэтому индекс по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc у большинства больных с этой аритмией превышает указанные значения, обосновывая применение антикоагулянтов. Кроме того, индекс CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc имеет тенденцию к увеличению как за счет возраста, так и присоединения новых заболеваний, повышающих риск инсульта. Необходимо еще раз подчеркнуть, что тип ФП (пароксизмальная/персистирующая или постоянная) не имеет значения для решения вопроса об антикоагулянтной терапии и не учитывается при расчете индекса по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc.

Для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП применяют антагонисты витамина К, прежде всего варфарин, или прямые оральные антикоагулянты (ПОАК), в том числе ривароксабан, апиксабан, дабигатрин и эдоксабан (последний не зарегистрирован в Российской Федерации). Комбинированная терапия ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом у таких пациентов по эффективности уступала варфарину и сопровождалась сопоставимым риском кровотечений [27], а монотерапия ацетилсалициловой кислотой оказалась неэффективной и ассоциировалась с более высоким риском ишемического инсульта у пожилых людей с ФП [28]. Таким образом, антитромбоцитарные препараты не следует рассматривать как более безопасную альтернативу пероральным антикоагулянтам у пациентов с ФП, нуждающихся в эффективной профилактике инсульта.

В настоящее время ПОАК считают препаратами первой линии в

профилактике инсульта у пациентов с неклапанной ФП [11]. В регистрационных клинических исследованиях все препараты этой группы по эффективности по крайней мере не уступали варфарину. Однако при метаанализе клинических исследований у больных, получавших ПОАК, было выявлено снижение риска инсульта и системных эмболий на 19 % по сравнению с таковым при лечении варфарином, снижение риска геморрагического инсульта на 51 % и риска смерти от любых причин на 10 %. Кроме того, при применении ПОАК было отмечено недостоверное снижение риска больших кровотечений на 14 % и статистически значимое снижение риска внутричерепного кровотечения на 52 %, в то время как частота желудочно-кишечных кровотечений увеличилась на 25 % [29]. Эти данные позволяют рассматривать ПОАК в целом как более эффективную и безопасную альтернативу непрямому антикоагулянтам.

В отличие от ПОАК, варфарин может взаимодействовать с различными лекарственными препаратами, которые могут усилить или, наоборот, ослабить его антикоагулянтное действие. При лечении прямыми антикоагулянтами необходимо регулярно контролировать международное нормализованное отношение (МНО) и при необходимости корректировать их дозы. В целом антагонисты витамина К считают эффективными и относительно безопасными препаратами, если МНО удается поддерживать в терапевтическом диапазоне более 70 % времени, хотя добиться этого удается не всегда. Предложена шкала SAMe-TT2R2 (женский пол, возраст менее 60 лет, наличие по крайней мере двух сопутствующих заболеваний, таких как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ИБС, атеросклероз периферических артерий, сердечная недостаточность, инсульт в анамнезе, заболевание легких и поражение печени или почек, лечение некоторыми препаратами, курение, неевропеоидная раса), которая позволяет выделить пациентов с ФП, у которых труднее обеспечить адекватный антикоагулянтный эффект

варфарина [30]. Величина индекса по этой шкале  $>2$  служит дополнительным доводом в пользу выбора ПОАК. Если больному все же придется назначить варфарин или другой антагонист витамина К (обычно по экономическим причинам), то необходимо принимать дополнительные меры, чтобы повысить эффективность и безопасность терапии, например, более частое мониторирование МНО, повторные консультации и т.п.

Профиль эффективности ПОАК в профилактике инсульта у пациентов с неклапанной ФП подтвержден также в пострегистрационных исследованиях, результаты которых соответствовали таковым рандомизированных контролируемых исследований [31-33]. Р. Kirchhof и соавт. обобщили результаты применения ривароксабана у 11121 пациента с неклапанной ФП (средний возраст  $70,5 \pm 10,5$  лет; 42,9 % женщин), включенных в исследования, которые проводились в обычной клинической практике в 47 странах в рамках программы XANTUS (Xarelto for Prevention of Stroke in Patients With Atrial Fibrillation) [34]. Проспективный дизайн исследований повышает клиническую ценность полученных данных. Пациентов с ФП, начавших прием ривароксабана, наблюдали в течение 1 года. Частота больших кровотечений составила в среднем 1,7 на 100-пациенто-лет, смерти от любых причин – 1,9 на 100 пациенто-лет, инсульта и системных эмболий – 1,0 на 100 пациенто-лет. Для сравнения, частота первичной конечной точки, включавшей в себя инсульт и системные эмболии, в рандомизированном исследовании ROCKET AF, подтвердившем эффективность ривароксабана в профилактике инсульта у пациентов с неклапанной ФП, составила 1,7 на 100 пациенто-лет [35]. Частота как кровотечений, так и инсульта была низкой во всех странах, принимавших участие в программе XANTUS, а доля пациентов, продолжавших прием ривароксабана в течение года, равнялась 77,4 % (от 66,4 % в странах Восточной Азии до 84,4 % в Западной Европе). Высокая приверженность к приему антикоа-

гулянтной терапии отражает удобство применения ривароксабана, в том числе отсутствие необходимости в титровании дозы и регулярном мониторировании МНО, низкий риск взаимодействия с другими лекарственными средствами, стабильность антикоагулянтного эффекта и возможность назначения один раз в день [36].

Все ПОАК частично выводятся почками – в большей степени дабигатран и в меньшей степени ривароксабан и апиксабан, поэтому при выборе препарата и его дозы следует учитывать функцию почек. Например, дозу ривароксабана у пациентов с клиренсом креатинина 15-49 мл/мин следует снизить с 20 до 15 мг один раз в день. Чтобы обеспечить безопасность антикоагулянтной терапии у больных с ФП, необходимо регулярно контролировать функцию почек с помощью клиренса креатинина, рассчитанного по формуле Кокрофта-Гоулта, так как именно этот показатель использовался в регистрационных клинических исследованиях. Оценивать функцию почек следует по крайней мере один раз в год или чаще у пациентов, относящихся к группе риска, например, при наличии исходного снижения функции почек. У пациентов с нарушенной и/или ухудшающейся функцией почек целесообразно рассмотреть применение ПОАК, которые в меньшей степени выводятся почками (ривароксабан или апиксабан). В практическом руководстве Европейской ассоциации аритмологов клиренс креатинина рекомендовано измерять каждые 6 мес у больных в возрасте  $\geq 75$  лет (особенно при лечении дабигатраном) и “хрупких” пациентов [37]. Чтобы оценить минимальный интервал определения клиренса креатинина у пациентов с исходно сниженной функцией почек клиренс креатинина следует разделить на 10. Например, у пациентов с его значением 40 мл/мин, клиренс креатинина следует измерять по крайней мере каждые 4 мес. Необходимо учитывать, что функция почек может быстро ухудшиться под влиянием различных интеркуррентных заболеваний, например, инфекций

или острой сердечной недостаточности. Соответственно, в таких случаях необходимо также измерить клиренс креатинина.

ФП примерно в трети случаев сочетается с хронической болезнью почек (ХБП) III-V стадии, т.е. снижением расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, что отражает общность факторов риска двух состояний, таких как пожилой возраст, артериальная гипертония, сахарный диабет и др. [38]. Более того, примерно у каждого четвертого пожилого пациента с неклапанной ФП в течение года можно ожидать прогрессирования ХБП. Например, в исследовании ORBIT-AF II у 6682 пациентов с ФП (медиана возраста 72 года), получавших ПОАК или варфарин, частота снижения клиренса креатинина более чем на 20 % и 30 % в течение 1 года после начала наблюдения, составила 23,1 % и 10,6 %, соответственно [39]. Сочетание неклапанной ФП с ХБП ассоциируется с дополнительным увеличением риска развития ишемического инсульта, кровотечений и других неблагоприятных исходов. В регистрационных исследованиях ПОАК более чем у половины пациентов имелись признаки нарушения функции почек. По данным метаанализа 4 рандомизированных клинических исследований ROCK-ET-AF, RE-LY, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48, в которых изучались ривароксабан, дабигатран, апиксабан и эдоксабан (последний не зарегистрирован в России), соответственно, при лечении ПОАК у пациентов с ФП и нарушенной функцией почек было отмечено достоверное снижение относительного риска развития инсульта и системных эмболий на 20 % ( $p < 0,01$ ), больших кровотечений на 21 % ( $p = 0,017$ ) и смерти от любых причин на 9 % ( $p = 0,031$ ) по сравнению с таковым при применении варфарина [40]. Более того, “чистая” польза ПОАК, которую оценивали с учетом риска не только инсульта/системных эмболий, но и кровотечений, возрастала по мере ухудшения функции почек и была выше всего у пациентов с клиренсом креатинина 30-50 мл/мин.

В исследовании ROCKET AF прогрессирование ХБП, критерием которого считали снижение клиренса креатинина более чем на 20 % по сравнению с исходным, выявили у 26,3 % больных [41]. Ухудшение функции почек ассоциировалось с увеличением риска смерти от сосудистых причин, комбинированной конечной точки, включавшей в себя инсульт, системные эмболии, сердечно-сосудистую смерть и инфаркт миокарда, и смерти от любых причин по сравнению с таковым у пациентов со стабильной функцией почек. Лечение ривароксабаном по сравнению с варфарином у больных с прогрессирующей ХБП привело к снижению риска инсульта и системных эмболий и не вызывало увеличения риска больших и клинически значимых небольших кровотечений.

Результаты ретроспективных исследований показали, что лечение ПОАК у пациентов с неклапанной ФП может сопровождаться улучшением почечных исходов по сравнению с варфарином, в том числе снижением частоты острого почечного повреждения (ОПП), связанного с развитием нефропатии в результате чрезмерной антикоагуляции и кровоизлияний в клубочки почек [42]. В ретроспективном исследовании частота ОПП, предположительно ассоциированного с варфарином, составила 33,0 % у больных с ХБП и 16,5 % у пациентов с нормальной функцией почек [43]. При лечении ПОАК можно ожидать снижения риска развития ОПП за счет более предсказуемого антикоагулянтного действия по сравнению с варфарином. С. Coleman и соавт. проанализировали почечные исходы в ретроспективном исследовании у 72000 пациентов с ФП, начавших лечение ривароксабаном или варфарином в течение по крайней мере 12 мес [44]. Терапия ривароксабаном ассоциировалась со снижением риска развития ОПП на 19 % и ХБП 5 стадии на 18 % по сравнению с варфарином. В другом ретроспективном исследовании почечные исходы оценивали у 9769 пациентов с неклапанной ФП, получавших различные ПОАК или варфарин [45]. Лечение ПОАК в те-

чение 2 лет ассоциировалось с достоверным снижением риска развития или прогрессирования ХБП, в частности, вероятности снижения СКФ по крайней мере на 30 % (отношение шансов 0,77; 95 % ДИ 0,66-0,89;  $p < 0,001$ ) и удвоения сывороточного креатинина (0,62; 0,40-0,95;  $p = 0,03$ ) по сравнению с таковой при лечении варфарином. Улучшение почечного прогноза было выявлено при применении ривароксабана и дабигатрана, но не аписабана. Такое преимущество ривароксабана может свидетельствовать в пользу его преимущественного применения у пациентов с ухудшающейся функцией почек.

#### Улучшение контроля симптомов

Для оценки симптомов (сердцебиение, одышка, утомляемость, дискомфорт в груди и др.) ФП используют шкалу, предложенную Европейской ассоциацией ритмологов (EHRA) и отражающую влияние проявлений аритмии на обычную повседневную активность пациентов (табл. 3) [46,47]. Необходимо учитывать, что все указанные симптомы неспецифичны и могут быть следствием сопутствующих заболеваний, а подтвердить их связь с ФП иногда удается только ретроспективно. В рекомендациях Европейского общества кардиологов предлагается также оценивать тяжесть нагрузки ФП, которая отражает ее тип, общую длительность сохранения нарушения ритма при мониторинговании ЭКГ, например, в течение 24 ч,

число эпизодов аритмии, их максимальную длительность и т.п. [11]. Следует отметить, что в рекомендациях отсутствуют четкие критерии интерпретации полученных данных. В некоторых исследованиях была выявлена ассоциация между параметрами нагрузки ФП и неблагоприятными клиническими исходами. А. Ganesan и соавт. при метаанализе 12 исследований примерно у 100000 больных с непароксизмальной неклапанной ФП выявили увеличение риска тромбоэмболий и смерти (относительный риск 1,384;  $p < 0,001$ , и 1,217,  $p < 0,001$ , соответственно) по сравнению с таковым у пациентов с пароксизмальной ФП [48]. Нагрузка ФП может оказать определенное влияние на эффективность контроля ритма у пациентов с ФП [49]. Тем не менее, по мнению экспертов, имеющиеся данные о связи нагрузки ФП с клиническими исходами недостаточны для того, чтобы придавать им решающее значение при выборе стратегии лечения.

Стратегия контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов с неклапанной ФП по эффективности в профилактике неблагоприятных исходов не уступала стратегии контроля синусового ритма и часто оказывается достаточной для уменьшения симптомов, особенно у больных пожилого возраста [11]. Результаты исследования RACE II показали, что более “жесткий” контроль ЧСС, предполагавший снижение ее  $< 80$  в минуту в покое и  $< 110$  в минуту при умеренной

Таблица 3. Шкала оценки выраженности симптомов ФП (EHRA)

Класс EHRA	Симптомы	Описание
1	Нет	ФП не сопровождается какими-либо симптомами
2a	Легкие	Симптомы ФП не влияют на обычную повседневную активность
2b	Умеренные	Симптомы ФП не влияют на обычную повседневную активность, но вызывают беспокойство у больного
3	Выраженные	Симптомы ФП нарушают обычную повседневную активность
4	Инвалидизирующие	Обычная повседневная активность невозможна

физической нагрузке, не приводит к снижению суммарного риска клинических исходов [50]. В связи с этим целевое значение ЧСС в покое при выборе стратегии контроля частоты сердечного ритма может составлять <110 в минуту, хотя цель терапии может быть пересмотрена при сохранении симптомов или ухудшении функции левого желудочка [11].

Для контроля ЧСС у пациентов с неклапанной ФП обычно применяют  $\beta$ -адреноблокаторы, а также дигоксин, дилтиазем и верапамил или комбинацию этих препаратов, в то время как антиаритмические средства, такие как амиодарон или соталол, лучше назначать для контроля синусового ритма. Лечение обычно начинают с  $\beta$ -адреноблокаторов, хотя при наличии хронической обструктивной болезни легких или бронхиальной астмы очевидны преимущества недигидропиридиновых антагонистов кальция. В то же время последние не следует назначать пациентам с фракцией выброса левого желудочка <40 %. При неэффективности комбинированной терапии препаратами, урежающими сердечный ритм, может быть выполнена абляция атриовентрикулярного узла в сочетании с имплантацией искусственного водителя ритма [51].

Как указано выше, стратегия контроля ритма, предполагающая восстановление и удержание синусового ритма, не улучшает клинические исходы у пациентов с ФП, поэтому первичная цель ее – уменьшение симптомов и улучшение качества жизни больных. Восстановление синусового ритма не означает отсутствие необходимости в приеме препаратов, урежающих ЧСС, антикоагуляции и коррекции сердечно-сосудистых факторов риска. Контроль синусового ритма может препятствовать прогрессированию ФП, т.е. ее переходу в более устойчивую форму, например, трансформации пароксизмальной ФП в персистирующую или постоянную или персистирующей ФП в постоянную форму. В американском когортном исследовании у 955 пациентов с недавно выявленной неклапанной ФП частота прогрессирования аритмии

в течение 12 мес на фоне контроля синусового ритма была достоверно ниже, чем на фоне контроля ЧСС (5,8 % и 27,6 %, соответственно;  $p < 0,001$ ). Прогрессирование ФП ассоциировалось также с пожилым возрастом, наличием персистирующей ФП и инсультом/ТИА в анамнезе [52]. Доводами в пользу выбора стратегии контроля синусового ритма могут быть следующие:

- более молодой возраст пациента;
- первый эпизод ФП или короткий анамнез;
- кардиомиопатия, вызванная тахикардией;
- отсутствие выраженной дилатации левого предсердия;
- отсутствие заболевания сердца или сопутствующих заболеваний;
- трудности контроля ЧСС;
- преходящая причина ФП, например, острое заболевание;
- желание пациента.

Методы контроля синусового ритма после его восстановления путем электрической или медикаментозной кардиоверсии у пациентов с пароксизмальной или персистирующей ФП включают в себя применение антиаритмических препаратов и катетерную абляцию. Последнюю считают эффективным и безопасным методом, хотя в исследовании SABANA катетерная абляция не привела к достоверному снижению риска комбинированной конечной точки, включавшей в себя смерть, инвалидизирующий инсульт, серьезное кровотечение и остановку сердца, по сравнению с медикаментозной терапией, но сопровождалась значительным улучшением качества жизни [53]. Катетерную абляцию обычно проводят при неэффективности или плохой переносимости по крайней мере одного антиаритмического препарата I или III класса, хотя она может рассматриваться и как метод первой линии у пациентов с пароксизмальной ФП или больных с персистирующей ФП, у которых отсутствуют основные факторы рецидива аритмии после вмешательства (такие как возраст, дилатация левого предсердия, длительность ФП, нарушение функции почек и др.) [11]. Кроме

того, катетерную абляцию рекомендуют выполнять для восстановления функции левого желудочка у пациентов с кардиомиопатией, индуцированной тахикардией, и для увеличения выживаемости и снижения частоты госпитализаций у пациентов с сердечной недостаточностью и сниженной функцией левого желудочка. По крайней мере у трети больных, перенесших катетерную абляцию, в различные сроки после вмешательства возникают рецидивы ФП. В настоящее время предложены различные шкалы для оценки риска рецидива аритмии после катетерной абляции, в том числе ALARMEc (тип аритмии, размер левого предсердия, почечная недостаточность, метаболический синдром и кардиомиопатия), BASE-AF2 (индекс массы тела >28 кг/м<sup>2</sup>, дилатация левого предсердия >40 мм, ранний рецидив ФП после абляции, длительность ФП >6 лет и непароксизмальная форма аритмии), APPLE (возраст  $\geq 65$  лет, персистирующая ФП, снижение скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, диаметр левого предсердия  $\geq 43$  мм и фракция выброса левого желудочка <50 %), SAAP-AF (коронарная болезнь сердца, диаметр левого предсердия, возраст, персистирующая или длительная ФП, неэффективность антиаритмических препаратов и женский пол), ATLAS (возраст старше 60 лет, непароксизмальная ФП, дилатация левого предсердия, женский пол и курение), однако ни одна из них не имела существенных преимуществ перед другими [54]. Модификация различных факторов риска, в том числе курения, употребления алкоголя, артериальной гипертензии, ожирения и т.д., может способствовать улучшению результатов катетерной абляции у пациентов с неклапанной ФП.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов выделены следующие принципы антиаритмической терапии у больных с неклапанной ФП:

- Цель антиаритмической терапии – уменьшение симптомов, связанных с ФП.
- Антиаритмическая терапия ха-

рактируется умеренной эффективностью в профилактике рецидивов ФП.

- Антиаритмическая терапия скорее уменьшает число рецидивов аритмии, а не полностью их предупреждает.
- Если один антиаритмический препарат оказывается неэффективным, то приемлемого клинического эффекта можно добиться с помощью другого препарата.
- Антиаритмическая терапия часто сопровождается аритмогенным эффектом и экстракардиальными побочными явлениями.
- Выбор антиаритмического препарата в первую очередь диктуется безопасностью, а не эффективностью.

Амиодарон остается самым эффективным антиаритмическим препаратом у больных с ФП, в том числе с сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса левого желудочка. В рекомендациях указано, что с учетом экстракардиальной токсичности амиодарона для длительного контроля синусового ритма у пациентов с ФП желательно по возможности применять другие антиаритмические препараты [11]. Тем не менее, как и в предыдущих версиях рекомендаций, другие антиаритмические средства, такие как пропафенон и соталол, рекомендовано использовать только при отсутствии признаков значительного структурного поражения сердца. Соталол может применяться у пациентов с ишемической болезнью сердца под тщательным контролем интервала QT, сывороточных уровней калия, клиренса креатинина и других факторов риска аритмогенного действия. К последним относятся пожилой возраст, женский пол, нарушение функции почек и/или печени, коронарную болезнь сердца, гипокалиемию, случаи внезапной смерти у родственников. Антиаритмическую терапию не следует назначать пациентам с постоянной формой ФП, которые получают урежающие ритм препараты, а также больным с выраженными нарушениями проводимости, если им не установлен водитель ритма.

Таблица 4. Шкала 2МАСЕ, предназначенная для оценки риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с неклапанной ФП

Акроним	Факторы риска	Балл
2М	Инфаркт миокарда/реваскуляризация коронарных артерий в анамнезе	1
	Метаболический синдром	2
А	Возраст $\geq 75$ лет	2
С	Застойная сердечная недостаточность (фракция выброса $< 40\%$ )	1
Е	Тромбоэмболии	1

### Лечение сердечно-сосудистых и других сопутствующих заболеваний

Сердечно-сосудистые заболевания и факторы риска, с одной стороны, способствуют развитию и рецидивированию ФП, а, с другой стороны, сами могут быть причиной неблагоприятных исходов, в том числе инсульта, инфаркта и смерти. А. Gómez-Outes и соавт. провели метаанализ 4 клинических исследований, в которых ПОАК сравнивали с варфарином в целом у 71683 больных с неклапанной ФП [55]. Во время периода наблюдения умерли 9 % из них, а скорректированная смертность составила 4,72 % в год. Доля сердечных причин в структуре общей смертности составила 46 %. Основными факторами риска смерти от любых причин были сердечная недостаточность, постоянная/персистирующая ФП, сахарный диабет, мужской пол, пожилой возраст и сниженный клиренс креатинина. Сходные данные были получены в одном из исследований, включенных в метаанализ, – ROCKET AF, в котором изучался ривароксабан [56]. Приведенные данные указывают на важность модификации сердечно-сосудистых факторов риска для улучшения прогноза у больных с неклапанной ФП.

Предложены шкалы, позволяющие стратифицировать больных с неклапанной ФП по риску основных сердечно-сосудистых событий, в том числе смертельного и несмертельного инфаркта миокарда, реваскуляризации коронарных артерий и смерти от сердечно-сосудистых причин. На-

пример, на основании проспективного когортного исследования у 1019 пациентов с ФП разработан индекс 2МАСЕ, который рассчитывается с учетом возраста и наличия метаболического синдрома, застойной сердечной недостаточности и инфаркта миокарда/реваскуляризации коронарных артерий и тромбоэмболий в анамнезе (табл. 4) [57]. Величина индекса 2МАСЕ варьируется от 0 до 7, а его значение  $\geq 3$  позволяло с высокой чувствительностью и специфичностью предсказать развитие неблагоприятных исходов у пациентов с неклапанной ФП (отношение рисков 3,92, 95 % ДИ 2,41-6,40,  $p < 0,001$ ).

Лечение сопутствующих заболеваний и модификация сердечно-сосудистых факторов риска рассматриваются как один из ключевых компонентов современной стратегии ведения пациентов с ФП [11]. В рандомизированном исследовании RACE 3 более “агрессивное” лечение сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний привело к достоверному увеличению частоты удержания синусового ритма по сравнению с обычной терапией (75 % и 63 %, соответственно,  $p = 0,042$ ) [58]. В некоторых исследованиях изучалось влияние модификации отдельных факторов риска на течение ФП. В рандомизированном исследовании у 184 пациентов с ФП, перенесших катетерную абляцию, более “агрессивная” антигипертензивная терапия не вызывала снижение риска развития рецидивов аритмии после вмешательства, но сопровождалась увеличением частоты эпизодов артериальной гипотонии [59]. В то же время оптимальный контроль гликемии в

течение 12 мес до катетерной абляции ассоциировался со снижением риска развития рецидивов аритмии [60]. В другом рандомизированном клиническом исследовании абстиненция вызывала снижение частоты эпизодов ФП у пациентов, регулярно употреблявших алкоголь [61]. С другой стороны, кофеин, вероятно, существенно не влияет на риск развития ФП, хотя употребление кофе может сопровождаться сердцебиением, не связанным с аритмией [62]. Регулярные умеренные физические нагрузки могут оказать благоприятное влияние на течение ФП, в то время как интенсивная физическая активность, наоборот, ассоциируется с увеличением риска ее развития [63]. Снижение массы тела у пациентов с ожирением и ФП вызывало уменьшение симптомов и частоты приступов аритмии [64]. В целом результаты модификации отдельных факторов риска в клинических исследованиях у пациентов с ФП оказались неоднозначными. Вероятно, это объясняется тем, что развитие ФП является следствием взаимодействия различных сердечно-сосудистых и других факторов риска и заболеваний.

ФП нередко наблюдается у пациентов с острым и хроническим коронарным синдромом, а примерно у 10-15 % больных с ФП проводятся чрескожные вмешательства на коронарных артериях (ЧКВ) [65]. Лекарственные средства, которые используются для лечения коронарной болезни сердца, в том числе ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, статины, могут препятствовать развитию ФП или оказывают благоприятное влияние на ее течение, в то время как  $\beta$ -адреноблокаторы или недигидропиридиновые антагонисты кальция широко применяются у больных с ФП для контроля ЧСС. Однако возможность и целесообразность комбинированной терапии пероральными антикоагулянтами и антитромбоцитарными препаратами у пациентов с коронарной болезнью сердца и ФП заслуживает отдельного обсуждения, учитывая

значительное увеличение риска кровотечения на фоне такого лечения. В рекомендациях Европейского общества кардиологов указано, что при выборе антитромботических препаратов и длительности антитромботической терапии у пациентов с неклапанной ФП, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) и/или ЧКВ, необходимо тщательно взвешивать риск ишемического инсульта/системных эмболий, коронарных ишемических осложнений и кровотечений, связанных с приемом антитромботических препаратов [11]. В целом терапия двумя антитромботическими препаратами, в том числе ПОАК и ингибитором P2Y<sub>12</sub> рецепторов (предпочтительно клопидогрелом) сопровождалась значительным снижением риска кровотечений по сравнению с тройной антитромботической терапией. Например, в исследовании PIONEER AF-PCI были включены 2124 больных с неклапанной ФП, которым было выполнено стентирование коронарной артерии (в половине случаев по поводу ОКС), терапия ривароксабаном в сниженной дозе 15 мг один раз в сутки (у пациентов с нарушенной функцией почек ее снижали до 10 мг/сут) в комбинации с ингибитором P2Y<sub>12</sub> рецепторов (преимущественно клопидогрелом) в течение 12 мес по эффективности в профилактике неблагоприятных исходов, в том числе инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза стента и смерти от сердечно-сосудистых причин, не уступала терапии антагонистом витамина К в комбинации с двумя антитромбоцитарными препаратами, но сопровождалась значительным снижением риска развития клинически значимых кровотечений на 41 % [66]. Тем не менее, эксперты Европейского общества кардиологов считают желательным короткий курс тройной антитромботической терапии пероральным антикоагулянтом, аспирином и клопидогрелом (например, в течение  $\leq 1$  недели) у части пациентов с ФП, перенесших ОКС или ЧКВ, у которых имеется высокий риск ишемических осложнений [11]. Длительность тройной терапии может быть увеличена до  $\leq 1$  мес, если

угроза тромбоза стента перевешивает риск кровотечений. К факторам риска тромботических осложнений относят сахарный диабет, ОКС в анамнезе, поражение нескольких коронарных артерий, атеросклероз периферических артерий, развитие коронарной болезни в возрасте до 45 лет или быстрое ее прогрессирование, ХБП 3 стадии [11].

Двойную терапию ПОАК и клопидогрелом после неосложненного стентирования коронарных артерий у пациентов с ОКС обычно продолжают в течение 1 года, а у пациентов со стабильной хронической ИБС, перенесших ЧКВ, – в течение 6 мес. Если в течение указанного срока не было зарегистрировано ишемических осложнений, то в дальнейшем целесообразно проводить монотерапию пероральным антикоагулянтом. Монотерапия рекомендуется также пациентам с неклапанной ФП и стабильной ИБС.

Доводами в пользу монотерапии пероральными антикоагулянтами являются, с одной стороны, их предполагаемая эффективность в профилактике сердечно-сосудистых событий, а, с другой стороны, более низкий риск кровотечений, который неизбежно увеличивается при присоединении дополнительных антитромботических препаратов. Р. Курó и соавт. провели метаанализ 28 рандомизированных клинических исследований, в которых ПОАК сравнивали с антагонистами витамина К, антитромбоцитарными препаратами и/или плацебо по различным показаниям в целом у 196761 больного [67]. Лечение ривароксабаном ассоциировалось со снижением относительного риска инфаркта миокарда на 21 % по сравнению с плацебо и на 31 % по сравнению с дабигатраном. Сходные данные ранее были получены другими авторами. Например, Y. Loke и соавт. при метаанализе 27 рандомизированных контролируемых клинических исследований выявили снижение риска коронарных осложнений при применении ривароксабана по сравнению с таковым при лечении дабигатраном [68]. При интерпретации полученных данных необходимо учитывать, что были по-

лучены не в прямых сравнительных исследованиях ПООК, а показания к их применению включали не только неклапанную ФП, но и другие состояния.

### Заключение

Современная стратегия лечения больных с неклапанной ФП, которая подробно рассматривается в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2020 г., предполагает антикоагуляцию с целью профилактики инсульта и системных эмболий, улучшение контроля симптомов ФП путем урежения ЧСС или восстановления и удержания синусового ритма и оптимальное лечение сердечно-сосудистых и других сопутствующих заболеваний, которые в структуре смертности пациентов с ФП занимают

даже более важное место, чем ишемический инсульт. Накапливаются данные, демонстрирующие дополнительные преимущества ПООК перед непрямими антикоагулянтами. Например, в метаанализах рандомизированных клинических исследованиях показано снижение риска развития инфаркта миокарда/острого коронарного синдрома при лечении ривароксабаном по сравнению с контролем. В ретроспективных исследованиях лечение ривароксабаном улучшало почечные исходы у пациентов с неклапанной ФП. Пациентам с ФП следует проводить структурированное обследование, включающее в себя оценку риска инсульта, выраженности симптомов, тяжести нагрузки ФП (тип аритмии, число и длительность эпизодов и т.п.) и предрасполагающего

состояния. Важное значение имеет использование различных шкал, в том числе CHA2DS2-VASc (риск инсульта), HAS-BLED (риск кровотечения), шкала EHRA (выраженность симптомов ФП) и 2MACE (риск сердечно-сосудистых исходов), которые помогают выбрать оптимальное лечение. Для более точной оценки риска инсульта и кровотечений у пациентов с ФП предложены новые шкалы на основе не только клинических показателей, но и лабораторных маркеров, однако их потенциальные преимущества перед существующими общепринятыми индексами нуждаются в подтверждении.

Конфликт интересов: Материал подготовлен при поддержке компании BAYER, номер одобрения PP-XAR-KZ-0347-1. ■

### Список литературы:

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics - 2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2019;139:e56-528.
2. Li KHC, White FA, Tipoe T, et al. The current state of mobile phone apps for monitoring heart rate, heart rate variability, and atrial fibrillation: narrative review. *JMIR Mhealth Uhealth* 2019;7:e11606.
3. Halcox JPJ, Wareham K, Cardew A, Gilmore M, et al. Assessment of remote heart rhythm sampling using the AliveCor heart monitor to screen for atrial fibrillation: the REHEARSE-AF Study. *Circulation* 2017;136:1784-94.
4. Freedman B, Camm J, Calkins H, et al, SCREEN Collaborators AF. Screening for atrial fibrillation: a report of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation* 2017;135:1851-67.
5. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, et al, BiomarcARE Consortium. Sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors, and mortality in community cohorts: results from the BiomarcARE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation* 2017;136: 1588-97.
6. Kotecha D, Lam CS, Van Veldhuisen DJ, et al. Heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation: vicious twins. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2217-28.
7. Blum S, Muff C, Aeschbacher S, et al. Prospective assessment of sex-related differences in symptom status and health perception among patients with atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005401.
8. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;158:338-46.
9. Kim MH, Johnston SS, Chu BC, Dalal MR, Schulman KL. Estimation of total incremental health care costs in patients with atrial fibrillation in the United States. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:313-20.
10. Meyre P, Blum S, Berger S, et al. Risk of hospital admissions in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2019;35:1332-43.
11. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) [published online ahead of print, 2020 Aug 29]. *Eur Heart J*. 2020;ehaa612. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
12. Potpara TS, Lip GYH, Blomstrom-Lundqvist C, et al. The 4S-AF scheme (Stroke Risk; Symptoms; Severity of Burden; Substrate): A novel approach to in-depth characterization (rather than Classification) of atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2020; doi: 10.1055/s-0040-1716408.
13. Lip GYH. The ABC pathway: an integrated approach to improve AF management. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:627-28.
14. Proietti M, Romiti GF, Olshansky B, et al. Improved outcomes by integrated care of anticoagulated patients with atrial fibrillation using the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) Pathway. *Am J Med* 2018;131:1359-1366.
15. Yoon M, Yang PS, Jang E, et al. Improved population-based clinical outcomes of patients with atrial fibrillation by compliance with the simple ABC (Atrial Fibrillation Better Care) pathway for integrated care management: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2019;19:1695-703.
16. Pastori D, Farcomeni A, Pignatelli P, et al. ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway and healthcare costs in atrial fibrillation: the ATHEROAF study. *Am J Med* 2019;132:856-61.
17. Pastori D, Pignatelli P, Menichelli D, et al. Integrated care management of patients with atrial fibrillation and risk of



- cardiovascular events: the ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway in the ATHERO-AF study cohort. *Mayo Clin Proc* 2019;94:1261-67.
18. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263-72.
  19. Wu VC, Wu M, Aboyans V, et al. Female sex as a risk factor for ischaemic stroke varies with age in patients with atrial fibrillation. *Heart* 2020;106:534-40.
  20. Nielsen PB, Skjoth F, Overvad TF, et al. Female sex is a risk modifier rather than a risk factor for stroke in atrial fibrillation: should we use a CHA2DS2-VA score rather than CHA2DS2-VASc? *Circulation* 2018;137:832-40.
  21. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Wallentin L. Application of biomarkers for risk stratification in patients with atrial fibrillation. *Clin Chem* 2017;63:152-64.
  22. Hijazi Z, Lindback J, Alexander JH, et al.; ARISTOTLE and STABILITY Investigators. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016; 37:1582-90.
  23. Shin SY, Han SJ, Kim JS, et al. Identification of markers associated with development of stroke in 'clinically low-risk' atrial fibrillation patients. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012697.
  24. Borre ED, Goode A, Raitz G, et al. Predicting thromboembolic and bleeding event risk in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review. *Thromb Haemost* 2018;118:2171-87.
  25. Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, et al. Incident risk factors and major bleeding in patients with atrial fibrillation treated with oral anticoagulants: a comparison of baseline, follow-up and Delta HAS-BLED scores with an approach focused on modifiable bleeding risk factors. *Thromb Haemost* 2018;118:768-77.
  26. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med* 1999;159:677-85.
  27. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of VascularEvents (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903-12.
  28. Sjalander S, Sjalander A, Svensson PJ, Friberg L. Atrial fibrillation patients do not benefit from acetylsalicylic acid. *Europace* 2014;16:631-8.
  29. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955-62.
  30. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT(2)R(2) score. *Chest* 2013;144:1555-63.
  31. Camm AJ, Amarenco P, Haas S, et al; XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016;37:1145-53.
  32. Martinez CAA, Lananç F, Radaideh G, et al; XANTUS Investigators. XANTUS-EL: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation in Eastern Europe, Middle East, Africa and Latin America. *Egypt Heart J* 2018;70:307-13.
  33. Li XS, Deitelzweig S, Keshishian A, et al. Effectiveness and safety of apixaban versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation patients in 'real-world' clinical practice. A propensity-matched analysis of 76,940 patients. *Thromb Haemost* 2017;117:1072-82.
  34. Kirchhof P, Radaideh G, Kim Y-H, et al. Global prospective safety analysis of rivaroxaban. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:141-53.
  35. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-91.
  36. Ingrassiotta Y, Crisafulli S, Pizzimenti V, Marciano I, Mancuso A, Ando G, Corrao S, Capranzano P, Trifiro G. Pharmacokinetics of new oral anticoagulants: implications for use in routine care. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2018;14:1057-69.
  37. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:1330-93.
  38. Моисеев С.В., Киякбаев Г.Г., Фомин В.В. Новые пероральные антикоагулянты в профилактике инсульта у больных с фибрилляцией предсердий и хронической болезнью почек. *Клин фармакол тер* 2015;3:5-11. [Moiseev S, Kiyakbaev GG, Fomin VV. Novel oral anticoagulants in prevention of stroke in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2015;3:5-11 (In Russ.)].
  39. Inohara T, Holmes DN, Pieper K, et al. Decline in renal function and oral anticoagulation dose reduction among patients with atrial fibrillation. *Heart* 2020;106(5):358-64.
  40. Gu ZC, Kong LC, Yang SF, et al. Net clinical benefit of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation and chronic kidney disease: a trade-off analysis from four phase III clinical trials. *Cardiovasc Diagn Ther* 2019;9:410-9.
  41. Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y, et al. On-treatment outcomes in patients with worsening renal function with rivaroxaban compared with warfarin: insights from ROCKET AF. *Circulation* 2016;134:37-47.

*Полный список литературы находится в редакции*

*Впервые опубликовано в журнале «Клиническая фармакология и терапия», 2020, 29 (4)*

# Краткая инструкция по медицинскому применению препарата КСАРЕЛТО®

## Международное непатентованное наименование:

ривароксабан.

## Лекарственная форма:

таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,5/ 10/ 15/ 20 мг ривароксабана микроинкапсулированного.

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиенопиридинами – клопидогрелем или тиклопидином (для таблеток 2,5 мг);
- профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой (для таблеток 2,5 мг);
- профилактика венозной тромбоемболии (ВТЭ) у взрослых пациентов после планового протезирования тазобедренного или коленного сустава (для таблеток 10 мг);
- лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА), а так же профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА у взрослых (для таблеток 10 мг);
- 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 (для таблеток 15/20 мг);
- лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА), а так же профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА у взрослых (для таблеток 15/20 мг).

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

повышенная чувствительность к ривароксабану или вспомогательным веществам препарата; активное клинически значимое кровотечение; нарушение или состояние, считающееся значимым фактором риска большого кровотечения (например, язва желудочно-кишечного тракта, злокачественные новообразования с высоким риском кровотечения, недавняя травма головного или спинного мозга, недавнее хирургическое вмешательство на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутримозговое кровоизлияние, варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные аномалии развития, сосудистые анев-

ризмы или патология крупных сосудов спинного или головного мозга); сопутствующая терапия любыми другими антикоагулянтами, такими как нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, далтепарин и т.д.), производные гепарина (фондапаринукс и т.д.), пероральные антикоагулянты (варфарин, дабигатрана этексилат, аписабан и т.п.), за исключением особых случаев перехода на другой антикоагулянт или когда НФГ вводится в дозах, необходимых для поддержания 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 Ларр-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы. Дополнительно для таблеток 2,5 мг: сопутствующая антитромбоцитарная терапия ОКС у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку; сопутствующая терапия ИБС/ЗПА ацетилсалициловой кислотой у пациентов, перенесших геморагический или лакунарный инсульт, а также любой инсульт в течение месяца; Дополнительно для таблеток 15/20 мг: - детский и подростковый период до 18 лет (безопасность и эффективность в данной возрастной группе не установлены).

## С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:

- При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения.
- При лечении больных с тяжелой почечной недостаточностью с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин.
- Применение Ксарелто® 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
- Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром).
- При назначении Ксарелто® пациентам, получающим лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), ацетилсалициловую кислоту (АСК) и ингибиторы агрегации тромбоцитов или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (СИОЗСН). Пациентам, имеющим риск развития язвенной болезни желудочно-кишечного тракта, следует рассмотреть вопрос о проведении соответствующего профилактического лечения.
- Пациенты, получающие лечение Ксарелто® в сочета-

нии с АСК или Ксарелто® и АСК плюс клопидогрел/тиклопидин, должны получать длительную терапию НПВС только в случаях, когда польза превышает имеющийся риск кровотечения.

- Ксарелто® не следует использовать для тромбопрофилактики у пациентов, недавно перенесших транскатетерную замену аортального клапана (TAVR).
- При проведении нейроаксиальной (спинальной/эпидуральной) анестезии или спинальной/эпидуральной пункции.
- Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства.

Дополнительно для таблеток 2,5/ 10 мг: Ксарелто®, так же, как и другие антитромботические препараты, не рекомендуется использовать при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения, а именно с такими состояниями как: врожденные или приобретенные нарушения, связанные с кровотечениями; неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия; другие заболевания желудочно-кишечного тракта без активного изъязвления, которые могут осложняться кровотечениями (например, воспалительные заболевания кишечника, эзофагит, гастрит, гастроэзофагеальный рефлюкс); сосудистая ретинопатия; бронхоэктазы или легочное кровотечение в анамнезе.

Пациентам, с тромбозом в анамнезе, у которых диагностирован антифосфолипидный синдром, не рекомендуется назначать пероральные антикоагулянты прямого действия, включая ривароксабан.

Дополнительно для таблеток 10 мг: Ксарелто® не рекомендуется применять в качестве альтернативы нефракционированного гепарина у пациентов с ТЭЛА и нестабильностью гемодинамики или у которых возможно проведение тромболитика или легочной эмболиэктомии.

Дополнительно для таблеток 2,5 мг: Необходимо соблюдать осторожность при назначении Ксарелто® у пациентов с ОКС и ИБС/ЗПА в возрасте 75 лет и старше, получающих Ксарелто® в сочетании с ацетилсалициловой кислотой или в сочетании с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем/тиклопидином; с низкой массой тела, получающих Ксарелто® в сочетании с ацетилсалициловой кислотой или в сочетании с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем/тиклопидином; ИБС с тяжелой симптоматической сердечной недостаточностью.

### ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

Учитывая фармакологический механизм действия Ксарелто®, применение его может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Признаки, симптомы и тяжесть (включая летальный исход) варьируют в зависимости от локализации и степени тяжести или массивности кровотечения и/или анемии. В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (например, носовое, десневое, желудочно-кишечное, из мочевого тракта включая патологическое вагинальное и усиленное менструальное кровотечение) и анемия часто отмечались при длительном лечении Ксарелто® в сравнении с лечением антагонистами витамина К (АВК).

Риск развития кровотечения может быть повышен у некоторых групп пациентов, например, с неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией и/или получающих сопутствующее лечение препаратами, влияющими на гемостаз. Менструальные кровотечения могут быть более длительными и интенсивными. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, голо-

вокружением, головной болью, необъяснимой припухлостью, одышкой или необъяснимым шоковым состоянием. В некоторых случаях, вследствие анемии наблюдались симптомы ишемии миокарда такие как боли в груди или стенокардия.

При применении Ксарелто® вследствие тяжелого кровотечения регистрировались и такие известные осложнения как компартмент-синдром и почечная недостаточность в результате гипоперфузии. Поэтому при оценке состояния любого пациента, получающего антикоагулянты, следует рассматривать возможность кровоизлияния.

Часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ):

- анемия (включая соответствующие лабораторные параметры);
- головокружение, головная боль;
- кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву);
- артериальная гипотензия, гематома;
- носовое кровотечение, кровохарканье;
- десневое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта и животе, диспепсия, тошнота, запор<sup>А</sup>, диарея, рвота<sup>А</sup>;
- зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимозы, кожные и подкожные кровоизлияния; боли в конечностях<sup>А</sup>;
- кровотечение из урогенитального тракта (в том числе гематурия и меноррагия<sup>В</sup>), почечная недостаточность (в том числе повышение уровня креатинина в крови, повышение уровня мочевины в крови)<sup>А</sup>;
- лихорадка<sup>А</sup>, 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<sup>А</sup>.

<sup>А</sup> наблюдались у взрослых пациентов при проведении профилактики ВТЭ после эндопротезирования коленного или тазобедренного суставов. <sup>В</sup> наблюдались как «очень частые» при лечении ТГВ, ТЭЛА и профилактике их рецидива у женщин в возрасте <55 лет.

### Регистрационный номер:

для таблеток 2,5 мг: РК-ЛС-5№020533.

Актуальная версия инструкции от 22.12.2020 г.;

для таблеток 10 мг: РК-ЛС-5№014326.

Актуальная версия инструкции от 13.02.2020 г.;

для таблеток 15/ 20 мг: РК-ЛС-5№019005,

РК-ЛС-5№019006.

Актуальная версия инструкции от 19.06.2020.

**Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкциях по применению

**Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:**

ТОО «Байер КАЗ», ул. Тимирязева, 42,

павильон 15, офис 301,

050057, Алматы, Республика Казахстан;

тел: +7 701 715 78 46 (круглосуточно),

тел: +7 727 258 80 40, вн. 106 (в рабочие часы),

факс: +7 727 2588 039, e-mail: pv.centralasia@bayer.com.

# Когда мерцает сердце... Что важнее частота или ритм?

На XIV Международном конгрессе–2021 «Человек и Лекарство – Казахстан» в рамках пленарного заседания «Кардиология: клинические рекомендации и стандарты» (08.09.2021 г.) выступил профессор Рижского университета им. Страдыня, член Американского колледжа кардиологии (FACC), член Американской Ассоциации (FANA), член Ассоциации сердечного ритма (FHRC) Оскарс Калейс (г. Рига, Латвия) с докладом о современных антиаритмических препаратах «Когда мерцает сердце... Что важнее частота или ритм?».

В начале своего сообщения спикер выразил слова благодарности за приглашение, представил краткую информацию о своей стране, столице Риге, об университете с демонстрацией красочного видеоряда.

Мерцательная аритмия (МА) – самое распространенное нарушение ритма. Регистрируется повсеместно и встречается практически во всех возрастных группах, отмечается тенденция к росту заболеваемости населения. По оценкам экспертов, распространенность МА у взрослых составляет от 2% до 4%, при этом количество больных с МА превышает 5 млн в США и 30 млн во всем мире

В норме в сердце человека есть проводящая система. Ее функция состоит в проведении импульсов из синусового узла, расположенного субэндокардиально в стенке правого предсердия, на мышцу сердца, благодаря чему оно сокращается. При МА функцию синусового узла берут на себя мелкие и множественные аритмические очаги в предсердии и сердце сокращается хаотично. Такая форма МА называется фибрилляцией предсердий (ФП).

Конгресс **Европейского общества кардиологов (ЕОК)** в 2020 г. (председатели: Gerhard Hindricks и Tatiana Potpara, [www.escardio.org](http://www.escardio.org), в разделе guidelines) представил обновленные клинические рекомендации и результаты новых клинических исследований по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. ФП идентифицирует-



ся как наджелудочковая аритмия (чаще тахикардия) с хаотической электрической активностью предсердий и, как следствие, неэффективной сократительной функцией предсердий. Клинический эпизод ФП определяется как задокументированный при помощи классической поверхностной ЭКГ, внутрисердечной ЭКГ или устройства для мониторинга ЭКГ, эпизод длится  $\geq 30$  секунд. Изменения ЭКГ при ФП: нерегулярный интервал R-R; отсутствие симметричных P-волн; нерегулярная хаотическая электрическая активация предсердий. Классификация ФП в рекомендациях 2020 г. различается по видам:

- Впервые диагностированная
- Пароксизмальная
- Персистирующая
- Долгительно персистирующая
- Постоянная (перманентная)

На основании собственного клинического опыта профессор подчеркнул, что ФП может протекать у пациентов бессимптомно, с

малым числом симптомов, с классическими симптомами, а иногда и с множеством различных симптомов. В этом случае следует руководствоваться балльной шкалой симптомов Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA).

Любой вид ФП нуждается в **безопасном и эффективном лечении**, основные цели которого – контроль ритма/контроль частоты. Тактика по активному восстановлению и удержанию нормального (синусового) ритма с помощью антиаритмических препаратов (ААП) называется **тактикой контроля ритма**. Она предпочтительна у тех пациентов с пароксизмальной, перманентной и персистирующей формами заболевания, кто ведет активный образ жизни и не имеет солидной сопутствующей патологии. При достаточно частых, затяжных эпизодах ФП постоянная плановая антиаритмическая терапия также обязательна. Нередко учащение пароксизмов – это естественное

течение заболевания. Но в ряде случаев эта форма ФП обусловлена неправильным лечением, когда пациент принимает лекарства в недостаточной дозе, либо не лечится вовсе. Именно врач-аритмолог призван подобрать ту схему лечения, которая поможет пациенту справиться с болезнью. При ее неуспешности может быть рекомендована консультация кардиохирурга-аритмолога на предмет рентгенохирургического лечения аритмии:

- имплантация электрокардиостимулятора при брадикардии МА;
- радиочастотная абляция устьев легочных вен и других аритмогенных зон;
- при пароксизмальной тахикардии фибрилляции и трепетания предсердий.

В случае перехода ФП в постоянную форму, активное восстановление ритма не показано в силу неэффективности. Под воздействием длительно существующей аритмии меняются структура и функция сердца и оно «приспосабливается» жить с аритмией. И устранить эту «привычку» уже невозможно. У таких пациентов применяется **тактика контроля пульса**, то есть с помощью лекарственных средств достигается частота сердечных сокращений, комфортная для пациента. Но активных попыток восстановления ритма уже не делается.

Стратегия контроля частоты используется в двух вариантах.

Когда у пациента с ФП неизвестной продолжительности и отсутствием медикаментозного лечения (в том числе антикоагулянтами) есть возможность восстановить синусовый ритм, но это требует лекарственной терапии, назначения антикоагулянтов и эхокардиографии (!) для регистрации состояния полостей и функций сердца, идентификации возможных тромботических структур. Вот на период проведения этих процедур мы используем стратегию контроля частоты, т.е. не выше 110 ударов в минуту в со-

стоянии покоя при наличии клинических симптомов аритмии.

У пациента в анамнезе неоднократные случаи восстановления и невозможность стабилизации ритма или есть противопоказания к восстановлению ритма (наличие тромботических структур в сердечных полостях) – это показание к тактике выбора контроля частоты.

В условиях ургентной помощи, когда у пациента наблюдается тахисистолическая ФП, прогрессирующая сердечная недостаточность, развитие кардиомиопатии вследствие тахикардии, контроль частоты – метод первого выбора.

Фармакологическая версия контроля частоты у пациентов с ФП может осуществляться  $\beta$ -адреноблокаторами (метопролол тартрат, эсмолол, ландилол и др.) парентерально и per os с учетом противопоказаний; блокаторами кальциевых каналов (верапамил и др.); сердечными гликозидами (дигоксин, дигитоксин) с коррекцией дозы у больных с хроническими заболеваниями почек; ААП III класса (амиодарон – только в случае невозможности другого пути лечения – **препарат резерва**). Амиодарон – хорошо переносится и эффективен при недлительном курсе. Но при длительной терапии почти у 30% (примерно) возникают различные нежелательные эффекты, которые заставляют ограничивать его назначение или вообще отменять. Самые частые из них – нарушение функции щитовидной железы. Второе по частоте – сердечное осложнение: брадикардии, блокады, удлинение QT с возможным аритмогенным эффектом. Возможны поражение печени, легких, ну, и самое частое ограничение – это кожные реакции, которые, хотя и ничем не угрожают, но могут вызывать беспокойство больных, нарушение качества жизни.

Контроль ритма имеет **приоритет** над контролем частоты как с точки зрения физиологии, так и снижения риска возникновения осложнений, ухудшения клиниче-

ского состояния и качества жизни. Это подтверждается выводами исследования EAST – AFNET 4, изложенные Paulus Kirchhof на конгрессе ЕОК, 2020 г.: контроль ритма с помощью ААП и/или абляции у пациентов с недавно диагностированной фибрилляцией предсердий привел к значительно более низкому риску серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов по сравнению со стратегией контроля частоты в течение более чем 5 лет наблюдения.

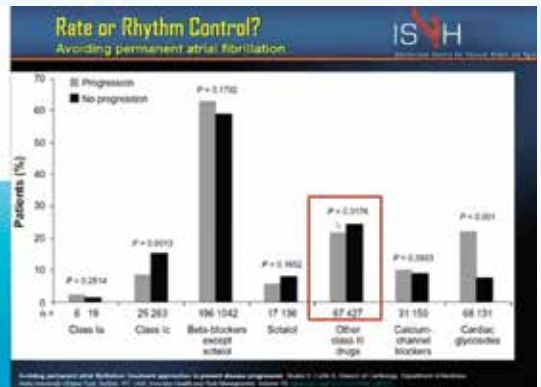
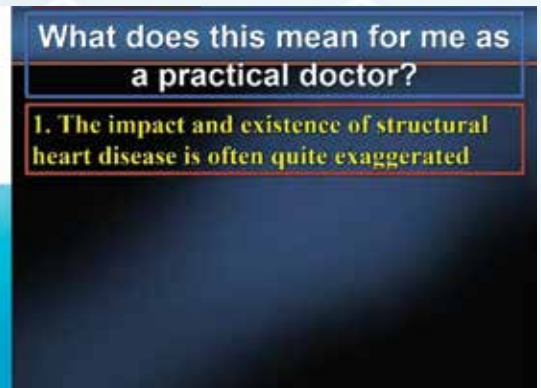
Восстановление синусового ритма, как правило, проводят в плановом порядке при персистирующей форме ФП. Однако, если аритмия является основным фактором острой сердечной недостаточности или гипотензии у больных ИБС, восстанавливать синусовый ритм следует немедленно. При кардиоверсии всегда существует риск тромбоэмболии, который существенно повышается при наличии ФП более 48 часов. В этом случае при отсутствии адекватной антикоагулянтной терапии в течение последних трех недель перед восстановлением синусового ритма, для исключения внутрипредсердного тромбоза, необходимо предварительное проведение ЧП ЭхоКГ. При плановой кардиоверсии требуется назначение антикоагулянтной терапии в течение четырех недель до и не менее четырех недель после кардиоверсии.

Фармакологическая версия для **восстановления** синусового ритма: амиодарон (о препарате см. выше); пропafenон (нельзя при ИБС и наличии структурных заболеваний сердца, трепетании предсердий, обязательный контроль ЭКГ до и в течение терапии 1-2 р/неделю) и др.

ААП с целью **сохранения** синусового ритма – это прежде всего **препараты IC класса** (пропafenон, этацин и др.). Имевший место негативный опыт применения ААП IC класса (80-90-е годы 20 в.) связан с выводами исследований Trial CAST и CAST-II об отрицательном влиянии ААП IC класса на прогноз больных с ИБС. Но это ка-

сается, главным образом, больных с острым инфарктом миокарда. Что касается хронических форм ИБС, то так однозначно судить нельзя, потому что таких работ было довольно мало, и касались они ограниченного числа препаратов без достаточного учета других противопоказаний. На сегодняшний день бытует такая тактика, что антиаритмики 1С класса не следует принимать больным с выраженными признаками сердечной недостаточности (низкая фракция выброса); при острых формах ИБС (острый инфаркт, прогрессирующая стенокардия); при очень выраженной гипертрофии левого желудочка с толщиной более 14 миллиметров (по данным эхокардиографии). Есть и другие ограничения: блокада ножек, выраженная брадикардия и др. А если ничего этого нет, то наличие умеренно выраженной патологии сердца не является прямым противопоказанием для применения ААП 1С класса.

Эффекты антиаритмических препаратов класса 1С по классификации Vaughan-Williams заключаются в выраженном отрицательном влиянии на скорость проведения импульсов по миокарду предсердий и желудочков, а также по специализированной внутрижелудочковой проводящей системе сердца. При этом длительность рефрактерных периодов изменяется мало. Эти эффекты обусловлены способностью препаратов связываться с натриевыми каналами мембраны кардиомиоцита, вызывая выраженную и стойкую блокаду быстрого натриевого тока. Этим же обусловлены их антиаритмические эффекты, среди которых первым был выявлен эффект подавления желудочковой эктопической активности. Степень его выраженности позволила именовать этот класс препаратов «убийцами экстрасистол». Большинство больных, которым проводится медикаментозная кардиоверсия ААП 1С класса, нуждаются в непрерывном медицинском наблюдении и мониторинговании ЭКГ во время введения препарата и после его завершения (обычно в



течение половины периода полувыведения). Это необходимо для обеспечения своевременного выявления проаритмического действия (например, желудочковые тахикардии), остановки синусового узла или атриовентрикулярной блокады. Все это делает понятным, почему важнейшее значение имеют такие показатели, как длительность комплекса QRS и частота желудочковой эктопической активности. Профессор рекомендовал обратить внимание на этацизин (OlainFarm) который по своим свойствам достаточно сходен с этозином (антиаритмик 1с класса), но обладает более длительным антиаритмическим эффектом за счет того, что он действует на часть натриевого

канала, расположенного как на внешней поверхности клеточной мембраны, так и на внутренней, что обуславливает формирование так называемых инактивационных ворот и дополнительных мест связывания этацизина. Особенностью этацизина является его эффективность при желудочковых и наджелудочковых аритмиях, рефрактерных к другим ААП. Так как препарат практически не вызывает брадикардии, он может быть использован при желудочковой экстрасистолии высоких градаций в случае тенденции к брадикардии, когда использование других ААП (кордарона, бета-адреноблокаторов) невозможно. Вот основные ограничения для применения ан-

тиаритмиков IС класса: острый коронарный синдром, сердечная недостаточность, внутрижелудочковая блокада, атриовентрикулярная блокада и резко выраженная брадикардия (синдром синусового узла). Исследование Рижского университета им. Страдыня при участии проф. Оскарса Калейса (октябрь 2018 г. – июнь 2019 г.), целью которого было сравнение эффективности ААП IС класса и III класса (этацизина и амиодарона соответственно, как наиболее часто используемых в испытании), для поддержания синусового ритма после ЭКВ у пациентов с высоким риском ФП показало, что нет статистически значимой разницы между эффективностью этих ААП для сохранения синусового ритма. Вывод: выбор ААП не связан с более высокой эффективностью и этацизин может быть использован как действенная альтернатива амиодарону. Врачу не следует забывать, что безопасность ААП в отдельных случаях бывает важнее их эффективности.

Большой интерес ученых и практикующих врачей привлекает возможность больного с ФП самостоятельно вне стационара (на работе, дома, в отпуске и т.п.) купировать эпизоды аритмии с помощью перорального антиаритмического препарата, так называемой «**таблетки в кармане**». Эту функцию выполняет **этацизин** в дозе 100 мг (2 табл.) – эффект в пределах 2-х часов. Профилактика приступов – 100 мг (150 мг) в сутки: 1 таб. (50 мг) 2-3 раза в день, в отдельных случаях ограничиваются только 50 мг/сутки. Этот подход может использоваться после оценки эффективности и безопасности приема *per os* этацизина в стационарных условиях у пациентов моложе 65 лет без структурной патологии сердца, недавно установленной ФП (в течение 7 дней), с нечастыми рецидивами (от 1 раза в месяц до 1 раза в год), сопровождающимися выраженными симптомами.

Лектор подчеркнул важную мысль, с которой не всегда со-

гласны отдельные клиницисты: купировать пароксизм мерцания предсердий у пациента со стенокардией этацизином, пропранололом можно, если нет прямых противопоказаний в виде выраженных изменений миокарда, сердечной недостаточности, острого коронарного синдрома и т.п.

Спикер обратил внимание слушателей на принцип ведения пожилых пациентов, у которых все аритмии потенциально злокачественны. Поэтому нужно учитывать и корректировать дозу с учетом состояния пациента, знать фармакокинетику, фармакодинамику препарата, состояние печени и почек пожилого пациента. Если мы предполагаем, что пациент проживет менее одного года, то лучше его лечить медикаментозно, не применяя дефибриллятор. Поскольку практически весь этот контингент имеет органическую патологию, то нужно учитывать основное заболевание при назначении ААП и начинать с половинной дозы относительно обычной. Многолетние исследования, проведенные в нашем институте, показали, что для лечения желудочковых тахикардий у пожилых пациентов (в т. ч. и при ИБС) оптимально назначение кордарона и **этацизина**.

Противопоказаниями и для фармакологической, и для электрической кардиоверсий (ЭК) являются наличие тромба в предсердии, интоксикация дигоксинном, многоочаговое мерцание предсердий и субоптимальная антикоагуляция.

За последнее десятилетие получила широкое распространение радиочастотная абляция (РЧА) – нехирургическая процедура с использованием катетера, применяемая для изолирования и, при возможности, деструкции патологических очагов (фокусов в устьях легочных вен в левом предсердии, реже в синоатриальной зоне и др.), вызывающих ФП. РЧА показана пациентам с выраженными клиническими симптомами, которые сохраняются несмотря на

оптимальную медикаментозную терапию, включающую средства для контроля ЧСС и ритма сердца (резистентность ФП по крайней мере к одному антиаритмическому препарату), а также пациентам с непереносимостью антиаритмических препаратов или недостаточным фармакологическим сохранением источника ритма. Абляция дополнительного проводящего пути является оптимальным методом лечения пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW-синдромом) и ФП. РЧА противопоказана пациентам, которые не могут получать антикоагуляционную терапию в течение месяца до процедуры и как минимум несколько месяцев после абляции. В настоящее время нет данных, позволяющих рекомендовать катетерную абляцию ФП у бессимптомных пациентов.

Хирургическое лечение ФП является инвазивным вмешательством с высоким риском и должно рекомендоваться только в случаях, если предстоит операция на сердце по другому поводу. Существует мнение о возможности проведения минимально инвазивной хирургической абляции у больных с ФП, сопровождающейся выраженными симптомами, при неэффективности катетерной РЧА.

Хирургическая абляция по сравнению с катетерной позволяет добиться полной изоляции очагов триггерной активности.

Да, жить с аритмией непросто, больному необходимо провести «работу над ошибками» в своем образе жизни, а именно: исключить вредные привычки, снизить вес, повысить двигательную активность, остерегаться простуд, вовремя выявлять и лечить сопутствующие заболевания. А своевременное обращение к врачу-аритмологу, правильно подобранное лечение и выполнение пациентом всех назначений доктора приведет к благоприятному прогнозу и качество жизни не пострадает. ■

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

# Этацизин®

*Ethacizine*

Антиаритмическое средство 1С класса  
Этацизин® 50 мг №50 таблетки,  
покрытые оболочкой



## Показания к применению

- ✓ мерцание и трепетание предсердий
- ✓ желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия
- ✓ желудочковая и наджелудочковая тахикардия

## Способ применения и дозы

- ✓ 50 мг 2-3 раза в сутки
- ✓ максимальная суточная доза – 300 мг (необходим контроль ЭКГ)
- ✓ максимальная разовая доза – 100 мг
- ✓ внутрь независимо от приема пищи

## Свойства препарата

- ✓ не изменяет частоту сердечных сокращений при кратковременном применении
- ✓ усиливается антиаритмический эффект в комбинации с  $\beta$ -адреноблокаторами
- ✓ оказывает отрицательное инотропное действие

## Фармакокинетика

- ☞ появляется в крови через 30-60 минут
- ☞ максимальная концентрация в плазме крови достигается **через 2,5 часа**
- ☞ после длительного применения кумуляция препарата не наблюдается

ETA160420KZ

СОЗДАНО OLAINFARM

ПРОИЗВЕДЕНО В ЛАТВИИ

[www.olainfarm.com](http://www.olainfarm.com)



**OlainFarm**



## Побочные действия

**Часто:** головокружение; нарушение равновесия; нарушение аккомодации (в начале лечения).

**Редко:** AV блокада; нарушения внутрижелудочковой проводимости; снижение сократительной способности миокарда; головная боль; тошнота; боль в эпигастрии.

**Очень редко:** аритмогенное действие с риском внезапной смерти.

Проявление побочных действий более вероятно при применении высоких доз препарата.

## Противопоказания

- ✓ повышенная чувствительность к этацизину или вспомогательным веществам
- ✓ структурные повреждения сердца (в том числе острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда и на протяжении 3 месяцев после острого инфаркта миокарда, выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка, выраженная дилатация полостей сердца)
- ✓ наличие постинфарктного кардиосклероза
- ✓ кардиогенный шок
- ✓ выраженная артериальная гипотензия
- ✓ тяжелая форма сердечной недостаточности III-IV стадии по классификации NYHA
- ✓ тяжелые нарушения функций печени и/или почек
- ✓ беременность, период кормления грудью
- ✓ детский и подростковый возраст до 18 лет
- ✓ одновременное применение других антиаритмических средств класса 1C
- ✓ одновременное применение антиаритмических средств класса 1A
- ✓ одновременное применение ингибиторов моноаминоксидазы (MAO)
- ✓ любые формы нарушения ритма сердца в сочетании с блокадами проведения по системе Гиса – волокнам Пуркинье, в т.ч. синоатриальная блокада II степени или другие случаи sinus arrest, атриовентрикулярная блокада II и III степени при отсутствии искусственного водителя ритма

## Лекарственные взаимодействия

Противопоказано одновременное применение с антиаритмическими средствами класса 1C (морацизин, энкаинид, флекаинид, доркаимид, пропафенон) и 1A класса (хинидин, прокаинамид, дизопирамид, аймалин).

Этацизин не следует назначать одновременно с ингибиторами MAO.

Комбинация  $\beta$ -адреноблокаторов с этацизином усиливает антиаритмический эффект, в особенности по отношению к аритмии, провоцируемой физической нагрузкой или стрессом. Такая комбинация позволяет использовать антиаритмический препарат в невысоких дозах, что снижает частоту его побочного действия. Эта комбинация показана для лечения и профилактики пароксизмальных тахикардий, включая желудочковые.

При сочетанном применении этацизина и дигоксина усиливается антиаритмическое действие препаратов и улучшается сократительная способность миокарда. При их совместном применении возможны тошнота, снижение аппетита, что связано с повышением концентрации дигоксина в сыворотке крови. В этих случаях требуется снизить дозу дигоксина.

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

Представительство АО «Олайнфарм»

050009, г. Алматы, пр. Абая 151/115, офис 807, тел./факс +7 727 333 46 52

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.**

САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ.

## Динамика уровней магнеземии, структурно–функциональные параметры сердца и особенности аритмического синдрома у больных инфарктом миокарда с недифференцированной дисплазией соединительной ткани на фоне медикаментозной коррекции препаратом магния



Е.П. Мирошниченко, А.В. Ушаков  
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». г. Симферополь

**Цель.** Оценить взаимосвязь уровней магния сыворотки крови со структурно–функциональными параметрами сердца и характером аритмического синдрома у больных инфарктом миокарда (ИМ) с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) на фоне медикаментозной коррекции препаратом магния.

**Материал и методы.** В исследование были включены 112 пациентов с ИМ с зубцом Q. I группу (n = 22) составили пациенты с ИМ и НДСТ, которым в дополнение к стандартной базовой терапии с 1–х сут. ИМ назначали препарат магния. II группа (n = 30) – пациенты с ИМ и НДСТ, получавшие только базовую терапию. III группа (n = 60) – больные ИМ без НДСТ, получавшие стандартную базовую терапию. Группа контроля (n = 32) – пациенты без сердечно–сосудистой патологии и без НДСТ. Проведены клиническое и фенотипическое обследования, эхокардиографическое исследование и суточное мониторирование электрокардиограммы, определение уровня магния сыворотки крови в динамике течения ИМ.

**Результаты.** У больных ИМ во всех исследуемых группах в 1 сут. ИМ наблюдалось снижение уровня магния в сыворотке крови. Причем такая тенденция сохранялась на протяжении 28 сут. во II и III группах. В I группе больных на фоне проводимой медикаментозной коррекции препаратом магния наблюдалось увеличение уровня магния к 28 сут. ИМ. У больных ИМ с наличием НДСТ выявлено более выраженное увеличение размеров полости левого желудочка, снижение его насосной функции в сочетании с тенденцией к менее выраженному увеличению индекса массы миокарда левого желудочка по сравнению с группой больных ИМ без НДСТ. Развитие ИМ у больных с НДСТ по сравнению с пациентами без НДСТ характеризуется большей частотой пароксизмальных наджелудочковых нарушений ритма и пароксизмальной желудочковой тахикардии. Дополнительное включение в лечение ИМ у больных с НДСТ препарата магния способствует снижению частоты наджелудочковых нарушений ритма.

**Заключение.** У пациентов с ИМ, протекающем на фоне НДСТ, изначально имеющаяся гипомagneземия ассоциируется с развитием дезадаптивного варианта постинфарктного ремоделирования сердца, характеризующегося преобладанием процессов дилатации полости левого желудочка со снижением его сократительной способности над процессами гипертрофии миокарда. Прием препарата магния у больных ИМ с НДСТ способствует уменьшению выраженности гипомagneземии и частоты наджелудочковых нарушений сердечного ритма.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, магний, ремоделирование сердца, нарушения сердечного ритма.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(6):20–25 <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-20-25>

**Dynamics of magnesemia levels, structural–functional heart parameters and arrhythmia syndrome features in patients with myocardial infarction and undifferentiated connective tissue dysplasia against the background of drug correction with magnesium**

Miroshnichenko E.P., Ushakov A.V.

V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Simferopol

**Aim.** To assess the relationship of serum magnesium levels with the structural-functional heart parameters and the arrhythmic syndrome features in patients with myocardial infarction (MI) and undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) against the background of drug correction with magnesium.

**Material and methods.** The study included 112 patients with Q-wave MI. Group I (n = 22) consisted of patients with MI and UCTD, who, in addition to the standard basic therapy, from 1st day of IM took the magnesium drug. Group II (n = 30) – patients with MI and UCTD who received only basic therapy. Group III (n = 60) – patients with MI without UCTD who received standard basic therapy. The control group (n = 32) – patients without cardiovascular pathology and without UCTD. For assessment we used clinical and phenotypic examinations, echocardiography and daily monitoring of the electrocardiogram, determination of serum magnesium level in the course of MI.

**Results.** We observed a decrease in serum magnesium level in patients with MI in all study groups on the 1st day of MI. Moreover, this tendency persisted for 28 days in the II and III groups. In the first group of patients against the background of the medical correction, an increase in the magnesium level was observed by the 28th day of MI. MI patients with UCTD revealed a more pronounced increase of left ventricular cavity dimensions, a decrease in its pumping ability. We also noted a tendency to a less pronounced increase in the left ventricular mass index compared with the group of patients with MI without UCTD. In addition, the development of MI in patients with UCTD compared with patients without UCTD is characterized by a higher frequency of paroxysmal supraventricular rhythm disturbances and paroxysmal ventricular tachycardia. Magnesium addition to MI treatment in patients with UCTD reduces the frequency of supraventricular arrhythmias.

**Conclusion.** In patients with MI, which occur on the background of UCTD, the initially existing hypomagnesaemia is associated with the development of a disadaptive version of the post-infarction cardiac remodeling. Magnesium use in patients with MI and UCTD helps to reduce the severity of hypomagnesaemia and the frequency of supraventricular cardiac rhythm disorders.

**Key words:** myocardial infarction, undifferentiated connective tissue dysplasia, magnesium, heart remodeling, cardiac arrhythmias. Conflicts of interest: nothing to declare.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(6):20–25 <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2018-6-20-25>

Miroshnichenko E P. ORCID: 0000-0002-1877-5838, Ushakov A.V. ORCID: 0000-0002-7020-4442.

#### Список сокращений

ИМ – инфаркт миокарда, ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, КСРЛЖ – конечно-систолический размер левого желудочка, КДРЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, ЛП – левое предсердие, ЛЖ – левый желудочек, НДСТ – недифференцированная дисплазия соединительной ткани, ОТС – относительная толщина стенок, ПЖ – правый желудочек, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, ФВ – фракция выброса, ЭхоКГ – эхокардиография, СМ ЭКГ – суточное мониторирование электрокардиограммы, ЖЭ – желудочковая экстрасистолия, ПЖТ – пароксизмальная желудочковая тахикардия, НЭ – наджелудочковая экстрасистолия, ПНТ – пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, ФП – фибрилляция предсердий.

#### Введение

Структурная неполноценность и снижение регенеративной способности соединительной ткани влияют на характер течения, частоту и тяжесть осложнений при инфаркте миокарда (ИМ), развившемся на фоне недифференциро-

ванной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) [1, 2].

Данные литературы свидетельствуют о развитии мезенхимальной дисплазии на фоне имеющегося хронического дефицита магния в биологических жидкостях, что обуславливает формирование полиорганных нарушений [3].

Следствием полиорганности диспластических нарушений являются нарушения метаболизма коллагена, проявляющиеся развитием малых аномалий сердца в виде пролапса митрального клапана, аномальных хорд левого желудочка, дилатации корня аорты и легочной артерии, формирования аневризм межпредсердной и межжелудочковой перегородки, коронарных артерий, синусов Вальсавы, приводящие к развитию септического эндокардита, нарушений сердечного ритма и проводимости, внезапной сердечной смерти [4, 5].

Немаловажную роль в развитии сердечно-сосудистой патологии, в частности ИМ, играет повышение жесткости сосудистой стенки, которая является фактором риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне имеющейся НДСТ [6, 7]. По мнению ряда исследователей, на повышение жесткости сосудистой

стенки при НДСТ оказывают влияние возраст, наличие артериальной гипертензии, сахарного диабета, эндотелиальной дисфункции, а также нарушения регуляции вегетативной нервной системы [8].

Магний дефицит при ИМ развивается в результате активации ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем. В то же время гипомagneмия усугубляет гиперальдостеронизм, приводя к задержке жидкости, снижению сократительной способности миокарда, усугублению вазоконстрикции [9].

В связи с вышеизложенным, для улучшения течения репаративно-восстановительных процессов в сердечной мышце после развития ИМ и оптимизации постинфарктного ремоделирования соединительнотканного матрикса сердца у больных с НДСТ представляется целесообразным использование препарата магния.

#### Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами клинической практики и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Крым-

ского федерального университета им. В.И. Вернадского. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В общей сложности обследованы 112 пациентов с ИМ с зубцом Q (Q-ИМ), среди них 26 (23 %) женщин и 86 (77 %) мужчин.

I группа (n = 22) больных ИМ с НДСТ – 21 (95 %) мужчина и 1 (5 %) женщина; средний возраст  $57,32 \pm 1,94$  года, получавших в дополнение к стандартной базовой терапии Магне В6 (магния лактат дигидрат 470 мг + пиридоксин гидрохлорид 5 мг, производство компании “Санофи-Авентис”, Франция) в дозе 2 таблетки 2 раза в сут. с первого дня развития ИМ в течение 6 мес.

II группа – 30 больных ИМ с НДСТ; средний возраст  $59,68 \pm 2,35$  года, получавших только стандартную терапию. Из них 6 (20 %) женщин и 24 (80 %) мужчины.

III группа – 60 пациентов; средний возраст  $63,0 \pm 1,82$  года с ИМ без наличия НДСТ, среди которых 19 (32 %) женщин и 41 (68 %) мужчина.

Среди обследованных больных до индексного события артериальная гипертензия имела место в I группе у 40 % больных, во II – у 53 %, в III – у 68 %; постинфарктный кардиосклероз в I группе имели 4 % больных, во II – 7 % больных, в III – 10 % больных; хроническая сердечная недостаточность до индексного события в I группе наблюдалась у 4 % больных, во II – у 7 %, в III – у 10 % больных; пароксизмальная фибрилляция предсердий в I группе имела место у 9 % больных, во II группе – у 17 %, в III – у 7 %. Ни по одному из приведенных факторов достоверные различия частоты распространения между группами отсутствовали. Группы также не различались между собой по основным антропометрическим, клиническим характеристикам, возрастно-половому составу.

Контрольная группа была представлена 32 практически здоровыми лицами без признаков сердечно-сосудистой патологии: 10 (31 %) женщин и 22 (69 %) мужчины; средний возраст  $52,7 \pm 1,2$  года.

От всех обследованных лиц получено письменное согласие на участие в исследовании.

В исследование не включали пациентов с гемодинамически значимыми пороками сердца, в т.ч. с пролапсом митрального клапана, сопровождающимся митральной регургитацией, некоронарогенными заболеваниями сердца, злокачественными новообразованиями, болезнями почек и печени с нарушением их функции, острыми и хроническими в стадии обострения инфекционными и воспалительными заболеваниями.

Наряду с оценкой клинико-anamnestических данных проводили стандартные лабораторные исследования, регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в динамике, эхо-кардиографическое исследование (ЭхоКГ).

Лечение ИМ проводилось согласно протоколу лечения больных ИМ с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST [10]. Группы обследованных пациентов не различались по частоте использования основных классов препаратов, входящих в стандарт лечения ИМ, а также других лекарственных средств. Тромболитическая терапия в I группе проведена у 23 % больных, во II группе – у 20 % случаев, в III группе – у 33 % больных. По частоте назначения тромболитической группы также достоверно не различались.

Оценка состояния соединительной ткани осуществлялась путем выявления стигм дисэмбриогенеза на основании фенотипической карты, в основу которой легла модифицированная А.И. Мартыновым и соавторами карта М. J. Glesby. Критерием наличия НДСТ служило присутствие  $\geq 6$  стигм [4].

Определение магния в сыворотке крови проводили спектрофотометрическим методом на фотоэлектроколориметре КФК-3 по стандартной методике, указанной в наборе для определения магния «Сімко» (Украина) в 1-е, 14-е и 28-е сут. от начала развития ИМ.

С помощью ЭхоКГ на аппарате EnVisor (компания Philips) опре-

деляли следующие параметры: диаметр правого желудочка (ПЖ), левого предсердия (ЛП), конечно-систолический размер левого желудочка (КСРЛЖ), конечно-диастолический размер ЛЖ (КДРЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ).

Относительную толщину стенок (ОТС) ЛЖ рассчитывали по формуле:

$$\text{ОТС} = (\text{ТЗСЛЖ} + \text{ТМЖП}) / \text{КДРЛЖ}.$$

Индекс массы миокарда (иММЛЖ) рассчитывали по формуле:  $\text{ММЛЖ}/S$ , где ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ, S – площадь поверхности тела.

При этом ММЛЖ рассчитывали по формуле Devereux RV, и индексировали к площади поверхности тела:

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \times ((\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{КДРЛЖ})^3 - \text{КДРЛЖ}^3) - 13,6.$$

Значения иММЛЖ  $>125 \text{ г/м}^2$  у мужчин и  $>110 \text{ г/м}^2$  у женщин рассматривались как признаки гипертрофии ЛЖ.

Для выявления нарушений ритма и проводимости, эпизодов ишемии назначали суточное мониторирование ЭКГ (СМ ЭКГ) по Холтеру (аппарат DiaCard v2.0 Solvaig) на 28 сут. от начала развития ИМ и через 6 мес.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., USA). Для оценки достоверности различий показателей между группами использовали непараметрический U-критерий Mann-Whitney. Достоверность изменений показателей в динамике оценивали с помощью непараметрического критерия согласованных пар Wilcoxon. В качестве непараметрического критерия, характеризующего наличие и силу связи между изучаемыми параметрами, применялся коэффициент ранговой корреляции К. Спирмена (r). Различия и корреляционные связи считали достоверными при  $p < 0,05$ . Различия в частоте распространения изучавшихся фак-

Таблица 1. Содержание магния в сыворотке крови больных ИМ на фоне проводимой медикаментозной терапии

Сроки ИМ	Уровень магния в сыворотке крови (ммоль/л) (M ± m)			
	I группа (n = 22)	II группа (n = 30)	III группа (n = 60)	Группа контроля (n = 32)
1-е сут.	0,776 ± 0,020	0,774 ± 0,016	0,770 ± 0,007*	0,811 ± 0,011
14-е сут.	0,797 ± 0,038	0,800 ± 0,021* <sup>§</sup> ¶	0,887 ± 0,020* <sup>§</sup> ¶	
28-е сут.	0,955 ± 0,073	0,733 ± 0,015* <sup>¶</sup> ¶	0,791 ± 0,019	

**Примечание:** \* – достоверность отличия от показателя контрольной группы (p < 0,05), † – достоверность отличия от показателей в 1-е сут. ИМ (p < 0,05), § – достоверность отличия от показателей на 28-е сут. ИМ (p < 0,05), ¶ – достоверность различия между показателями I группы в соответствующие сроки после развития ИМ (p < 0,05), – достоверность различия между показателями II и III группами в соответствующие сроки после развития ИМ (p < 0,05).

Таблица 2. Структурно-функциональные характеристики сердца у больных ИМ с и без НДСТ в динамике лечения

Показатель	I группа		II группа		III группа		Группа контроля (n = 32)
	M ± m	M ± m			M ± m		M ± m
	7 сут. ИМ (n = 22)	Через 6 мес. (n = 18)	7 сут. ИМ (n = 30)	Через 6 мес. (n = 22)	7 сут. ИМ (n = 60)	Через 6 мес. (n = 48)	
ЛП, см	4,25 ± 0,13*	4,20 ± 0,14*	4,27 ± 0,12*	4,32 ± 0,10*	4,27 ± 0,07*	4,30 ± 0,08*	3,77 ± 0,06
КДР ЛЖ, см	5,83 ± 0,18*	5,76 ± 0,18*	5,63 ± 0,13*	5,95 ± 0,09**	5,32 ± 0,09* <sup>†§</sup>	5,39 ± 0,09* <sup>†§</sup>	4,99 ± 0,04
КСР ЛЖ, см	4,82 ± 0,18*	4,72 ± 0,19*	4,51 ± 0,14*	4,94 ± 0,08**	4,05 ± 0,09* <sup>†§</sup>	4,20 ± 0,09* <sup>†§</sup>	3,45 ± 0,07
ТЗС ЛЖ, см	0,91 ± 0,02*	0,90 ± 0,02*	0,92 ± 0,02*	0,89 ± 0,03*	0,97 ± 0,02	0,99 ± 0,02* <sup>†§</sup>	0,97 ± 0,02
ТМЖП, см	0,95 ± 0,05	0,92 ± 0,03*	0,93 ± 0,04*	0,92 ± 0,02*	1,06 ± 0,03* <sup>†§</sup>	1,10 ± 0,03* <sup>†§</sup>	0,98 ± 0,02
ФВ ЛЖ, %	35,45 ± 1,38*	36,72 ± 1,31*	36,77 ± 1,47*	34,59 ± 1,30*	45,67 ± 0,93* <sup>†§</sup>	44,37 ± 0,75* <sup>†§</sup>	59,75 ± 1,01
ПЖ, см	2,39 ± 0,06*	2,35 ± 0,06*	2,18 ± 0,07†	2,30 ± 0,02*	2,22 ± 0,03†	2,23 ± 0,03	2,14 ± 0,04
иММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	136,11 ± 9,20*	138,87 ± 8,47*	121,89 ± 5,25*	122,57 ± 6,39	130,99 ± 8,01*	128,79 ± 8,89	106,75 ± 3,05
ОТС	0,33 ± 0,02*	0,32 ± 0,01*	0,34 ± 0,02*	0,30 ± 0,01**	0,38 ± 0,01* <sup>†§</sup>	0,38 ± 0,01* <sup>†§</sup>	0,39 ± 0,01

**Примечание:** \* – достоверность отличия от показателя контрольной группы (p < 0,05), † – достоверность отличия от показателей I группы (p < 0,05), § – достоверность различия между показателями II и III группами (p < 0,05), \* – достоверность отличия от показателей на 7-е сут. (p < 0,05).

торов между группами оценивали с помощью критерия χ<sup>2</sup> Пирсона.

## Результаты

Результаты изучения динамики уровня магния в крови у обследованных лиц представлены в таблице 1.

В первые сут. ИМ в группе больных с НДСТ и в группе без НДСТ содержание сывороточного магния было ниже, чем в контроле. Через 14 сут. наблюдалось достоверное увеличение сывороточного магния во II и III группах в сравнении с показателями первых сут., причем достоверность различий с I группой и контролем была достигнута только в группе ИМ без НДСТ (p < 0,05). К 28 сут. ИМ в I группе имело место достоверное увеличение содержа-

ния магния в сравнении с показателями на 14 сут. При этом, во II группе происходило достоверное снижение магния в сравнении с показателями на 14 сут., с контролем, так и с показателями I и III групп. При сравнительном анализе динамики уровня магния между II и III группами достоверные различия были выявлены только на 14 и 28 сут. ИМ (p < 0,05).

Можно предположить, что в исследуемых группах развитие ИМ привело к росту сывороточного содержания магния на 14 сут. заболевания за счет поступления в кровь тканевого магния, являющегося компенсаторным механизмом в ответ на развивающийся магниевый дефицит. Это согласуется с данными литературы о том, что внутри-

клеточный недостаток магния некоторое время не сопровождается снижением содержания магния в сыворотке крови за счет высвобождения его из депо костей и снижения выведения с мочой [11].

Принимая во внимание отрицательное воздействие дефицита магния на процессы фиброобразования и ремоделирования в ишемизированном миокарде, проведено сравнительное исследование ЭхоКГ показателей у больных ИМ, развившемся на фоне сопутствующей НДСТ и без таковой. Исследование проводили на 7 сут. после развития ИМ и через 6 мес. Показатели, характеризующие структурное и функциональное состояние сердца у обследованных больных, представлены в таблице 2.

Через 6 мес. после развития ИМ из включенных в исследование пациентов I группы 3 пациента отказались от повторного обследования, 1 пациент умер от повторного ИМ; во II группе – 6 пациентов отказались от повторного обследования, 2 умерли (1 – от повторного ИМ, 1 – от геморрагического инсульта); в III группе – 9 пациентов отказались от повторного обследования, 3 умерли (2 – в результате повторного ИМ, 1 – от ишемического инсульта).

Анализ результатов исследования структурно-функционального состояния миокарда через 6 мес. после ИМ выявил достоверное увеличение размеров ЛП, КДРЛЖ, КСРЛЖ, а также снижение ФВ ЛЖ во всех исследуемых группах в сравнении с контролем. При этом, в группах II и III в динамике происходило увеличение размеров ЛП, КСРЛЖ, КДРЛЖ. Однако достоверность различий ( $p < 0,05$ ) через 6 мес. после развития ИМ в сравнении с 7 сут. заболевания имела место только в группе больных с НДСТ, не получавших препарат магния: КДРЛЖ увеличился на 6 %, КСРЛЖ на 9 %. При оценке систолической функции ЛЖ во II группе отмечалось снижение ФВ ЛЖ по сравнению с 7 сут. на 6 %, в III группе на 3 %, но при этом достоверность различий во II группе не была достигнута. В группе больных с НДСТ, получавших пре-

парат магния, через 6 мес. после развития ИМ в сравнении с 7 сут., напротив, не наблюдалось увеличения полостей сердца и снижения ФВ ЛЖ в отличие от групп II и III. При межгрупповом сравнении на 7 сут. наблюдалось достоверное снижение ФВ ЛЖ в I группе по сравнению с группой III ( $p < 0,05$ ). При межгрупповом сравнении показателей через 6 мес. после развития ИМ достоверное увеличение КДРЛЖ, КСРЛЖ, а также уменьшение ТЗСЛЖ, ТМЖП, ОТС, ФВ ЛЖ наблюдалось в группе II по сравнению с группой III ( $p < 0,05$ ).

Анализируя соотношения структурно-функциональных параметров сердца, следует отметить, что в группе пациентов с ИМ и НДСТ, не получавших магний, в сравнении с I группой, через 6 мес. после ИМ имело место более выраженное увеличение размеров КДРЛЖ (на 3 %) и КСРЛЖ (на 5 %), снижение ФВ ЛЖ (на 6 %).

При изучении взаимосвязей уровня магния крови со структурными и функциональными параметрами сердца при развитии ИМ только во II группе выявлены достоверные корреляции уровня магния на 14 сут. с размерами ЛП ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,05$ ) и уровня магния на 1, 14 и 28 сут. ИМ с ФВ ЛЖ ( $r = 0,44$ ;  $r = 0,39$ ;  $r = 0,44$ , соответственно; все  $p < 0,05$ ).

При СМ ЭКГ на 28 сут. от начала развития ИМ различные

нарушения ритма были зарегистрированы у больных ИМ всех исследуемых групп независимо от наличия или отсутствия НДСТ (табл. 3).

Сравнительный анализ на 28 сут. ИМ показал, что у больных II группы по сравнению с группами I и III значительно чаще регистрировались парные наджелудочковые экстрасистолы (НЭ), пароксизмы наджелудочковой тахикардии (ПНТ). В группе больных ИМ с НДСТ, не получавших препарат магния, по сравнению с больными ИМ без НДСТ достоверно чаще регистрировались пароксизмы желудочковой тахикардии (ПЖТ) и фибрилляции предсердий (ФП). При этом достоверной разницы в частоте ПЖТ и ФП между группой больных ИМ с НДСТ, получавшими препарат магния, и группой II не выявлено. В I группе по сравнению с III группой достоверно чаще регистрировались парные НЭ, ПЖТ и ФП, в то же время в III группе достоверно чаще регистрировались желудочковые экстрасистолы (ЖЭ).

Анализ результатов СМ ЭКГ через 6 мес. после ИМ в сравнении с 28 сут. в I группе выявил достоверное уменьшение частоты НЭ на 24 %, ПЖТ на 48 %, ФП на 47 %. Следует отметить, что в группе пациентов с ИМ и НДСТ, не получавших препарат магния, в отличие от группы I через 6 мес. после ИМ по

Таблица 3. Показатели СМ ЭКГ у больных ИМ с и без НДСТ в процессе лечения

Показатели	I группа				II группа				III группа			
	28-е сут. (n = 22)		6 мес. (n = 18)		28-е сут. (n = 30)		6 мес. (n = 22)		28-е сут. (n = 60)		6 мес. (n = 48)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%	Абс	%
ЖЭ	12	55	9	50	19	63	13	59	45	75*	32	67*
Парная ЖЭ	10	45	7	39	15	50	12	55*	28	47	16	33†
НЭ	20	95	13	72*	27	90	20	91*	50	83	32*	67†
Парная НЭ	12	55	8	44	24	80*	17	77*	25	42†	20	42†
ПНТ	4	18	2	11	8	27*	5	23*	11	18†	6	13†
ПЖТ	5	23	2	12*	7	23	5	23*	8	13†	2	4*
ФП	7	32	3	17*	11	37	8	36*	12	20†	4	8*

**Примечание:** \* – достоверность отличия от показателей I группы ( $p < 0,05$ ), † – достоверность различия между показателями II и III группами ( $p < 0,05$ ), \* – достоверность отличия от показателей на 28-е сут. ( $p < 0,05$ ).

сравнению с 28 сут. заболевания значимой динамики не наблюдалось. В III группе через 6 мес. по сравнению с 28 сут. ИМ отмечалось снижение частоты НЭ, ПЖТ и ФП (все  $p < 0,05$ ).

При изучении корреляционных взаимосвязей между характеристиками аритмического синдрома и структурно-функциональными параметрами сердца во II группе была отмечена обратная корреляционная связь показателей ФВ ЛЖ с общим количеством ЖЭ ( $r = -0,36$ ;  $p = 0,04$ ), а в III группе прямые корреляционные связи размеров ЛП с общим количеством НЭ ( $r = 0,31$ ;  $p = 0,02$ ), парных НЭ ( $r = 0,27$ ;  $p = 0,04$ ), ФП ( $r = 0,27$ ;  $p = 0,04$ ).

### Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о том, что наличие НДСТ сопровождается гипомagneземией на всем протяжении острого периода ИМ, а степень транзиторной компенсаторной гипермагнеземии в подострую стадию заболевания у таких пациентов выражена в меньшей степени, чем у больных без НДСТ. При этом были выявлены различия в уровнях магния крови и характере их динамики у пациентов с НДСТ на фоне проводимой медикаментозной коррекции и без таковой. К окончанию подострого периода ИМ у пациентов, получавших дополнительно к базовой терапии препарат магния, наблюдалось увеличение содержания магния в сыворотке крови. В группах больных, не получавших препарат магния, как с, так и без НДСТ, к 28 сут. ИМ, напротив, имело место прогрессирование гипомagneземии. Что касается особенностей постинфарктного ремоделирования миокарда у больных с НДСТ, проявляющихся в виде преобладания процессов дилатации ЛЖ и снижения его сократительной способности над процессами компенсаторной гипертрофии миокарда, они вероятно обусловлены изначально существующими генетическими

особенностями соединительной ткани в виде ее пониженной жесткости, приводящей к избыточному растяжению соединительнотканного каркаса сердца, особенно в условиях повышенного эндомикардиального стресса.

Вышеуказанные особенности постинфарктного ремоделирования сердца у больных с НДСТ могут быть причинами его повышенной электрической нестабильности и, соответственно, развития нарушений ритма сердца. При этом, учитывая наличие корреляции уровней магния крови со структурными и функциональными параметрами сердца при ИМ у больных с НДСТ, можно сделать вывод о роли магниевого дефицита как отдельного фактора, определяющего развитие неблагоприятного варианта постинфарктного ремоделирования сердца и аритмического синдрома у пациентов с этой патологией.

Изучение эффективности препаратов магния при ИМ имеет достаточно долгую и противоречивую историю [12]. Ряд исследований, в т.ч. достаточно большое и известное LIMIT-2 (Second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial) [13], продемонстрировали снижение смертности при остром ИМ под влиянием магния. В то же время наиболее крупное исследование ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival), включавшее в общей сложности 58050 пациентов [14], не показало положительного влияния введения магния сульфата на выживаемость больных ИМ. Сопоставляя полученные в представленной работе данные с результатами вышеуказанных клинических исследований, следует сказать, что во-первых, в отличие от них, использовалось не однократное внутривенное введение сульфата магния в остром периоде ИМ, а длительное (в течение 6 мес.) получение пациентами перорального препарата магния; во-вторых, препарат назначали пациентам

определенной категории, с наличием НДСТ, при которой нарушение магниевого обмена является одним из ключевых факторов патогенеза органных изменений [3]. В настоящем исследовании, учитывая относительно небольшую выборку пациентов, не ставилась задача оценки влияния препарата магния на такие показатели, как смертность, частота повторных острых коронарных событий и другие подобные конечные точки. Тем не менее, полученные результаты свидетельствуют о целесообразности использования длительной терапии препаратом магния у больных ИМ в сочетании с НДСТ для уменьшения выраженности аритмического синдрома как в остром периоде ИМ, так и в постинфарктном.

### Заключение

В 1 сут. развития ИМ имеет место снижение сывороточного уровня магния у больных с и без НДСТ. При этом в группах больных без дополнительной медикаментозной коррекции препаратом магния низкие уровни магния крови сохраняются на протяжении всего острого и подострого периодов ИМ. Наличие фоновой НДСТ при развитии ИМ ассоциируется с ремоделированием сердца, характеризующимся преобладанием дилатационной реакции и снижением сократительной функции ЛЖ над гипертрофическим ответом. Имеющий место при НДСТ дефицит магния ассоциируется с более высокой частотой таких нарушений сердечного ритма, как парная НЭ, ПНТ, ПЖТ и ФП. На этом фоне, назначение препарата магния больным ИМ с НДСТ способствует предотвращению развития гипомagneземии, а также уменьшению частоты наджелудочковых нарушений сердечного ритма.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье. ■

## Список литературы:

1. Yevseyeva ME, Aleynik O.N. Diastolic dysfunction of the left ventricle after myocardial infarction and connective tissue dysplasia. Russian Journal of Cardiology. 2007;5:18-22. (In Russ.) Евсеева М.Е., Алейник О.Н. Диастолическая дисфункция левого желудочка при инфаркте миокарда и дисплазии соединительной ткани. Российский кардиологический журнал. 2007;5:18-22. doi:10.15829/1560-4071-2007-5-18-23.
2. Corol IV, Ivanova LA, Pakhomova AN, Mejinskaya EM. Course of acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes and syndrome of cardiac connective tissue dysplasia. Kubanskiy Nauchniy Meditsinskiy Vestnik. 2010;2:43-6. (In Russ.) Король И.В., Иванова Л.А., Пахомова А.Н., Межинская Е.М. Течение острого инфаркта миокарда у больных с сахарным диабетом 2-го типа и синдромом дисплазии соединительной ткани сердца. Кубанский научный медицинский вестник. 2010;2:43-6.
3. Gromova OA. Molecular mechanisms of magnesium influence on connective tissue dysplasia. Dysplasia Soedinitelnoy Tkani. 2008;1:25-34. (In Russ.) Громова О.А. Молекулярные механизмы воздействия магния на дисплазию соединительной ткани. Дисплазия соединительной ткани. 2008;1:25-34.
4. Zemtsovsky EV. Dysplastic phenotypes. Dysplastic heart. SPb.: Olga, 2007. p. 80. (In Russ.) Земцовский Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце. СПб.: Ольга, 2007 с. 80. ISBN:978-5-94158-106-1.
5. Trisvetova EL, Yudina O. P. Anatomical characteristics of the heart small anomalies. Dysplasia Soedinitelnoy Tkani. 2008;1:19-20. (In Russ.) Трисветова Е.Л., Юдина О.П. Анатомическая характеристика малых аномалий сердца. Дисплазия соединительной ткани. 2008;1:19-20.
6. Belovol AN, Kravivko SA, Kravchun PP. Hypomagnesemia as a predictor of decompensation of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes. Arterialnaya Gipertensiya. 2013;4:35-9. (In Russ.) Беловол А.Н., Крапивко С.А., Кравчун П.П. Гипомагниемия как предиктор декомпенсации хронической сердечной недостаточности у больных с сахарным диабетом 2-го типа. Артериальная гипертензия. 2013;4:35-9. doi:10.22141/2224-1485.4.30.2013.86485.
7. Kim LB, Putiatina AN. The dynamics of reparative fibrosis biochemical markers in complicated myocardial infarction. Kardiologiya. 2010;12:10-4. (In Russ.) Ким Л.Б., Пуяткина А.Н. Динамика биохимических маркеров репаративного фиброза при осложненном течении инфаркта миокарда. Кардиология. 2010;12:10-4.
8. Nedogoda SV, Chalyabi TA. Vascular stiffness and pulse wave velocity: novel cardiovascular complications risk factors and pharmacotherapy targets. Bolezni Serdtsa i Sosudov. 2006;4:22-4. (In Russ.) Недогода С.В., Чаляби Т.А. Сосудистая жесткость и скорость распространения пульсовой волны: новые факторы риска сердечно-сосудистых осложнений и мишеней для фармакотерапии. Болезни сердца и сосудов. 2006;4:22-4.
9. Cohn JN. Drug therapy: the management of chronic heart failure. N Engl J Med. 2006;335:490-8. doi:10.1056/NEJM19960815335077.
10. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2012;33:2569-619. doi:10.1093/eurhearti/ehs215.
11. Lichodziejewska B, Klos J, Rezler J, et al. Clinical symptoms of mitral valve prolapse of related to hypomagnesemia and attenuated by magnesium supplementation. Am J Cardiol. 1997;76:768-72. doi:10.1016/S0002-9149(96)00865-X.
12. Seelig MS, Elin RJ, Antman EM. Magnesium in acute myocardial infarction: still an open question. Can J Cardiol. 1998;14:745-9.
13. Woods KL, Fletcher S, Roffe C, Haider Y. Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). Lancet. 1992;339:1553-8. doi:10.1016/0140-6736(92)91828-V.
14. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet. 1995;345:669-85. doi:10.1016/s0140-6736(95)90865-x.

Впервые опубликовано в журнале «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», 2018;17(6)



# Поздние осложнения чрескожных коронарных вмешательств



Член-корр. РАН Д.В. Шумаков, к.м.н. Г.Г. Шехян,  
Д.И. Зыбин, к.м.н. А.А. Ялымов, Е.В. Степина, М.А. Попов  
ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место в мире в структуре причин смертности. В настоящее время стандартом интервенционного лечения пациентов с атеросклеротическим поражением коронарных артерий является чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Внедрение в клиническую практику стентов второго поколения с лекарственным покрытием (СЛП) позволило увеличить эффективность и безопасность ЧКВ за счет уменьшения выраженности воспалительных изменений, а также увеличения скорости заживления и эндотелизации артерии в месте имплантации стента. Однако техника и технология вмешательства сами по себе препятствуют полному восстановлению структуры и функции сосудов и сопряжены с риском отсроченного нарушения функции стента. У пациентов, перенесших ЧКВ с имплантацией СЛП, сохраняется риск поздних осложнений стентирования (тромбоза стента, рестеноза, неоатеросклероза и кровотечения), информация о которых представлена в настоящем обзоре. Важную роль в патогенезе острого коронарного синдрома после стентирования, а также в рецидивировании клинических симптомов после ЧКВ играет неоатеросклероз. Расширенная коронарная визуализация и длительная двойная анти-тромбоцитарная терапия, возможно, будут иметь фундаментальное значение для дальнейшего понимания и лечения этого процесса.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, стент с лекарственным покрытием, рестеноз коронарных артерий, тромбоз стента, кровотечение.

Для цитирования: Шумаков Д.В., Шехян Г.Г., Зыбин Д.И. и др. Поздние осложнения чрескожных коронарных вмешательств. РМЖ. 2020;10:25–28

## Late complications of percutaneous coronary interventions

D.V. Shumakov, G.G. Shekhyan, D.I. Zybin, A.A. Yalymov, E.V. Stepina, M.A. Popov  
Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirov, Moscow

According to the World Health Organization, cardiovascular diseases occupy first place in the world as the causes of fatal outcomes. At present, percutaneous coronary intervention (PCI) is the standard treatment regimen of patients with atherosclerotic lesions of the coronary arteries. The introduction of second-generation drug-eluting stents (DES) into clinical practice has increased the efficacy and safety of PCI by reducing the severity of inflammatory changes, as well as increasing the rate of regeneration and endothelialization of the artery at the stent implantation site. However, the technique and technology of intervention itself prevent the complete regeneration of vascular structure and function and are associated with the risk of late stent dysfunction. Patients who have undergone PCI with DES implantation remain at risk of late stenting complications (stent thrombosis, restenosis, neoatherosclerosis and bleeding), which are described in this review. Neoatherosclerosis plays an important role in the pathogenesis of acute coronary syndrome after stenting, as well as the recurrence of clinical symptoms after PCI. Advanced cardiac imaging and long-term dual antiplatelet therapy may be of fundamental importance for further understanding and treatment of this pathological process.

**Keywords:** coronary heart disease, percutaneous coronary intervention, drug-eluting stents, restenosis, stent thrombosis, bleeding.

For citation: Shumakov D.V., Shekhyan G.G., Zybin D.I. et al. Late complications of percutaneous coronary interventions. RMJ. 2020;10:25–28.

## Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место в мире в структуре причин смертности [1]. В Российской Федерации ишемическая бо-

лезнь сердца (ИБС) встречается у 13,5 % населения [2], при этом 44,9 % случаев смерти от всех причин у женщин и 55,4 % у мужчин приходится именно на пациентов с ИБС (14 % у лиц трудоспособного возраста) [3]. В настоящее время в

лечении ИБС одно из ведущих мест занимает чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с имплантацией стента, которое ежегодно выполняется не менее чем у 5 млн пациентов во всем мире [4]. Внедрение в повседневную клиническую

практику стентов с лекарственным покрытием (СЛП) второго поколения, которые в значительной степени заменили голометаллические стенты (ГМС), способствовало уменьшению выраженности воспалительных изменений, а также увеличению скорости заживления и эндотелизации артерии в месте имплантации стента [5]. Как следствие, при использовании СЛП наблюдалось снижение частоты осложнений, связанных со стентированием, что способствовало расширению показаний к ЧКВ. Однако проблема безопасности вмешательства остается актуальной. Настоящий обзор посвящен наиболее часто встречающимся поздним осложнениям стентирования: тромбоз стента (ТС), рестеноз, неоатеросклероз и кровотечение.

### Тромбоз стента

Под ТС подразумевается его тромботическая окклюзия [6]. ТС относится к большим осложнениям ЧКВ и ассоциирован с высоким риском заболеваемости и смертности. В отличие от рестеноза, на фоне которого могут возникать симптомы, характерные для стабильной стенокардии, ТС является острым процессом, который обычно манифестирует в виде острого коронарного синдрома (ОКС). Определение и классификация ТС представлены в таблице 1 [7].

По данным ранних публикаций [8, 9], ТС после ЧКВ отмечался в 16 % случаев, при этом показатель 30-дневной смертности составлял 15–30 %. По крайней мере отчасти, подобные результаты были обусловлены низкоэффективными схемами профилактики ТС (препараты ацетилсалициловой кислоты, дипиридамол, декстран). С совершенствованием методов стентирования и внедрением двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) в клиническую практику наблюдалось выраженное снижение частоты ТС до 0,7 % в течение 1 года и 0,2–0,6 % в течение последующего наблюдения [10–12]. Распространенность ТС при плановом ЧКВ составляет 0,3–0,5 % и увеличива-

Таблица 1. Определение и классификация ТС в соответствии с ARC (Academic Research Consortium)

Классификация	Критерии
<b>Определение</b>	
Определенный тромбоз стента	ОКС с ангиографически или патологоанатомически документированным ТС
Вероятный тромбоз стента	Необъяснимая смерть в течение 30 дней или инфаркт миокарда с поражением инфаркт-связанной артерии без ангиографического подтверждения
Возможный тромбоз стента	Любая необъяснимая смерть по прошествии 30 дней
<b>Классификация по времени</b>	
Ранний	В течение 30 дней после стентирования острый – в течение 24 ч подострый – от 24 ч до 30 дней
Поздний	Спустя 30 дней – 1 год после стентирования
Очень поздний	Спустя 1 год после стентирования

ется до 3,4 % при ОКС. Не получено статистически значимых различий в отношении частоты ТС при использовании ГМС и СЛП. Однако для ГМС по сравнению с СЛП характерно более раннее развитие тромбоза (первые 30 дней с момента вмешательства по сравнению с 3 мес. и более) [13].

В крупных рандомизированных исследованиях и регистрах были идентифицированы факторы, ассоциированные с ТС. Так, в исследовании CHAMPION-PHOENIX инфаркт миокарда с подъемом и без подъема сегмента ST на момент поступления, ангиографические характеристики тромботических поражений и длина стента являлись независимыми предикторами острого ТС [14]. В исследовании ACUTY была установлена ассоциация между сахарным диабетом (СД), почечной недостаточностью, количеством баллов по шкале Duke Jeopardy score, минимальным диаметром просвета стента, назначением тиенопиридинов в предоперационном периоде, исходным уровнем гемоглобина, тяжестью поражений коронарных артерий и ранним ТС [15]. В субанализе HORIZONS-AMI при использовании внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) были идентифицированы

следующие предикторы ТС: площадь поперечного сечения менее 5 мм, некорректное позиционирование стента, пролапс или протрузия атеросклеротической бляшки, краевая диссекция, резидуальный стеноз и бифуркационное стентирование [16]. В исследовании Triton-TIMI 38 инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST был ассоциирован с более высоким риском ТС, который снижался на 50 % при использовании некоторых антитромбоцитарных препаратов [17].

В настоящее время особое внимание уделяется позднему и очень позднему ТС. Если при развитии острого и подострого ТС основную роль, по-видимому, играют анатомические особенности коронарного русла, а также техники и технологии стентирования, то механизм отсроченных тромботических явлений представляется более сложным [18, 19]. В исследованиях идентифицированы следующие факторы риска позднего и очень позднего ТС: СД, ОКС во время исходной процедуры, почечная недостаточность, пожилой возраст, снижение фракции выброса левого желудочка, сердечно-сосудистые осложнения в течение 30 дней после исходной процедуры. Особенности ангиопластики (малый размер сосуда, бифуркационное стентирова-

ние, многососудистое поражение, наличие кальцификаций и окклюзий, использование длинных стентов), скорее всего, ассоциированы с поздним ТС как для ГМС, так и для СЛП. Риск ТС увеличивается при нарушениях, связанных с ДАТ: несоблюдение режима приема препаратов, субоптимальная дозировка, лекарственные взаимодействия, коморбидный фон, генетический полиморфизм. К позднему ТС также могут приводить неоатеросклероз (НА) в стенке и поздние реакции гиперчувствительности.

### Рестеноз

Применение коронарных стентов позволило улучшить прогноз при ЧКВ по сравнению с изолированной баллонной ангиопластикой, которая сопровождалась как механическими осложнениями (окклюзия, диссекция и т.д.), так и высокой частотой рестенозов (до 40–50 %). К концу 1990-х гг. до 70 % ЧКВ выполнялись с имплантацией ГМС [20]. Несмотря на совершенствование технологий вмешательства и медикаментозной терапии, риск рестеноза после имплантации ГМС оставался достаточно высоким и составлял около 20 %, и внедрение в клиническую практику СЛП позволило дополнительно снизить частоту рестенозов [21, 22].

Одним из наиболее важных предикторов рестенозов является СД (табл. 2). Так, у пациентов с СД, перенесших имплантацию ГМС, риск развития рестеноза увеличивается на 30–50 % [23]. При этом применение СЛП у больных с СД также не позволяет полностью предотвратить данное осложнение. Механизм формирования рестеноза при СД,

вероятно, является комплексным и включает в себя как системные (например, варибельность воспалительного ответа), так и анатомические (например, стентирование сосудов малого диаметра; протяженность и диффузный характер поражений) факторы [24]. Также на распространенность рестенозов независимо влияют диаметр сосуда и протяженность поражения [22]. Кроме того, при длине стента свыше 35 мм (по сравнению с длиной менее 20 мм) наблюдалось практически двукратное увеличение частоты рестеноза. Немаловажную роль играет минимальный диаметр просвета стента [25].

### Неоатеросклероз

НА называют процесс трансформации нормального слоя интимы в атерогенную неоинтиму внутри стента. Процесс опосредован накоплением липидных макрофагов и в некоторых случаях сопровождается кальцификацией в области стентирования [26]. В отличие от атеросклероза в нативных коронарных артериях, прогрессирующего в течение десятилетий, формирование неоинтимы после ЧКВ происходит в течение нескольких месяцев – нескольких лет [27].

НА в стенке проявляется инфильтрацией и апоптозом макрофагов и последующим образованием некротического ядра [28]. Точная причина высокой скорости процесса в настоящее время не установлена, однако предложено несколько механизмов, в т.ч. неполное эндотелиальное покрытие, приводящее к эндотелиальной дисфункции. На фоне данного процесса, преимущественно после

имплантации СЛП, нарушается формирование клеточных соединений, снижаются экспрессия антитромботических молекул и продукция оксида азота. Кроме того, при НА имеет место проникновение липопротеинов высокой плотности и протеогликанов в субэндотелиальное пространство [29].

В исследовании [29] изучалась распространенность НА у 142 пациентов с ГМС и 157 со СЛП. Было установлено, что частота возникновения НА была выше в группе СЛП, чем в группе ГМС (31 % и 16 % соответственно;  $p < 0,001$ ). Проявления НА манифестировали через 2160 дней (интерквартильный размах 1800–2880 дней) при использовании ГЛС и 420 дней (интерквартильный размах 361–683 дней) при использовании СЛП. Аналогичные результаты были продемонстрированы в другом исследовании, где формирование НА было документировано через 111 дней (медиана) в группе СЛП и через 295 дней в группе ГМС [30]. В работе [31] с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) было показано, что НА отмечался в 58 (43,3 %) из 134 случаев ТС [31]. Медиана времени до очень позднего ТС для всех пациентов составила 5,95 года (интерквартильный размах 2,99–8,65 года), для пациентов, перенесших имплантацию СЛП, – 4,52 года (интерквартильный размах 2,1–6,5 года), для пациентов, перенесших имплантацию ГМС, – 8,24 года (интерквартильный размах 5,0–11,49 года). У пациентов с разрывом атеросклеротической бляшки чаще наблюдалась инфильтрация макрофагами (50,2 % против 22,2 % у пациентов со стабиль-

Таблица 2. Предикторы рестеноза

Факторы риска	Анатомические факторы	Хирургические особенности
СД Хроническая почечная недостаточность Перенесенный инфаркт миокарда Предварительное ЧКВ Резистентность или реакции гиперчувствительности на фоне антитромбоцитарной терапии	Хроническая окклюзия Рестеноз в анамнезе Бифуркационное поражение Малый диаметр сосуда (<2,75 мм) Протяженное поражение >20 мм Выраженный кальциноз Поражение устья сосуда	Недостаточное раскрытие стента Избыточное расширение стента малого размера Повреждение стента Неравномерное расширение стента (с неоднородным отложением лекарственного средства)

ной атеросклеротической бляшкой;  $p < 0,0001$ ) и реже – кальцификация (4 % против 17,2 % соответственно;  $p < 0,0001$ ). Как и в предыдущих исследованиях, имплантация СЛП была сопряжена с увеличением риска НА (отношение рисков (ОР) 2,2; 95 % доверительный интервал (ДИ): 1,15–4,3,  $p = 0,02$ ).

Для выявления механизмов недостаточности стента можно использовать ВСУЗИ или ОКТ [32]. Однако разрешение ОКТ (10–20 мкм) по сравнению с разрешением ВСУЗИ (80–120 мкм) делает его предпочтительным методом интракоронарной визуализации для оценки неоинтимальной ткани в стентированном сегменте.

Многоцентровой анализ показал, что среди пациентов, которым были установлены СЛП первого и второго поколения, распространенность НА, определяемого с помощью ОКТ, составила 27,4 % (58/212) [33]. Первое поколение СЛП по сравнению со стентами второго поколения показало более высокую скорость развития НА (45,5 % против 10,8 %;  $p < 0,001$ ). Разницы между типами стентов установлено не было. Кроме того, пациенты с НА имели более высокий риск развития ОКС (19 % против 3,9%;  $p = 0,001$ ). Многофакторный анализ показал, что хроническая болезнь почек, уровень липопротеинов низкой плотности выше 70 мг/дл и длительность наблюдения с момента установки стента были независимыми предикторами развития НА.

В недавно опубликованной работе M. Kuroda et al. были представлены результаты долгосрочного наблюдения за 175 пациентами, у которых была выполнена коронарография с ОКТ-визуализацией за период с 2005 по 2013 г. [34]. Наличие НА было независимым предиктором сердечной смерти, реваскуляризации целевого сосуда (РЦС) и очень поздним ТС. В исследовании [35] НА был ассоциирован с более высокой потребностью в РЦС (55 % и 9 % у пациентов с и без НА соответственно;  $p < 0,001$ ), выраженной клинической симптоматикой (57 %

и 13 % у пациентов с и без НА соответственно;  $p < 0,001$ ). В европейском протоколе PRESTIGE Consortium из 134 пациентов с очень поздним ТС у 58 был выявлен НА по данным ОКТ. Во всех случаях НА сопровождался клиникой ОКС (77 % – инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST), при этом основной причиной тромбоза был разрыв бляшки внутри стента. Как показал проведенный в последующем многофакторный анализ, СЛП, в отличие от ГМС, являлся предиктором НА. Кроме того, предшествующий инфаркт миокарда сопровождался повышением риска разрыва бляшки у пациентов с НА (ОР 4,87, 95 % ДИ: 1,73–13,73,  $p = 0,003$ ).

Таким образом, не вызывает сомнений, что НА является распространенным осложнением ЧКВ с имплантацией СЛП. Широкое внедрение интракоронарной визуализации, особенно ОКТ, неизбежно будет способствовать повышению осведомленности и более глубокому пониманию данного процесса. Следует подчеркнуть, что НА не является доброкачественным процессом и может приводить к очень позднему ТС.

### Кровотечение

Кровотечения после ЧКВ являются значимой причиной общей и сердечно-сосудистой смертности [36]. После острой кровопотери повышается риск развития ТС, вероятно, за счет образования незрелых крупных тромбоцитов с большей реактивностью [37]. По данным регистра [38], частота больших кровотечений после ЧКВ составляет 1,7 %, при этом до 50 % случаев связаны с сосудистым доступом. В остальных случаях наиболее распространенной локализацией являются органы желудочно-кишечного тракта. Внедрение радиального доступа в клиническую практику способствовало значительному снижению распространенности больших кровотечений в послеоперационном периоде [39].

В настоящее время предложено несколько инструментов

оценки риска кровотечений, полученных в регистрах и клинических исследованиях ОКС и ЧКВ. Шкала CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse out comes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines) была разработана на когорте из 71 277 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST и прошла валидацию на 17 857 больных [40]. При оценке риска больших кровотечений во время пребывания в стационаре используются исходные характеристики (женский пол, анамнез СД, облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей, инсульта), клинические (частота сердечных сокращений, систолическое артериальное давление, признаки правожелудочковой сердечной недостаточности) и лабораторные (гематокрит, расчетное значение клиренса креатинина) параметры на момент поступления. Однако для данной модели характерна умеренная точность ( $c$ -статистика 0,68 и 0,73 для консервативного лечения и инвазивного лечения соответственно).

Шкала AUCITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) была разработана на когорте из 17 421 пациента с ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST, включенных в исследования AUCITY и HORIZONS-AMI [41]. По результатам анализа были выявлены независимые предикторы кровотечений (женский пол, пожилой возраст, увеличение сывороточной концентрации креатинина, концентрация лейкоцитов, анемия и инфаркт миокарда с подъемом или без подъема сегмента ST, применение низкомолекулярных гепаринов и ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa). Модель позволила прогнозировать риск больших кровотечений, не связанных с аортокоронарным шунтированием, в течение 30 дней и смертности в течение 1 года наблюдения. Следует отметить, что представленная шкала не была валидирована на независимой когорте больных. Кроме

того, для нее характерна умеренная точность (с-статистика 0,74). Изменение практики инвазивных вмешательств (например, внедрение радиального доступа), снижение дозировки низкомолекулярных гепаринов, снижение частоты использования ингибиторов GPIIb/IIIa и применение более эффективных ингибиторов рецепторов аденозиндифосфата тромбоцитов P2Y12 (ингибиторы P2Y12) потенциально могут модифицировать расчетную величину риска. Таким образом, вероятность ишемических событий и геморрагических осложнений следует оценивать индивидуально в каждом конкретном случае. Однако важно подчеркнуть, что одни и те же факторы могут быть ассоциированы с риском и тромбоза, и кровотечений.

Достижение баланса между тромботическими событиями и геморрагическими осложнениями у пациентов, получающих длительную ДАТ, вызывает определенные затруднения. Имплантация СЛП второго поколения и назначение ДАТ в течение 6 мес. представляется достаточным для предотвращения большинства случаев ТС. Внедрение шкал PRECISE-DAPT и DAPT может индивидуализировать решения относительно длительности ДАТ.

### Заключение

За последние 40 лет произошли значительные изменения в области интервенционной ангиологии у пациентов с ОКС, которые позволили повысить эффективность и безопасность ЧКВ. Внедрение в кли-

ническую практику СЛП первого поколения значительно снизило частоту рестеноза при увеличении риска позднего ТС. Использование СЛП второго поколения сопровождалось уменьшением частоты данного осложнения, однако техника и технология стентирования сами по себе препятствуют полному восстановлению структуры и функции сосудов с соответствующим риском отсроченного нарушения функции стента. В данной ситуации следует отметить роль НА как фактора риска ОКС и позднего рецидивирования симптомов у пациентов, перенесших ЧКВ. Расширенная коронарная визуализация и длительная ДАТ, возможно, будут иметь фундаментальное значение для дальнейшего понимания и лечения этого процесса. ■

### Список литературы:

1. Murray C.J.L., Lopez A.D. Measuring global health: motivation and evolution of the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2017;390(10100):1460–1464.
2. Шальнова С.А., Деев А.Д., Капустина А.В. и др. Ишемическая болезнь сердца у лиц 55 лет и старше. Распространенность и прогноз. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):21–28. [Shalnova S.A., Deev A.D., Kapustina A.V. et al. Coronary heart disease in persons older than 55 years. Prevalence and prognosis. *Cardiovascular Therapy and prevention*. 2014;13(4):21–28 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-21-28.
3. Демографический ежегодник России. 2015: Статистический сборник / Росстат. М.; 2015. [The demographic year book of Russia. 2015: Statistical handbook / Rosstat. M.; 2015 (in Russ.)].
4. Serruys P.W., Rutherford J.D. The birth, and evolution, of percutaneous coronary interventions: a conversation with Patrick Serruys. *Circulation*. 2016;134:97–100. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023681.
5. Mauri L., Silbaugh T.S., Wolf R.E. et al. Long-term clinical outcomes after drug-eluting and bare-metal stenting in Massachusetts. *Circulation*. 2008;118(18):1817–1827. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.781377.
6. Burzotta F., Parma A., Pristipino C. et al. Angiographic and clinical outcome of invasively managed patients with thrombosed coronary bare metal or drug-eluting stents: the OPTIMIST study. *Eur Heart J*. 2008;29(24):3011–3021. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn479.
7. Cutlip D.E., Windecker S., Mehran R. et al. Academic Research Consortium. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation*. 2007;115(17) 2344–2351. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685313.
8. Cutlip D.E., Baim D.S., Ho K.K. Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation*. 2001;103:1967–1971. DOI: 10.1161/01.cir.103.15.1967.
9. Iakovou I., Schmidt T., Bonizzoni E. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA*. 2005;293:2126–2130. DOI: 10.1001/jama.293.17.2126.
10. Kedhi E., Joesoef K.S., McFadden E. et al. Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet*. 2010;375:201–209. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)62127-9.

*Полный список литературы вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>*

## Применение тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертензии – возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии: основные результаты Российского наблюдательного исследования ТРИКОЛОР

Ю.А. Карпов<sup>1</sup>, В.М. Горбунов<sup>2</sup>, Н.А. Логунова<sup>3</sup> от имени группы исследователей исследования ТРИКОЛОР#

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва;

<sup>3</sup>Компания Сервье, медицинский отдел, Москва, Россия.

**В статье представлены основные результаты российской пострегистрационной многоцентровой наблюдательной открытой программы ТРИКОЛОР (Применение Тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертензии – возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии).**

**Цель.** Оценить антигипертензивную эффективность и переносимость терапии тройной фиксированной комбинации (ФК) амлодипина/индапамида/периндоприла, а также приверженность пациентов с артериальной гипертензией (АГ) этой терапии в условиях реальной клинической практики.

**Материал и методы.** В программу были отобраны 1247 амбулаторных пациентов в возрасте от 18 до 79 лет, обоих полов с эссенциальной АГ. Все пациенты, включенные в исследование, принимали ФК амлодипина/индапамида/ периндоприла. Оценка состояния пациента производилась в ходе четырех визитов наблюдения: визит 1 – визит включения, визит 2 – через 2 нед., визит 3 – через 4 нед., визит 4 – через 12 нед. наблюдения. На каждом из визитов оценивали достижение целевого уровня артериального давления (АД) <140/90 мм рт. ст. и уровня АД <130/80 мм рт. ст. На визите включения и завершающем 4-ом визите анализировали качество жизни по опроснику SF-36, а также приверженность терапии на основании заполнения валидированного опросника из 6 вопросов. **Результаты.** Через 12 нед. наблюдения отмечено статистически значимое снижение уровня систолического и диастолического АД – на 33,5 и 14,3 мм рт. ст., соответственно (р <0,001). Целевого уровня АД <140/90 мм рт. ст. в соответствии с рекомендациями РМОАГ/ВНОК по лечению АГ (2010 г.) через 12 нед. наблюдения достигло подавляющее большинство (93,4 %) пациентов. Через 12 нед. наблюдения доля пациентов с хорошей приверженностью лечению увеличилась с 18,8 % до 49,0 %, а доля пациентов с низкой приверженностью, наоборот, снизилась с 46,3 % до 5,1 %.

**Заключение.** Результаты наблюдательной программы ТРИКОЛОР демонстрируют высокую антигипертензивную эффективность, хорошую переносимость и приверженность при применении тройной ФК амлодипин/индапамид/периндоприл у пациентов с эссенциальной АГ в реальной клинической практике в России.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, тройная фиксированная комбинация, амлодипин/индапамид/периндоприла аргинин.

**Отношения и деятельность.** Данное исследование финансировалось компанией “Сервье”. Авторы Карпов Ю.А. и Горбунов В.М. сообщили о том, что являлись национальными координаторами в данном исследовании. Автор Логунова Н.А. сообщила, что является сотрудником компании “Сервье”.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность всем исследователям, принимавшим участие в исследовании ТРИКОЛОР.

Карпов Ю.А. – д.м.н., профессор, Руководитель отдела ангиологии, ORCID: 0000-0003-1480-0458, Горбунов В.М. – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории применения амбулаторных диагностических методов в профилактике хронических неинфекционных

заболеваний, ORCID: 0000-0001-5195-8997, Логунова Н.А.\* – медицинский менеджер, Департамент по операционной деятельности, ORCID: 0000-0001-5683-5902.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): natalya.logunova@servier.com

АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, АК – антагонисты кальция, ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов, ДАД – диастолическое артериальное давление, ДИ – доверительный интервал, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, РМОАГ – Российское медицинское общество по артериальной гипертензии, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, ФК – фиксированная комбинация, ЦУ – целевой уровень, ESC – European Society of Cardiology, ESH – European Society of Hypertension.

Для цитирования: Карпов Ю.А., Горбунов В.М., Логунова Н.А. от имени группы исследователей исследования ТРИКОЛОР. Применение тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертензии – возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии: основные результаты Российского наблюдательного исследования ТРИКОЛОР. Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):4130. doi:10.15829/1560-4071-2020-4130

## Triple fixed-dose combination in the treatment of hypertension: the results of the Russian observational study TRICOLOR

Karpov Yu.A.<sup>1</sup>, Gorbunov V.M.<sup>2</sup>, Logunova N.A.<sup>3</sup> on behalf of the TRICOLOR research team#

The article presents the main results of the Russian post-marketing multicenter open-label program TRICOLOR (Triple fixed-dose combination in the treatment of hypertension).

**Aim.** To evaluate the antihypertensive efficacy and tolerability of the triple amlodipine/indapamide/perindopril fixed-dose combination, as well as the adherence of hypertensive (HTN) patients to this therapy in actual clinical practice.

**Material and methods.** The program enrolled 1247 outpatients aged 18 to 79 of both sexes with essential HTN. All patients included in the study receive amlodipine/indapamide/perindopril fixed-dose combination. The patient's condition was assessed according to four visits: visit 1 – at inclusion, visit 2 – after 2 weeks, visit 3 – after 4 weeks, visit 4 – after 12 weeks of follow-up. At each visit, the achievement of the target blood pressure (BP) <140/90 mm Hg and <130/80 mm Hg. At enrollment and visit 4, quality of life was analyzed using the SF-36 questionnaire and adherence to therapy using a validated 6-question questionnaire.

**Results.** After 12 weeks, a significant decrease in systolic and diastolic BP was recorded – by 33,5 and 14,3 mm Hg, respectively (p <0,001). Target BP <140/90 mm Hg after 12-week follow-up was achieved by the overwhelming majority (93,4 %) of patients. After 12 weeks, the proportion of patients with good medical adherence increased from 18,8 % to 49,0 %, while the proportion of patients with low adherence, on the contrary, decreased from 46,3 % to 5,1 %.

**Conclusion.** The results of the TRICOLOR program demonstrate a high antihypertensive efficacy, good tolerance and medical adherence of triple amlodipine/indapamide/perindopril fixed-dose combination in patients with essential HTN in actual clinical practice in Russia.

**Key words:** hypertension, triple fixed-dose combination, amlodipine/indapamide/perindopril.

**Relationships and Activities.** This study was funded by Servier. Karpov Yu.A. and Gorbunov V.M. reported being the national coordinating investigators. Logunova N.A. reported being the Servier employee.

**Acknowledgements.** The authors are grateful to all researchers who took part in the TRICOLOR study.

<sup>1</sup>National Medical Research Center of Cardiology, Moscow;

<sup>2</sup>National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow;

<sup>3</sup>Servier Laboratories, Moscow, Russia.

Karpov Yu. A. ORCID: 0000-0003-1480-0458, Gorbunov V.M. ORCID: 0000-0001-5195-8997, Logunova N.A.\* ORCID: 0000-0001-5683-5902.

\*Corresponding author: Logunova N., natalya.logunova@servier.com

Received: 25.09.2020 Revision Received: 08.09.2020 Accepted: 15.10.2020

For citation: Karpov Yu.A., Gorbunov V.M., Logunova N.A. on behalf of the TRICOLOR research team. Triple fixed-dose combination in the treatment of hypertension: the results of the Russian observational study TRICOLOR. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(10):4130. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4130

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных независимых факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений и занимает лидирующие позиции по вкладу в смертность и инвалидизацию населения России, опережая другие факторы риска [1]. Распространенность АГ в России составляет ~44 %, и ожидается, что эта цифра будет продолжать расти [2, 3]. Большинству пациентов для достижения контроля артериального давления (АД) требуется комбинированная терапия. Одна из стратегий повышения эффектив-

ности терапии – назначение фиксированных комбинаций (ФК) антигипертензивных препаратов [4-6].

Тактика с использованием комбинации  $\geq 2$  и часто  $\geq 3$  препаратов с различными механизмами действия для достижения целевого уровня (ЦУ) АД нашла свое отражение в Европейских и Российских рекомендациях по лечению АГ [9-14].

В результате появилась новая стратегия в виде создания различных ФК, содержащих блокатор ренин-ангиотензиновой системы (ингибитор ангиотензинпревраща-

ющего фермента (иАПФ), антагонист рецепторов ангиотензина либо алискирен), антагонист кальция (АК) (обычно амлодипин) и диуретик (гидрохлоротиазид или индапамид).

Были опубликованы клинические исследования, демонстрирующие, что тройные ФК в составе одной таблетки эффективно снижают АД, не контролируемое на фоне двойной терапии как ФК, так и свободными комбинациями [13].

Антигипертензивная эффективность, положительное влияние на метаболические показатели и хо-

рошая переносимость тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина продемонстрирована в ряде зарубежных (PETRA, PAINT, PIANIST, TRIUMF) [15-18] и российских (ДОКАЗАТЕЛЬСТВО, ТРИО) [19-23] наблюдательных исследований.

У пациентов, получающих комбинированную антигипертензивную терапию, приверженность лечению является одним из ключевых факторов, влияющих на достижение контроля АД. Было показано, что ФК нескольких антигипертензивных препаратов значимо улучшает приверженность лечению, что, в свою очередь, должно транслироваться в еще большую эффективность [20].

Вместе с тем различные аспекты применения тройных ФК изучены недостаточно. В частности, нуждаются в комплексном изучении с использованием амбулаторных методов измерения АД преимущества тройных ФК перед традиционным подходом к лечению. Представляет интерес также влияние тройных ФК на качество жизни больных АГ.

Целью настоящего исследования являлась оценка в условиях реальной клинической практики антигипертензивной эффективности и переносимости терапии тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла, а также приверженность пациентов с АГ этой терапии.

### Материал и методы

Исследование ТРИКОЛОР (Применение Тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертензии – возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии) является многоцентровым наблюдательным исследованием (номер clinicaltrials.gov – NCT03722524). Исследование одобрено Межвузовским комитетом по этике (Протокол № 08-18 от 20.09.18). Данное исследование проводилось на базе 304 клинических центров в 89 городах России. В программе приняли участие терапевты и кардиологи амбулаторного звена.

Первичной конечной точкой исследования являлась оценка в условиях реальной клинической практики эффективности в отношении АД тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла у пациентов с АГ.

Вторичными конечными точками исследования были: оценка в условиях реальной клинической практики переносимости и приверженности терапии тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла у пациентов с АГ.

Диагностика эссенциальной АГ и определение ее степени проводились в соответствии с классификацией Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 2010 г. [11]. Дислипидемия определялась по результатам лабораторных анализов при уровне общего холестерина >4,9 ммоль/л и/или уровне холестерина липопротеидов низкой плотности >3,0 ммоль/л [6]. Пациент включался в программу при условии, что врач принимал решение о коррекции терапии, направленной на улучшение контроля АД, назначив до включения в исследование тройную ФК амлодипина/индапамида/периндоприла. Назначение тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла во время программы осуществлялось по решению врача, согласно инструкции по медицинскому применению данной ФК. Обязательным условием включения пациентов в исследование было наличие подписанного информированного согласия пациента на участие в исследовании. Пациент в ходе исследования мог дополнительно получать другие антигипертензивные препараты.

Критериями невключения пациентов были:

- симптоматические формы АГ;
- клиническое АД  $\geq 180/110$  мм рт. ст. на фоне лечения;
- инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия или нарушение мозгового кровообращения давностью <1 года;
- сердечная недостаточность III-IV функциональных классов;

- сахарный диабет (СД) 1 типа или декомпенсация СД 2 типа;
- заболевания с выраженными нарушениями функции внутренних органов (например, печеночная недостаточность, почечная недостаточность и др.);
- наличие противопоказаний или отмеченной ранее непереносимости дигидропиридиновых АК (в т.ч. амлодипина), и/или индапамида, и/или иАПФ (в т.ч. периндоприла), и/или их ФК;
- невозможность понять суть программы и следовать рекомендациям врача.

Общая продолжительность наблюдения пациентов в исследовании составила 12 нед., в течение которых осуществлялось 3 визита после визита включения – через 2 нед., через 4 и 12 нед.

Все пациенты, включенные в исследование, принимали ФК амлодипина/индапамида/периндоприла. В ходе исследования сбор данных о дозе препарата не проводился. Решение о назначении той или иной дозы препарата принималось врачом на момент включения, доза препарата могла быть изменена в ходе исследования. Оценка состояния пациента производилась в ходе четырех визитов наблюдения: визит 1 – визит включения, визит 2 – через 2 нед., визит 3 – через 4 нед., визит 4 – через 12 нед. наблюдения. На визите включения оценивалось соответствие пациента критериям включения/невключения, проводился сбор анамнеза, измерение массы тела и роста с расчетом индекса массы тела, измерение АД и частоты сердечных сокращений. На визите включения и завершающем 4-ом визите анализировали качество жизни по опроснику SF-36 [7].

Также на визите включения и завершающем 4-ом визите оценивали приверженность терапии на основании заполнения валидированного опросника [8], состоящего из 6 вопросов. В случае ответа “нет” на все предложенные вопросы приверженность оценивалась



как хорошая, ответа “да” на 1-2 вопроса – как умеренная, ответа “да” на  $\geq 3$  вопросов – как не приверженность или плохая приверженность терапии. Кроме этого, на каждом визите проводили оценку нежелательных явлений/реакций.

В соответствии с рекомендациями Российского медицинского общества по АГ (РМОАГ)/ВНОК по лечению АГ (2010, 4-я версия) [11], протоколом исследования было запланировано достижение клинического АД  $< 140/90$  мм рт. ст. у всех больных, включенных в программу. В связи с изменением ЦУ АД в рекомендациях European Society of Cardiology (ESC)/European Society of Hypertension (ESH) 2018 [14], дополнительно был представлен расчет по достижению ЦУ АД  $< 130/80$  мм рт. ст.

Статистический анализ данных проводился с помощью методов описательной статистики. Для описания количественных переменных использовались следующие статистические характеристики: количество наблюдений (N), среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), 95 % доверительный интервал (ДИ) для среднего (95 % ДИ), медиана (Me), межквартильный размах (IQR), минимальное (Min) и максимальное значение в выборке (Max). Описание бинарных качественных признаков было представлено в виде долей в процентах и абсолютного числа наблюдений, а также 95 % ДИ для доли (расчет по методу Уилсона).

Исходные характеристики были проанализированы в выборке пациентов, начавших лечение. Динамика систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) (и ДИ) оценивалась в выборке пациентов, начавших лечение. Для анализа данных в случае их нормального распределения использовался t-критерий Стьюдента для парных измерений, в противном случае – непараметрический критерий Вилкоксона. Был рассчитан процент больных, у которых нормализовалось АД, а также процент больных, ответивших на лечение (и 95 % ДИ). Доля таких пациентов рассчитыва-

Таблица 1. Основные исходные характеристики исследуемой популяции

Характеристики	
<b>Демографические характеристики</b>	
Возраст, лет, среднее (SD)	59,41 (10,58)
Женщины, n (%)	732 (59,3)
Масса тела, кг, среднее (SD)	83,68 (14,73)
Окружность талии, см, среднее (SD)	93,85 (13,65)
<b>Клинические характеристики</b>	
Степень артериальной гипертензии, n (%)	
I степень	95 (7,62)
II степень	1117 (89,57)
III степень	2 (0,16)
Длительность АГ, лет, среднее (SD)	10,70 (7,40)
Курение, n (%)	
Не курят в настоящее время	776 (62,23)
Курят в настоящее время	280 (22,45)
Курили в прошлом	177 (14,19)
Отягощенный семейный анамнез, n (%)	391 (31,36)
Ожирение, n (%)	652 (52,29)
Дислипидемия, n (%)	795 (63,75)
Сахарный диабет, n (%)	129 (10,34)
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	237 (19,01)
САД, мм рт.ст., среднее (SD)	160,3 (12,8)
ДАД, мм рт.ст., среднее (SD)	92,3 (8,6)
ЧСС, уд./мин, среднее (SD)	74,48 (9,06)

**Сокращения:** АГ – артериальная гипертензия, ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 2. Сопутствующая патология и биохимические показатели

Характеристики	n (%)
Гипертрофия ЛЖ	991 (79,47)
По данным ЭКГ	934 (74,90)
По данным ЭхоКГ	719 (57,66)
Изменение сосудов сетчатки по гипертоническому типу	742 (59,5)
ИБС	320 (25,66)
ИМ в анамнезе	88 (7,06)
ХСН I-II ФК	421 (33,76)
Инсульт/ТИА в анамнезе	59 (4,73)
Протеинурия (микроальбуминурия)	70 (5,61)
<b>Биохимические показатели</b>	
<b>Среднее (SD)</b>	
Гемоглобин, г/л	139,21 (13,75)
Общий холестерин, ммоль/л	5,58 (1,13)
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,31 (1,40)
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,36 (0,65)
Триглицериды, ммоль/л	1,82 (0,90)
Глюкоза крови, ммоль/л	5,48 (1,05)
Мочевая кислота, мкмоль/л	309,56 (97,77)
Креатинин, мкмоль/л	86,39 (15,24)
Калий, мкмоль/л	4,25 (0,54)

Сокращения: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ЛЖ – левый желудочек, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ФК – функциональный класс, ХС-ЛВП – холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ – электрокардиография, ЭхоКГ – эхокардиография.

лась на выборке пациентов, выполнивших протокол.

В ходе статистического анализа исследования был проведен корреляционный анализ с целью оценки взаимосвязи между степенью снижения АД к завершающему визиту и исходным уровнем АД на исходном визите. Перед выполнением корреляционного анализа была проведена оценка нормальности распределений изучаемых параметров с помощью графика QQ-plot. Поскольку отклонения от нормальности распределения были невелики, для оценки корреляции был использован коэффициент корреляции Пирсона.

### Результаты

В программу были отобраны 1247 амбулаторных пациентов в возрасте от 18 до 79 лет, обоих полов с эссенциальной АГ. 99 (7,9 %) пациентов, включенных в исследование, соответствовали критериям исключения и были исключены из анализа. Таким образом, в статистический анализ было включено 1148 пациентов (92,1 % от числа пациентов, начавших лечение). Исследование завершили 1139 человек (91,3 % от начавших лечение), досрочно завершили участие в исследовании 9 человек (0,8 % от начавших лечение). Наиболее частыми причинами досрочного

завершения исследования были нежелательные явления – 3 пациента (0,3 %) и решение пациента (отказ от дальнейшего участия в программе) – 3 пациента, что также составило 0,3 % от общего числа участников, начавших лечение.

Средний возраст пациентов – участников исследования, составил  $59,2 \pm 10,5$  лет. В анализируемой популяции в целом преобладали женщины, с АГ давностью  $10,5 \pm 7,2$  лет, преимущественно II степень АГ (90 % участников), более половины включенных в исследование пациентов имели дополнительные факторы сердечно-сосудистого риска и признаки поражения органов-мишеней (табл. 1, 2).

Исходно среднее САД составило  $158,7 \pm 11,2$  мм рт. ст., ДАД –  $91,3 \pm 7,8$  мм рт. ст. Большинство участников исследования (1003 пациента, 90,0 %) имели II степень АГ. Средняя длительность АГ у участников составила  $10,5 \pm 7,2$  лет. Среднее значение частоты сердечных сокращений (рассчитывалось как среднее арифметическое между вторым и третьим измерением на визите) составило  $74,0 \pm 8,5$  уд./мин.

Динамика клинического АД за период исследования. За период исследования в изученной когорте отмечалось значимое снижение уровня клинического САД (рис. 1). При этом на каждом последую-

щем визите по сравнению с предыдущим отмечались значимые ( $p < 0,001$ ) различия в уровне САД: в ходе исследования (к визитам 2, 3, 4) САД значимо снижалось по сравнению с визитом включения: на 19,1 мм рт. ст. через 2 нед. наблюдения, на 27,8 мм рт. ст. через 4 нед. наблюдения и на 33,5 мм рт. ст. – через 12 нед. наблюдения. Отмечалось также значимое снижение уровня САД между различными визитами наблюдения: между визитами 2 и 3 – на 8,7 мм рт. ст., между визитами 2 и 4 – на 14,3 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ) (рис. 1).

За период исследования аналогичная динамика отмечалась и в отношении уровня клинического ДАД (рис. 1).

В ходе исследования (к визитам 2, 3, 4) ДАД значимо снижалось по сравнению с визитом включения ( $p < 0,001$ ): на 8,3 мм рт. ст. через 2 нед. наблюдения, на 12,1 мм рт. ст. через 4 нед. наблюдения и на 14,3 мм рт. ст. через 12 нед. наблюдения. Отмечалось также значимое снижение уровня ДАД между различными визитами наблюдения: между визитами 2 и 3 – на 3,7 мм рт. ст., между визитами 2 и 4 – на 6,1 мм рт. ст. (рис. 1).

Достижение ЦУ АД в ходе исследования. ЦУ АД  $< 140/90$  мм рт. ст. в соответствии с рекомендациями РМОАГ/ВНОК [11] на визите 2

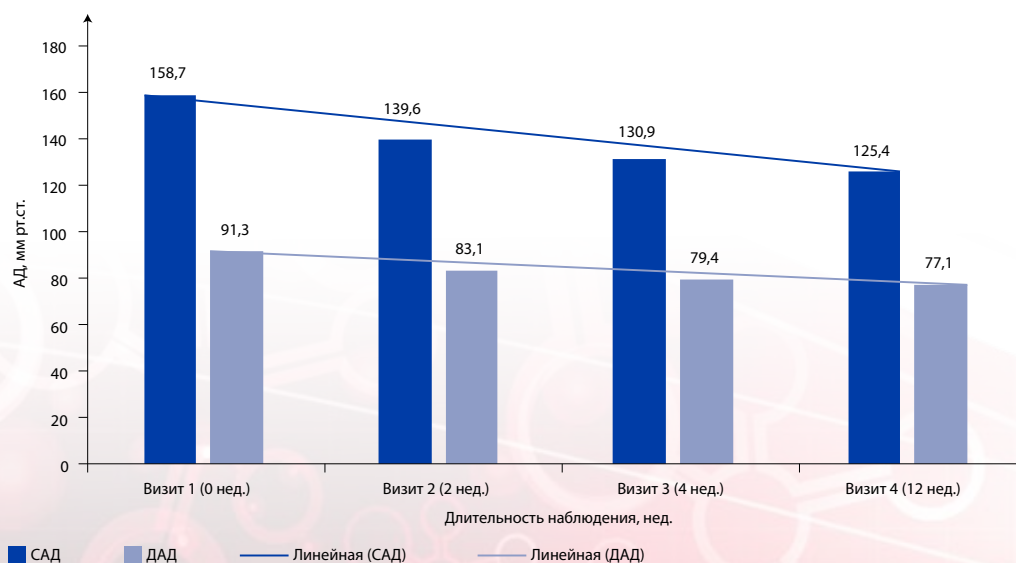
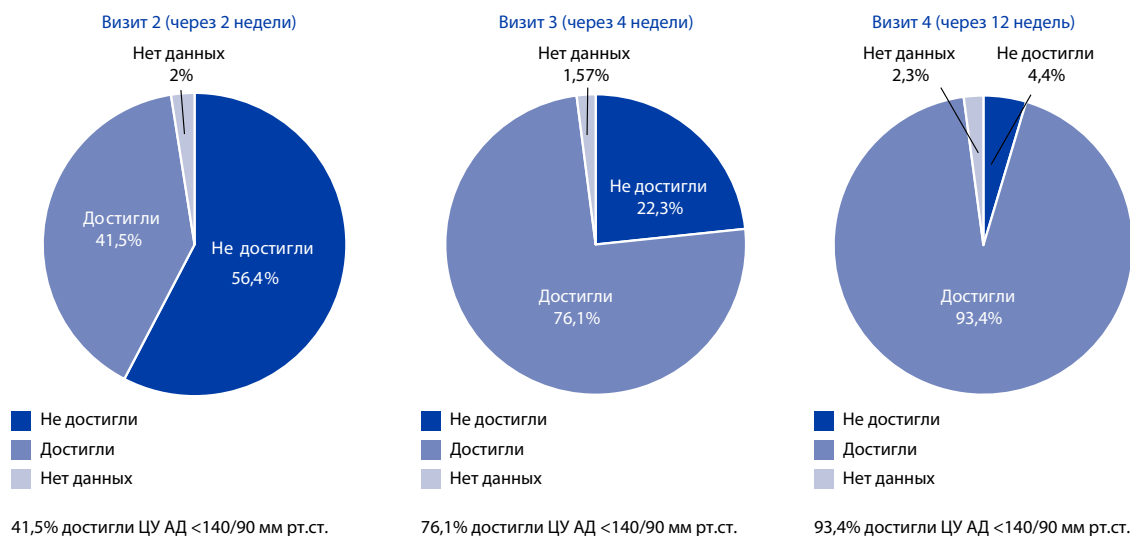


Рисунок 1. Динамика САД и ДАД на визитах наблюдения

Примечание:  $p < 0,0001$  для каждого последующего визита.

Сокращения: АД – артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление.

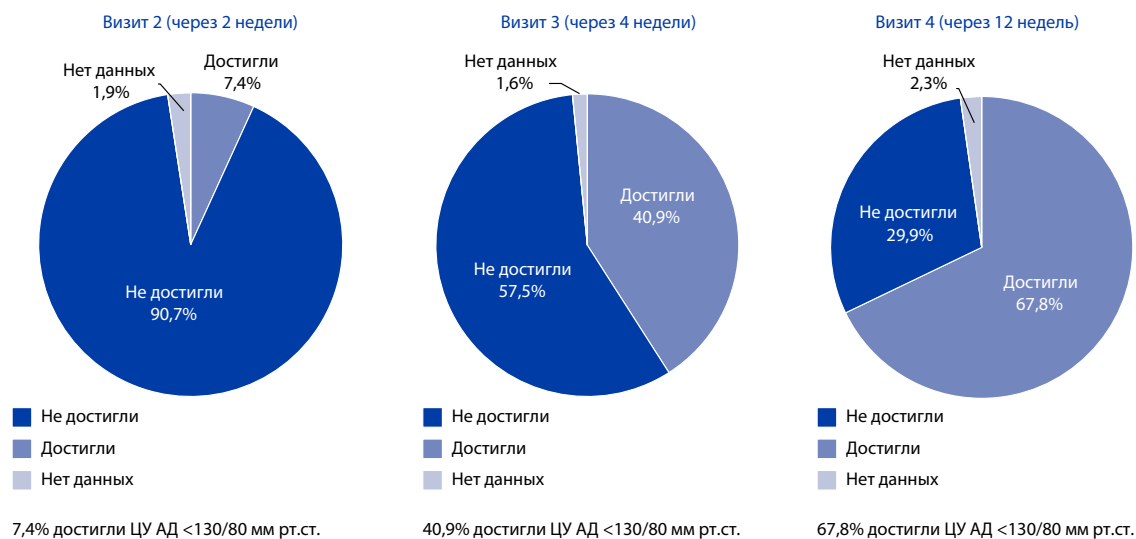
### ТРИКОЛОР: Достижение целевого уровня АД (<140/90 мм рт.ст.)



**Рисунок 2.** Достижение ЦУ АД (<140/90 мм рт. ст.)

ЦУ АД – целевой уровень АД TRICOLOR Study report\_17/04/2020. **Сокращения:** АД – артериальное давление, ЦУ – целевой уровень.

### ТРИКОЛОР: Достижение целевого уровня АД (<130/80 мм рт.ст.)



**Рисунок 3.** Достижение ЦУ АД (<130/80 мм рт. ст.)

ЦУ АД – целевой уровень АД TRICOLOR Study report\_17/04/2020. **Сокращения:** АД – артериальное давление, ЦУ – целевой уровень.

(через 2 нед. наблюдения) достигли 41,5 % пациентов, на визите 3 (через 4 нед.) – 76,1 % пациентов, на завершающем 4 визите (через 12 нед. наблюдения) – подавляющее большинство (93,4 %) пациентов (рис. 2).

Кроме того, в связи с изменением ЦУ АД для пациентов с хорошей переносимостью лечения в рекомендациях ESC/ESH 2018 [14], дополнительно представлен расчет по достижению уровня клинического АД <130/80 мм рт. ст. На визите 2 (через

2 нед. наблюдения) более жесткого ЦУ АД достигли только 7,4 % пациентов, на визите 3 (через 4 нед.) – уже 40,9 % пациентов, на завершающем 4 визите (через 12 нед. наблюдения) – 67,8 % пациентов (рис. 3).

Также проанализировали достижение ЦУ АД <140/90 мм рт. ст. в отдельных подгруппах пациентов: с ишемической болезнью сердца, с СД, с дислипидемией. Доля пациентов, достигших ЦУ АД (<140/90 мм рт. ст.), увеличивалась от визита к визиту. Так, в подгруппе

пациентов с ишемической болезнью сердца ЦУ АД (<140/90 мм рт. ст.) на визите 2 (через 2 нед. наблюдения) достигли 34,2 % пациентов, на визите 3 (через 4 нед.) – 68,7 % пациентов, на завершающем 4 визите (через 12 нед. наблюдения) – 91,0 % пациентов. В подгруппе пациентов с СД на визите 2 (через 2 нед. наблюдения) достигли 44,8 % пациентов, на визите 3 (через 4 нед.) – 76,0 % пациентов, на завершающем 4 визите (через 12 нед. наблюдения) – 93,8 % пациентов. Подобная тенденция от-

мечалась и в подгруппе пациентов с дислипидемией, в которой ЦУ АД (<140/90 мм рт. ст.) достигли: на визите 2 (через 2 нед. наблюдения) 39,8 % пациентов, на визите 3 (через 4 нед.) – 74,5 % пациентов, на завершающем 4 визите (через 12 нед. наблюдения) – 93,6 % пациентов.

В ходе оценки взаимосвязи величины среднего АД на визите включения и изменения среднего АД от визита 1 к визиту 4 отмечена выраженная отрицательная корреляция между изучаемыми переменными (коэффициент Пирсона  $r = -0,85$ ), т.е. у пациентов с высоким исходным средним АД его снижение было более выраженным, чем у пациентов с более низким АД на визите 1 (рис. 4).

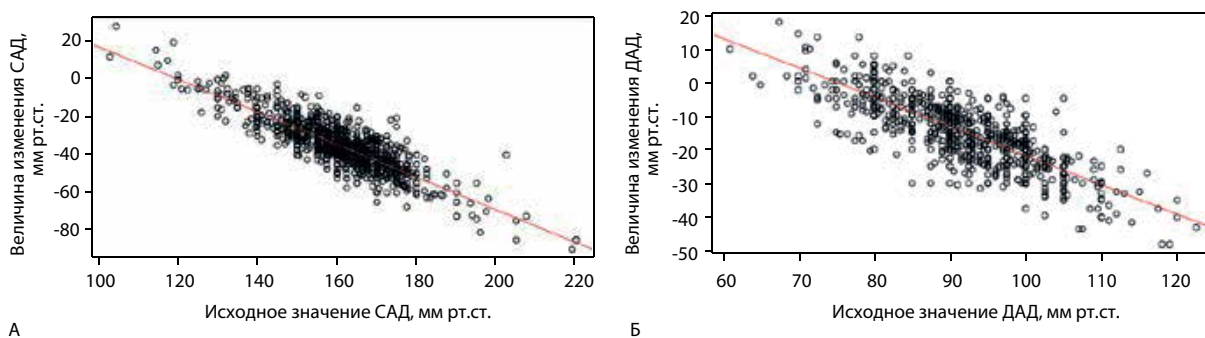
Оценка переносимости и безопасности антигипертензивной терапии. Анализ переносимости и безопасности антигипертензивной терапии проводился на всей когорте пациентов, начавших лечение ( $n = 1247$ ). В ходе исследования было

зарегистрировано 14 различных событий безопасности у 10 (0,8 %) пациентов. Нежелательные явления/особые ситуации послужили причиной досрочного прекращения участия в исследовании у 7 пациентов (4 случая кашля, 1 случай гипотонии, 1 эпизод неэффективности терапии, 1 случай развития нестабильной стенокардии). В ходе исследования было зарегистрировано 7 нежелательных реакций у 7 пациентов, связанных с приемом препарата: у 5 пациентов отмечалось появление кашля; в 1 случае – гипотония; в 1 случае – ухудшение течения АГ, из которых последняя указанная нежелательная реакция была расценена как серьезная, остальные 6 являлись несерьезными.

Влияние антигипертензивной терапии на качество жизни. При анализе изменения качества жизни участников исследования (с помощью опросника SF-36, оценивались физический и психический компоненты здоровья) по всем шкалам

отмечено статистически значимое увеличение среднего балла. При сравнении данных по каждому из двух компонентов здоровья между всеми визитами на протяжении программы также выявлены значимые различия: к завершающему этапу исследования средняя стандартизованная оценка как физического, так и психического компонентов здоровья оказалась выше исходной от 43,2 до 56,8 и от 50,5 до 74,1, соответственно ( $p < 0,001$ ).

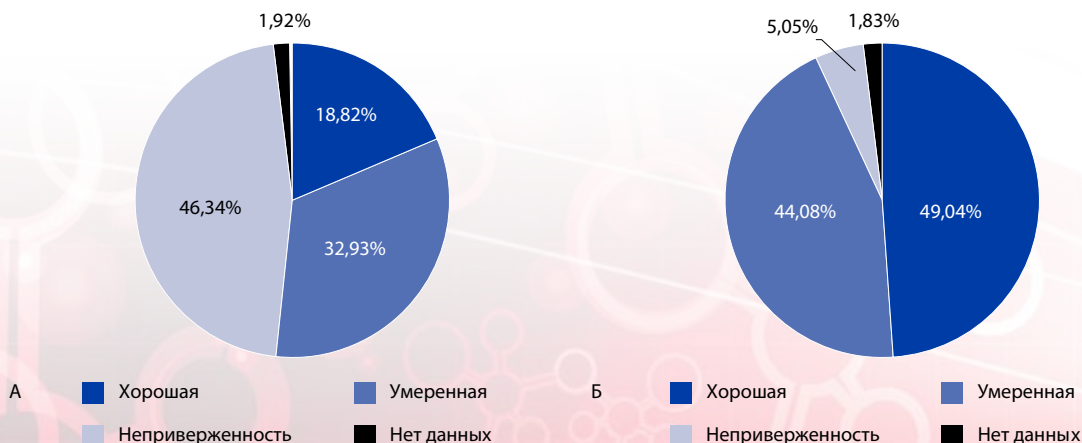
Результаты оценки приверженности лечению. Изучение комплаентности в исследовании показало, что исходно на визите 1 только 18,8 % участников имели хорошую приверженность назначенной терапии, в то же время большинство пациентов оказалось не приверженными медикаментозному лечению (46,3 %), к завершающему визиту 4 (через 12 нед. наблюдения) доля пациентов с хорошей приверженностью лечению увеличилась до 49,0 %, а доля пациентов с низкой приверженностью



**Рисунок 4.** Диаграмма распределения значений изменения среднего САД (А) ДАД (Б) между Визитами 1 и 4  
**Сокращения:** ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление.

Оценка приверженности терапии исходно

Оценка приверженности терапии через 12 недель



**Рисунок 5.** Оценка приверженности терапии исходно (А) и через 12 нед. наблюдения (Б)

женностью, наоборот, снизилась и составила 5,1 %. При этом доля пациентов с умеренной приверженностью выросла незначительно – с 32,9 % до 44,1 % (рис. 5).

### Сопутствующая и последующая терапия пациентов

При изучении проводимой в ходе программы сопутствующей терапии отмечено, что наиболее часто пациенты на протяжении исследования принимали статины (61,51 %) и антиагреганты (36,8 %). Наиболее назначаемыми среди статинов были аторвастатин (30,39 % случаев) и розувастатин (27,87 % случаев). Среди антиагрегантов врачи наиболее часто назначали ацетилсалициловую кислоту (35,57 % случаев) и клопидогрел (1,26 % случаев). При анализе последующей терапии (после завершения пациентом программы) сохранилась подобная тенденция.

### Обсуждение

Основной задачей исследования ТРИКОЛОР являлась оценка в условиях реальной клинической практики антигипертензивной эффективности и переносимость терапии тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла, а также приверженности больных АГ этой терапии.

Характеристика общей когорты больных соответствовала подобным отечественным и зарубежным исследованиям с комбинированной двойной и тройной терапией [15-23]. Исходный средний уровень САД и ДАД на момент включения пациентов в программу свидетельствовал об отсутствии контроля АД, несмотря на назначенную ранее, в основном, комбинированную антигипертензивную терапию.

Среднее абсолютное снижение САД в течение 12 нед. приема ФК амлодипина/индапамида/периндоприла составило 33,9 мм рт. ст., ДАД – 14,3 мм рт. ст., что согласуется с данными, полученными в других наблюдательных программах с тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла [19, 21-23]. При этом следует отметить, что эффективность терапии нарастала от визита

к визиту, но не сопровождалась развитием гипотензии (зафиксирован только 1 случай гипотензии за все время наблюдения).

Через 12 нед. наблюдения в исследовании ТРИКОЛОР ЦУ АД <140/90 мм рт. ст. достигло подавляющее число пациентов – 93,4 %, а ЦУ АД <130/80 мм рт. ст. – 67,8 %, что значительно превышает полученные данные в других российских программах [19, 21-23]. Так, в российской наблюдательной программе ДОКАЗАТЕЛЬСТВО применение ФК амлодипина/ индапамида/периндоприла сопровождалось достижением уровня АД <140/90 мм рт. ст. у 87,0 % пациентов, АД <130/80 мм рт. ст. – только у 25,4 % пациентов [19]. В наблюдательной программе ТРИО ЦУ АД <140/90 мм рт. ст. достигли через 3 мес. терапии 87,8 % пациентов, ЦУ АД <130/80 мм рт. ст. – 34,3 % пациентов, принимавших ФК амлодипина/индапамида/периндоприла [23]. Более высокий процент достижения ЦУ АД в исследовании ТРИКОЛОР, по всей видимости, можно объяснить более высоким процентом пациентов со 2 степенью АГ (89,6 %) по сравнению с наблюдательными программами ДОКАЗАТЕЛЬСТВО и ТРИО – 55,4 % и 68,1 %, соответственно [19, 23]. Такая высокая частота достижения ЦУ АД на тройной антигипертензивной терапии в исследовании, где почти 90 % пациентов имели 2 степень АГ, согласуется с позицией Европейских рекомендаций по ведению пациентов с АГ по ранней интенсификации терапии [14].

Вопрос необходимости и целесообразности достижения более жестких целевых значений АД широко обсуждается в последнее время и поддерживается позицией экспертов в Европейских и Российских рекомендациях по ведению пациентов с АГ [12, 14]. Так, данные крупного метаанализа 2016 г. демонстрируют положительное влияние на прогноз снижения САД на каждые 10 мм рт. ст. при исходном уровне 130-139 мм рт. ст. [24, 25]. Другой метаанализ показал снижение риска основных сердечно-сосудистых исходов при достижении уровня САД

<130 или ДАД <80 мм рт. ст. по сравнению с менее интенсивным снижением [26]. В исследовании SPRINT у пациентов с АГ в возрасте 75 лет и старше с достижением уровня САД <120 мм рт. ст. в сравнении с группой со стандартным ЦУ <140 мм рт. ст. выявлено значимое снижение риска событий первичной конечной точки (кумулятивная частота нефатальных инфарктов, острого коронарного синдрома, нефатальных инсультов, случаев острой декомпенсации сердечной недостаточности), а также событий вторичной конечной точки – снижение риска общей смертности [27].

В соответствии с действующими Европейскими [14] и Российскими рекомендациями по ведению пациентов с АГ [12], рекомендуется начинать лечение с комбинации блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с АК или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком в связи с наилучшим влиянием данной тройной комбинации на частоту достижения ЦУ АД и снижение сердечно-сосудистого риска, а также нефропротективным потенциалом блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Применение тройной ФК в исследовании ТРИКОЛОР демонстрирует хороший антигипертензивный эффект, выражающийся в снижении уровней САД и ДАД уже через 2 нед. терапии. Подобная динамика сохранялась на протяжении всего периода наблюдения, что сопровождалось достижением ЦУ АД у большинства пациентов.

Тройная терапия в лечении АГ позволяет достигать максимальной органопroteкции, что позволяет снижать риск сердечно-сосудистых осложнений и улучшать прогноз пациентов [26].

Следует напомнить, что действие иАПФ преимущественно связано с улучшением эндотелиальной дисфункции, АК снижают тонус и гипертрофию гладкой мускулатуры, а тиазидоподобный диуретик индапамид увеличивает выведение натрия и уменьшает степень натрий-водородного обмена, способствуя снижению жесткости сосудистой стенки.

Согласно данным исследования ADVANCE, не отмечалось значимых различий в снижении уровня АД между тройной комбинацией (индапамид/периндоприл + АК) и двойной комбинацией (индапамид/периндоприл), однако дополнительное снижение риска общей смертности на 14 % было отмечено только в группе тройной терапии [28]. В исследовании SPRINT тройная комбинация антигипертензивных препаратов по сравнению с двойной не только больше снижала АД, но и дополнительно снижала риск общей смертности на 27 % [29].

Одним из важных результатов исследования ТРИКОЛОП является положительное влияние ФК амлодипина/индапамида/периндоприла на приверженность терапии, что выразилось в значимом увеличении доли пациентов с хорошей приверженностью лечению и снижении доли пациентов с низкой приверженностью. Очевидно, что с ростом количества принимаемых таблеток растет число неприверженных пациентов [30]. Достаточно высокая приверженность терапии является дополнительным фактором, свидетельствующим о том, что результаты оценки эффективности связаны с приемом ФК амлодипина/индапамида/периндоприла.

Еще один существенный результат исследования – это значимое улучшение показателей как физического, так и психического компонентов здоровья на фоне терапии ФК амлодипина/индапамида/периндоприла. Данные субанализа исследования SPRINT показывают, что на фоне тройной терапии достоверно снижался риск когнитивных нарушений и деменции, что напрямую оказывает влияние на качество жизни пациентов с АГ [31].

Полученные данные по профилю безопасности свидетельствуют о хорошей переносимости тройной комбинированной терапии. В целом, спектр всех зарегистрированных нежелательных явлений соответствовал известному профилю безопасности препарата и характеристике включенных больных, каких-либо новых проблем безопасности в ходе исследования выявлено не было.

Ограничения исследования. Основным ограничением данного исследования является наблюдательный характер наблюдения, поэтому при интерпретации результатов следует учитывать возможность систематических ошибок. Кроме этого, в ходе исследования не проводилась оценка дозы исследуемого препарата, что также может являться ограничением данного исследования.

### Заключение

Результаты многоцентровой наблюдательной программы ТРИКОЛОП демонстрируют высокую антигипертензивную эффективность, хорошую переносимость и хорошую приверженность при применении тройной ФК амлодипин/индапамид/периндоприл у пациентов с эссенциальной АГ в реальной клинической практике в России. Через 3 мес. наблюдения отмечено статистически значимое снижение уровня САД и ДАД – на 33,5 и 14,3 мм рт. ст., соответственно ( $p < 0,001$ ). ЦУ АД  $< 140/90$  мм рт. ст. через 3 мес. наблюдения достигли подавляющее большинство (93,4 %) пациентов. Доля пациентов с хорошей приверженностью лечению увеличилась с 18,8 % до 49,0 %, а доля пациентов с низкой приверженностью, наоборот, снизилась с 46,3 % до 5,1 %.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность всем исследователям, принимавшим участие в исследовании ТРИКОЛОП.

**#Исследователи ТРИКОЛОП:** Москва/Московская область: Адамьян Н.С., Алешина Т.Д., Алхазова З.Х., Андрюшина О.В., Аникеева Н.Н., Базаева Т.С., Бобохонова А.С., Боголюбовская А.Ю., Будрик Е.И., Вагин А.Б., Варламова Ю.Ю., Гаглошвили Т.Т., Гитинов А.М., Гончарова И.А., Довгаль С.А., Донецкая О.П., Ежовкина В.Д., Жарикова Н.В., Иванова С.В., Ильев Т.П., Ишкина Е.М., Киршина Е.Ю., Комиссаренко И.А., Кондратьева Н.А., Мальцева Л.Е., Масленникова Е.Н., Миронова В.В., Михеева Ю.В., Мурашко С.С., Новикова Ю.Б., Нелюба М.А., Нудикова И.Г., Обьденнова А.Ю., Овес Е.А., Орлова О.И., Паршикова Н.А., Пидунова М.Ю., Платонова Е.В., Попо-

ва А.А., Постникова А.С., Рогалевич В.А., Рыбина Е.А., Садчикова А.Н., Сафонова А.Н., Сироцинская Е.А., Солдатова О.В., Сопиева А.Д., Стынгач Д.П., Тадевосян Л.М., Умаров Н.А., Хруленко С.Б., Хубулова К.Б., Черкашина М.Л., Чипанина М.А., Чугунова И.В., Шагина Т.Ш., Шамсиева З.А., Шамсутдинова В.Н., Шерстянникова О.М., Штукатурова А.М., Шупенина Е.В., Юрчак Т.В.; Альметьевск: Закиева М.Н.; Ангарск: Лебедева О.Н.; Архангельск: Анисимова Н.В., Короткая В.С., Лапко А.В.; Барнаул: Капитанов А.И., Кукшева Д.С.; Белгород: Козьяичева О.В., Лобанец С.И., Хлапонина Л.В.; Брянск: Возгрин Е.В., Каменец Я.Е., Тишина В.В.; Великий Новгород: Иванова О.В., Короткова Н.П., Михайлова Н.Н.; Владивосток: Вихорева И.В., Ихтонова Н.Н., Харченко Е.В.; Владимир: Кононова М.А., Митина Л.В., Хинарова О.В.; Волгоград: Карасева Н.В., Карпук В.И., Кобызская О.В., Ли Л.А., Панченко А.В., Сукманова Н.В.; Вологда: Бойко И.Н., Кузнецова Н.В., Погодина О.Н., Боголюбова Е.В.; Воронеж: Баруздина Л.Н., Дронова А.Н., Кретьнина И.С., Кутузова С.А., Акперова Р.Р., Иванцова Е.С., Хохлов Р.А.; Екатеринбург: Егорова А.Н., Изможеров М.А., Мильцева Е.С., Пойдо И.Ф., Четвертных А.В., Шимкевич А.М.; Железнодорожск: Кравченко Л.Г., Млечкова Ю.С., Шаститко А.Х.; Иваново: Вацуро Т.А., Соколова Е.В.; Ижевск: Закиров А.М., Королева М.В., Перескокова А.А.; Иркутск: Зарубина И.П., Кубенко М.А., Леонтьева А.А., Плаксина Ю.В., Сосновская В.С.; Казань: Габидуллина С.В., Гафиятуллин А.Х., Горюнова М.Н., Кицан С.Ю., Романова О.В., Хасаншин М.З.; Калининград: Колосовская А.А., Чейпеш И.С., Черленюк С.М.; Кемерово: Гончаренко А.Е., Пилипенко В.А., Рабкина Н.И.; Киров: Коновалова Е.Б., Стародубцева Е.Л., Телицына И.Е.; Красноярск: Гриболева Е.Е., Иванова А.В., Петухова Н.В.; Курск: Бец Т.В., Залозных Н.В., Тиганова Ю.Н.; Липецк: Журкина Н.В., Колодяжная Н.К., Тюрина О.В.; Мурманск: Бойкова Е.С., Кожакин А.Т., Позднякова Т.А.; Набережные Челны: Самойлов А.П.; Нижнекамск: Акименко А.В.; Нижний Новгород: Бодрова Я.С., Голубева Л.А., Гурьянова Ю.А., Катерова Н.В., Леушина Н.С., Серова О.Д.; Новокузнецк: Лапенко М.И., Рахманова М.М., Чиркова С.В.; Новосибирск: Маркова Я.Р., Митрофанова С.В., Тарасова В.Л., Таскина И.В., Фролова Т.В., Шпатова Е.Ю.; Об-

нинск: Евтиков М.В., Иволгин Е.М., Та-  
лабанов Е.Г.; Омск: Волоконцева А.Л.,  
Головина Н.В., Еремينا В.С., Ликаров-  
ская И.В., Махоргова И.В., Медведе-  
ва Д.О.; Орел: Гурова Е.Е., Журавлева  
Л.Л., Шеметова Т.Н.; Оренбург: Галуш-  
ко И.В., Золотова Ю.В., Рышкова Л.А.;  
Пенза: Иванкина Н.А., Мальшева Т.К.,  
Поповнина Ю.А.; Пермь: Богданов  
И.А., Докучаева Е.А., Кривая А.А., Ла-  
зарева М.В., Мартиросян А.О., Сабир-  
зарова Н.А.; Петрозаводск: Веденева  
О.И., Маслова А.К., Пилипенко М.А.;  
Псков: Астафьева Е.В., Прокопенко  
Е.В., Станевич Д.В.; Ростов-на-Дону:  
Бомбина О.В., Дроботя Н.В., Завад-  
ская Т.В., Курбатова В.А., Куценко Т.В.,  
Мазрухо М.К., Моргун Н.К., Сенченко  
Т.С., Сусь И.П., Тер-Акопян А.А.; Ря-  
зань: Бобошина М.В., Малашкина А.В.,  
Скуратова Ю.Ю.; Самара: Абрамова  
З.В., Гайструк Г.И., Новикова О.Ю., По-  
повнина А.В., Сиротко Д.И., Хивинце-  
ва М.В.; Санкт-Петербург: Бархаткина  
И.Е., Боголюбова Е.В., Буркова К.В., Го-

голева Т.В., Городилова Т.С., Григорье-  
ва Н.А., Жигулева И.Н., Збышевская  
Е.В., Зваргау Н.Э., Ионов М.В., Коро-  
лева М.И., Кузнецова Г.В., Лапина Е.А.,  
Литман О.И., Лякова Н.Н., Муртазина  
В.Ю., Павлова Н.М., Петраченко Н.А.,  
Потапенко А.В., Середа Э.Ж., Тахер  
И.Х., Чекерес Д.Ю., Челак В.Н., Чоладзе  
Е.Д., Шатова Е.Ю., Храпков Д.Л., Юди-  
на М.А.; Самара: Абрамова З.В., Без-  
рукова И.П., Гайструк Г.И., Новикова  
О.Ю., Поповнина А.В., Сиротко Д.И.,  
Хивинцева М.В., Разницына Н.С.,  
Янина Ю.А.; Саратов: Бояркина Л.А.,  
Каламина Е.Ф., Кузьмичева М.Д., Ланц-  
берг М.С., Новокрещенова Н.В., Ястре-  
бова М.Б.; Севастополь: Дубовик Т.К.,  
Стемковская С.Н.; Симферополь: Жор-  
ник Г.Е., Корохова Л.В., Сахалтуев А.Д.,  
Турна Э.Ю.; Смоленск: Решетов И. В.,  
Чепетова Т.В., Шелякина О.Г.; Старый  
Оскол: Головкова Е.Б., Кузнецова Л.И.,  
Сергеев Р.И.; Сыктывкар: Панфилова  
Н.Л., Пфефер Е.С., Третьякова Е.Е.;  
Тамбов: Лукина Е.Р., Расстрыгина Л.Н.,

Супрун Ю.И.; Томск: Гомбоева Э.Н.,  
Деменко Л.П., Ромашова А.А.; Тула:  
Коломейцева Т.М., Лазарева Е.И.,  
Любимова Т.В.; Тюмень: Волкова Е.Э.,  
Давыдюк И.Н., Таловикова Л.А.; Уфа:  
Идрисова Л.Р., Идрисова Э.Ф., Мура-  
това Л.А., Погосян А. С., Сафина А.Ф.,  
Степанова Л.М.; Хабаровск: Миниче-  
ва О.В., Тишкина М.Г., Филатова И.А.;  
Челябинск: Богданова Е.А., Ворони-  
на Д.В., Лукина Н.В., Мамедова И.З.,  
Тришкин В.А., Хохрина Д.С.; Чере-  
повец: Данилова О.В., Орлова О.Д.,  
Петрова Н.Н.; Ярославль: Емелья-  
нова Е.Б., Ермакина А.Г., Ларионо-  
ва А.И.

Отношения и деятельность. Дан-  
ное исследование финансировалось  
компанией "Сервье". Авторы Кар-  
пов Ю.А. и Горбунов В.М. сообщили  
о том, что являлись национальными  
координаторами в данном исследова-  
нии. Автор Логунова Н.А. сообщила,  
что является сотрудником компании  
"Сервье". ■

#### Список литература:

1. Boytsov SA, Pogosova NV, Bubnova MG, et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;23(6):7-122. (In Russ.) Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Рос-  
сийские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-  
2018-6-7-122.
2. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian  
population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4-11. (In Russ.)  
Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных забо-  
леваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и  
профилактика. 2014;13(6):4-11. doi:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
3. Prugger C, Keil U, Wellmann J, et al. Blood pressure control and knowledge of target blood pressure in coronary patients across  
Europe: results from the EUROASPIRE III survey. J Hypertens. 2011;29(8):1641-8. doi:10.1097/HJH.0b013e328348efa7.
4. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP. Combination Therapy Versus Monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis  
on 11,000 participants from 42 trials. Am J Med. 2009;3(122):290-300. doi:10.1016/j.amjmed.2008.09.038.
5. Chazova IE, Oshepkova EV, Zhernakova YuV, et al. Clinical guidelines. Diagnostics and treatment of arterial hypertension.  
Kardiologicheskij Vestnik. 2015;10(1):3-30. (In Russ.) Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. и др. Клинические реко-  
мендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Кардиологический вестник. 2015;10(1):3-30.
6. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J.  
2016;37(39):2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
7. Ware JE, Sherbour CD. The MOS 36-item short form health survey: Conceptual framework and item selection. Medical Care.  
1992;30:473-83.
8. Girerd X, Hanon O, Anagnostopoulos K, et al. Assessment of antihypertensive compliance using a self-administered questionnaire:  
development and use in a hypertension clinic. Presse Med. 2001;30(21):1044-8.
9. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed- dose combinations of antihypertensive agents: a  
meta-analysis. Hypertension. 2010; 2(55):399-407. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.139816.
10. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task  
Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society  
of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013;7(31):1281-357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
11. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian guidelines of Russian society of arterial hypertension/Russian society of  
cardiology. Systemic Hypertension. 2010;3:5-26. (In Russ.) Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекоменда-  
ции Российского общества по артериальной гипертензии/Всероссийского научного общества кардиологов). Системные  
гипертензии. 2010;7(3):5-26.
12. Ministry of Health of Russian Federation. Clinical guidelines. Arterial hypertension in adults, 2020. (In Russ.) Министерство  
здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых, 2020.  
[http:// cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/687](http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/687).
13. Weir MR, Hsueh WA, Nesbitt SD, Littlejohn 3rd TJ. A titrate-to-goal study of switching patients uncontrolled on antihypertensive

- monotherapy to fixed-dose combinations of amlodipine and olmesartan medoxomil +/- hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens.* 2011;6(13):404-12. doi:10.1111/j.1751-7176.2011.00437.x.
14. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal.* 2018;(39):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
  15. Ábrahám G, Dézsi CA. The Antihypertensive Efficacy of the Triple Fixed Combination of Perindopril, Indapamide, and Amlodipine: The Results of the PETRA Study. *Adv Ther.* 2017;34(7):1753-63. doi:10.1007/s12325-017-0572-1.
  16. Páll D, Szántó I, Szabó Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. *Clin Drug Investig.* 2014;34(10):701-8. doi:10.1007/s40261-014-0223-0.
  17. Tóth K; PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/ indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST Study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs.* 2014;14(2):137-45. doi:10.1007/s40256-014-0067-2.
  18. Lutai MI, on behalf of the TRIUMF multicenter study group TRIUMF. The effectiveness of combined treatment of arterial hypertension in Ukraine: the results of the TRIUMF multicenter study. *Ukrainian Journal of Cardiology.* 2016;4:17-28. (In Russ.) Лутай М. И. от имени многоцентровой исследовательской группы TRIUMF. Эффективность комбинированного лечения артериальной гипертензии в Украине: результаты многоцентрового исследования TRIUMF. 2016;4:17-28.
  19. Kobalava ZhD, Troitskaya EA, Tolkacheva VV. Combined Therapy of Arterial Hypertension With Triple Fixed-Dose Combination of Amlodipine/Indapamide/Perindopril Arginine in Real Clinical Practice: the Organization and the Main Results of the DOKAZATEL'STVO (Proof) Study. *Kardiologiya.* 2018;58(9):21-30. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Троицкая Е. А., Толкачева В. В. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с использованием трехкомпонентной фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина в клинической практике: организация и основные результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО. *Кардиология.* 2018;58(9):21-30. doi:10.18087/cardio.2018.9.10170.
  20. Xie L, Frech-Tamas F, Marrett E. Medication Adherence and Persistence Comparison of Hypertensive Patients Treated with Single-, Double- and Triple-pill Combination Therapy. *Current Medical Research & Opinion.* 2014;(30): 2415-2422. doi:10.1185/03007995.2014.964853.
  21. Kobalava ZhD, Kotovskaya YuV, Lukyanova EA. Combined Therapy of Arterial Hypertension With the Fixed Combination of Perindopril Arginine/Amlodipine in Real Clinical Practice: the Organization and the Main Results of the Program CONSTANTA. *Kardiologiya.* 2013;53(6):25-34. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Лукьянова Е.А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с использованием фиксированной комбинации периндоприла аргинина/амлодипина в реальной клинической практике: организация и основные результаты программы КОНСТАНТА. *Кардиология.* 2013;53(6):25-34.
  22. Nedogoda SV, Chumachek EV, Ledyeva AA, et al. Amlodipine, Indapamide and Perindopril Fixed Combination in Patients with Uncontrolled Hypertension. *Kardiologiya.* 2017;57(6):29-32. (In Russ.) Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А. и др. Возможность фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией. *Кардиология.* 2017;57(6):29-32.
  23. Mareev VYu, Minina YuV, Begrambekova YuL, Levin AM. Therapeutic approaches to the Rational Use of triple combination therapy with a fixed combination of amlodipine, indapamide and perindopril arginine (TRIPLE COMBINATION) in patients with hypertension who do not control blood pressure on conventional treatment. (Description and main results of the TRIO program). *Kardiologiya.* 2020;60(5):62-73. (In Russ.) Мареев В. Ю., Минина Ю. В., Беграмбекова Ю.Л., Левин А.М. Терапевтические подходы к Рациональному Использованию тройной комбинированной терапии фиксированной комбинацией амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина (ТРОЙНАЯ КОМБИНАЦИЯ) у больных АГ, не контролируемых АД на Обычном лечении. (Характеристика и основные результаты программы ТРИО). *Кардиология.* 2020;60(5):62-73. doi:10.18087/cardio.2020.5.n1149.
  24. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2016;387(10022):957-67. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
  25. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels – updated overview and meta-analyses of randomized trials. *Journal of Hypertension.* 2016;34(4):613-22. doi:10.1097/HJH.0000000000000881.
  26. Guerrero-García C, Rubio-Guerra A. Combination therapy in the treatment of hypertension. *Drugs Context.* 2018;7:212531. doi:10.7573/dic.212531.
  27. Williamson JD, Supiano MA, Applegate WB, et al. SPRINT Research Group. Intensive vs Standard Blood Pressure Control and Cardiovascular Disease Outcomes in Adults Aged ≥75 Years: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315(24):2673-82. doi:10.1001/jama.2016.7050.
  28. Chalmers J, Arima H, Woodward M, et al. Effects of Combination of Perindopril, Indapamide, and Calcium Channel Blockers in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Controlled Evaluation (ADVANCE) Trial. *Hypertension.* 2014;63(2):259-64. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02252.
  29. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(22):2103-16. doi:10.1056/NEJMoa1511939.
  30. Gupta P, Patel P, Štrauch B, et al. Risk Factors for Nonadherence to Antihypertensive Treatment. *Hypertension.* 2017;69(6):1113-20. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08729.
  31. SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group, Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, et al. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;321(6):553-61. doi:10.1001/jama.2018.21442.

Впервые опубликовано в журнале «Российский кардиологический журнал», 2020; 25 (10)



# Сравнение эффективности и безопасности новых пероральных антикоагулянтов с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий: метаанализ рандомизированных исследований

Кристиан Т. Руфф, Роберт П. Джульяно, Юджин Браунвальд, Элейн Б. Хоффман, Навин Динадаялу, Майкл Д. Эзековиц, А. Джон Камм, Джефф Рей И Вайц, Бэзил С. Льюис, Александр Пархоменко, Такеши Ямашита, Эллиот М. Антман

**Актуальность темы.** Четыре новых пероральных антикоагулянта выгодно отличаются от варфарина в профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий; однако баланс между эффективностью и безопасностью в подгруппах требует лучшего понимания. Мы стремились оценить относительную пользу новых пероральных антикоагулянтов в основных подгруппах и их влияние на важные вторичные исходы.

**Методы.** Мы проводили поиск в Medline с 1 января 2009 г. по 19 ноября 2013 г., ограничивая поиск рандомизированными исследованиями у пациентов с фибрилляцией предсердий III фазы, получавшие в качестве лечения новые пероральные антикоагулянты или варфарин, а также исследованиями, в которых сообщалось об эффективности и безопасности. Мы провели заранее определенный метаанализ всех 71 683 участников, включенных в исследования RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF – TIMI 48. Главными конечными результатами были инсульт и системные эмболические явления, ишемический инсульт, геморрагический инсульт, смертность от всех причин, инфаркт миокарда, сильное кровотечение, внутричерепное кровотечение и желудочно-кишечное кровотечение. Мы рассчитали относительный риск (ОР) и 95 % доверительный интервал для каждого результата. Мы провели анализ подгрупп, чтобы оценить, повлияли ли различия в характеристиках пациентов и исследований на результаты. Мы использовали модель случайных эффектов для сравнения объединенных результатов и проверили на неоднородность.

**Результаты.** 42 411 участников получали новый пероральный антикоагулянт, а 29 272 участника получали варфарин. Новые пероральные антикоагулянты значительно снижали количество инсультов или системных эмболий на 19% по сравнению с варфарином (ОР 0,81, 95 % ДИ 0,73–0,91;  $p < 0,0001$ ) в основном за счет уменьшения геморрагического инсульта (0,49, 0,38–0,64;  $p < 0,0001$ ). Новые пероральные антикоагулянты также значительно снижали смертность от всех причин (0,90, 0,85–0,95;  $p = 0,0003$ ) и внутричерепных кровотечений (0,48, 0,39–0,59;  $p < 0,0001$ ), но повышали риск желудочно-кишечного кровотечения (1,25, 1,01–1,55;  $p = 0,04$ ). Мы не отметили гетерогенности инсульта или системных эмболических явлений в основных подгруппах, но относительное снижение риска сильного кровотечения при применении новых пероральных антикоагулянтов было заметно в большей степени, когда время лечения в центре составляло менее 66 %, чем, когда оно составляло 66 % или более (0,69, 0,59–0,81 против 0,93, 0,76–1,13;  $p$  для взаимодействия 0,022). Схемы приема новых пероральных антикоагулянтов в низких дозах продемонстрировали такое же общее снижение частоты инсульта или системных эмболий, что и варфарин (1,03, 0,84–1,27;  $p = 0,74$ ), и более благоприятный профиль кровотечения (0,65, 0,43–1,00;  $p = 0,05$ ), но значительно большее количество ишемических инсультов (1,28, 1,02–1,60;  $p = 0,045$ ).

**Интерпретация.** Этот метаанализ впервые включает данные для всех четырех новых пероральных антикоагулянтов, изученных в базовых клинических исследованиях III фазы по профилактике инсульта или системных эмболических явлений у пациентов с фибрилляцией предсердий. Новые пероральные антикоагулянты показали благоприятный профиль риска и пользы, со значительным снижением частоты инсультов, внутричерепных кровотечений и смертности, а также с такими же сильными кровотечениями, как и для варфарина, но с повышением риска желудочно-кишечных кровотечений. Относительная эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов была стабильной для широкого круга пациентов. Наши результаты позволяют клиницистам получить более полное представление о новых пероральных антикоагулянтах в качестве терапевтического средства для снижения риска инсульта у этой популяции пациентов.

**Финансирование:** Нет.

## Введение

Фибрилляция предсердий, наиболее часто встречающаяся устойчивая сердечная аритмия, предрасполагает пациентов к повышенному риску эмболического инсульта, при котором смертность выше, чем при синусовом ритме [1, 2]. До 2009 года варфарин и другие антагонисты витамина К были единственным классом доступных пероральных антикоагулянтов. Хотя эти препараты очень эффективны при профилактике тромбозов, их использование ограничено узким терапевтическим индексом, который требует частого мониторинга и корректировки доз, что приводит к значительному риску и неудобствам. Это ограничение приводило к плохой приверженности пациента лечению и, вероятно, способствует систематическому недостаточному использованию антагонистов витамина К для профилактики инсульта [3, 4].

Было разработано несколько новых пероральных антикоагулянтов, которые дозозависимо ингибируют тромбин или активированный фактор X (фактор Ха) и обладают потенциальными преимуществами по сравнению с антагонистами витамина К, такими как быстрое начало и прекращение действия, отсутствие эффекта от диетарного витамина К и меньшее количество лекарственных взаимодействий. Прогнозируемые терапевтические эффекты новых антикоагулянтов позволяют вводить фиксированные дозы без необходимости регулярного мониторинга коагуляции, что упрощает лечение. По отдельности новые пероральные антикоагулянты не менее безопасны и эффективны, чем варфарин, для профилактики инсульта и системной

эмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий [5–8]. Дабигатран, ривароксабан и апиксабан были одобрены регулирующими органами, тогда как эдоксабан прошел клиническую оценку на поздней стадии.

Несмотря на то, что ранее опубликованные метаанализы были проведены в исследованиях, сравнивающих новые пероральные антикоагулянты с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий [9–13], этот анализ является первым, который включает данные исследования ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 – Эффективная антикоагуляция с фактором Ха нового поколения при фибрилляции предсердий/тромблизисе при инфаркте миокарда – исследование 48) [8,14] с эдоксабаном, крупнейшем из четырех исследований. Все четыре исследования были нацелены на достижение первичных конечных точек; однако баланс между эффективностью и безопасностью в важных клинических подгруппах требует лучшей оценки. Мы стремились повысить точность оценки относительной пользы новых пероральных антикоагулянтов в ключевых подгруппах и влияния этих препаратов на основные вторичные результаты, чтобы предложить врачам более полную картину новых пероральных антикоагулянтов в качестве терапевтического выбора для снижения риска инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий.

## Методы

### Выбор исследования

Мы провели предварительный анализ четырех рандомизи-

рованных испытаний III фазы, сравнивающих эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов с варфарином для профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий: RE-LY (Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulation Therapy – рандомизированная оценка длительной антикоагулянтной терапии (дабигатран)) [5], ROCKET AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation – Ривароксабан один раз в сутки с целью подавления прямого фактора Ха при пероральном приеме по сравнению с испытанием антагониста витамина К для профилактики инсульта и эмболии при фибрилляции предсердий) [6], ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation – Апиксабан для уменьшения инсульта и других тромбозов при фибрилляции предсердий) [7], и Исследование ENGAGE AF – TIMI 48 (эдоксабан) [8].

## Статистический анализ

Мы получили информацию о следующих результатах, полученных из основных публикаций испытаний, дополнительных приложений и соответствующих последующих анализов: инсульт [5–8,15–23] и системные эмболические события, ишемический инсульт, геморрагический инсульт, смертность от всех причин, инфаркт миокарда, сильное кровотечение, внутричерепное кровотечение (включая геморрагический инсульт, эпидуральное, субдуральное и субарахноидальное кровотечение)

Информация о публикации: *Lancet* 2014; 383: 955–62 Published Online December 4, 2013  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)

### Информация об авторах:

Бригам и женская больница, и Гарвардская медицинская школа, Бостон, Массачусетс, США (К.Т. Руфф, доктор медицины Р.П. Джульено, профессор Э. Браунвальд, доктор медицины Э.Б. Хоффа, магистр здравоохранения Н. Динадаялу, профессор Э.М. Антман, доктор медицины); Медицинский колледж Джефферсона, Филадельфия, Пенсильвания, и Фонд сердечно-сосудистых исследований, Нью-Йорк, Нью-Йорк, США (профессор М.Д. Эзековиц, MChB), Университет Святого Георгия, Лондон, Великобритания (профессор А. Дж. Камм, доктор медицинских наук); Университет Макмастера и Исследовательский институт тромбоза и атеросклероза, Гамильтон, Онтарио, Канада (профессор Дж. И. Ветиз, доктор медицины); Медицинский центр леди Дэвис Кармель, Хайфа, Израиль (профессор Б.С. Льюис, доктор медицины); Институт кардиологии, Киев, Украина (проф. А. Пархоменко); и Институт сердечно-сосудистой системы, Токио, Япония (профессор Т. Ямасита, доктор медицины). Для корреспонденции: Доктору Кристиану Т. Раффу, Исследовательская группа по тромбозу при инфаркте миокарда (TIMI), 350 Longwood Avenue, офис 1-го этажа, Бостон, Массачусетс 02115, США [cruff@partners.org](mailto:cruff@partners.org)

\*Эдоксабан зарегистрирован под торговым наименованием Ликсиана®.

Информация из общей характеристики лекарственного препарата для специалистов, утвержденной по ЕАЭС, референтная страна Казахстан от 13.11.2019.

и желудочно-кишечное кровотечение. Когда это было возможно, мы проводили анализ на популяции, отобранной для лечения, на предмет эффективности результатов и на популяции для оценки безопасности на предмет кровотечения. В RE-LY5 и ENGAGE AF – TIMI 48 [8] сравнивались две дозы дабигатрана и эдоксабана соответственно с варфарином. Вместо того, чтобы объединять данные с обеими дозами в один метаанализ, который объединит пользу и риск разных доз, потенциально ставя под угрозу интерпретируемость, мы провели метаанализ с обеими более высокими дозами (дабигатран 150 мг два раза в день для RE-LY и эдоксабан 60 мг один раз в сутки для ENGAGE AF – TIMI 48) в сочетании с однократными дозами, исследованными в ROCKET AF6 (ривароксабан 20 мг один раз в сутки) и ARISTOTLE7 (5 мг два раза в сутки). В отдельном анализе мы провели метаанализ двух более низких доз (дабигатран 110 мг два раза в день для RE-LY и эдоксабан 30 мг один раз в день для ENGAGE AF – TIMI 48).

Мы провели два анализа чувствительности, включая метаанализ только ингибиторов фактора Ха с удалением ингибитора тромбина дабигатрана, и анализ, объединяющий все дозы всех лекарств (как высокие, так и низкие дозы дабигатрана и эдоксабана с ривароксабаном и аписксабаном). Мы не использовали данные исследований II фазы по поиску диапазона доз из-за их небольшого размера выборки и короткого периода наблюдения, что не позволило установить сопоставимые результаты для всех проанализированных результатов.

Мы рассчитали относительные риски (ОР) и соответствующие 95 % доверительные интервалы для каждого исхода и испытания отдельно и проверили полученные данные на предмет точности.

При необходимости мы вычисляли количество исходов на основе частоты явлений, размера выборки и продолжительности наблюдения. Затем результаты были объединены и сравнены с моделью случайных

эффектов [24]. Мы оценили целесообразность объединения данных по всем исследованиям с использованием статистики Кохрейна Q и теста  $I^2$  на гетерогенность [25].

Мы оценили сравнительную эффективность и безопасность в отношении инсульта или системных эмболических явлений и серьезного кровотечения (первичные результаты эффективности и безопасности) в основных клинических подгруппах: возраст (<75 против  $\geq 75$  лет), пол, история перенесенного инсульта или транзиторной ишемической атаки, диабет в анамнезе, функция почек (клиренс креатинина <50 мл/мин, 50–80 мл/мин, > 80 мл / мин), оценка риска CHADS2 (0–1, 2, 3–6), статус антагониста витамина К при входе в исследование (применялся ранее или нет) и центр-ориентированное время в терапевтическом диапазоне (порог <66 % против  $\geq 66$  %).

Центр-ориентированное время в терапевтическом диапазоне – это среднее время в терапевтическом диапазоне в каждом центре, участвующем в исследовании, у пациентов, рандомизированных для приема варфарина. Диапазон используется как суррогат контроля качества определения международного нормализованного отношения для всех пациентов, получающих варфарин в данном центре. Во всех четырех испытаниях сообщалось о времени терапевтического диапазона в центре, достигнутом в соответствующих группах варфарина, по квартилям.

Мы выбрали наш порог централизованного времени в терапевтическом диапазоне, потому что RE-LY, ROCKET AF и ARISTOTLE имели границу квартиля около 66 % и потому, что порог отличает эффективность и безопасность пероральных антикоагулянтов от двойной антиагрегантной терапии [6, 16, 22]. Поскольку у нас был доступ к клинической базе данных в ENGAGE AF – TIMI 48, мы могли провести этот анализ с порогом 66 %. Мы провели все анализы с помощью программного обеспечения для комплексного метаанализа (версия 2).

## Роль источника финансирования

Для этого исследования не было источника финансирования. Все авторы имели полный доступ ко всем данным в исследовании и несли окончательную ответственность за решение о представлении для публикации.

## Полученные результаты

42 411 участников получили новый пероральный антикоагулянт и 29 272 участника получили варфарин. В таблице показаны базовые характеристики для каждого исследования. Средний возраст пациентов был одинаковым между испытаниями, как и доля набранных в исследования женщин (табл.). Тем не менее, основной риск инсульта значительно различался в исследованиях, о чем свидетельствует доля пациентов с оценкой 3–6 по шкале CHADS2 (табл.). Средний период наблюдения составлял от 1,8 до 2,8 лет, а среднее время терапевтического диапазона у пациентов в группах варфарина варьировалось от 58 % до 68 % (таблица).

На рис. 1 показана сравнительная эффективность высоких доз новых пероральных антикоагулянтов и варфарина. Назначение нового перорального антикоагулянта значительно уменьшало совокупность инсультов или системных эмболических явлений на 19 % по сравнению с варфарином (рис. 1). Положительный эффект в основном был обусловлен значительным сокращением случаев геморрагического инсульта (рис. 2). Новые пероральные антикоагулянты также привели к значительному снижению смертности от всех причин (рис. 2). Препараты были аналогичны варфарину в профилактике ишемического инсульта и инфаркта миокарда (рис. 2).

Рандомизация к получению новых пероральных антикоагулянтов в высоких дозах привела к значительному снижению на 14 % серьезных кровотечений (рис. 3). Наряду с уменьшением частоты геморрагического инсульта наблюдалось существенное снижение частоты внутримозговых кровотечений,

\*Эдоксабан зарегистрирован под торговым наименованием Ликсиана®.

Информация из общей характеристики лекарственного препарата для специалистов, утвержденной по ЕАЭС, референтная страна Казахстан от 13.11.2019.

Таблица. Исходные характеристики групп пациентов, которым назначено лечение, из включенных исследований

	RE-LY [5]	ROCKET-AF [6]	ARISTOTLE [7]	ENGAGE AF-TIMI 48[8]	Combined							
	Dabigatran 150 mg (n = 6076)	Dabigatran 110 mg (n = 6015)	Warfarin (n = 6022)	Rivaroxaban (n = 7131)	Warfarin (n = 7133)	Apixaban (n = 9120)	Warfarin (n = 9081)	Edoxaban 60 mg (n = 7035)	Edoxaban 30 mg (n = 7034)	Warfarin (n = 7036)	NOAC (n = 42 411)	Warfarin (n = 29 272)
Возраст (годы)	71.5 (8.8)	71.4 (8.6)	71.6 (8.6)	73 (65-78)	73 (65-78)	70 (63-76)	70 (63-76)	72 (64-68)	72 (64-78)	72 (64-78)	71-6	71-5
≥75 лет	40 %	38 %	39 %	43 %	43 %	31 %	31 %	41 %	40 %	40 %	38 %	38 %
Женщины	37 %	36 %	37 %	40 %	40 %	36 %	35 %	39 %	39 %	38 %	38 %	37 %
Тип фибрилляции предсердий												
Персистирующий или постоянный	67 %	68 %	66 %	81 %	81 %	85 %	84 %	75 %	74 %	75 %	76 %	77 %
Пароксизмальный	33 %	32 %	34 %	18 %	18 %	15 %	16 %	25 %	26 %	25 %	24 %	22 %
CHADS2*	2.2 (1.2)	2.1 (1.1)	2.1 (1.1)	3.5 (0.94)	3.5 (0.95)	2.1 (1.1)	2.1 (1.1)	2.8 (0.97)	2.8 (0.97)	2.8 (0.98)	2.6 (1.0)	2.6 (1.0)
0-1	32 %	33 %	31 %	0	0	34 %	34 %	<1 %	<1 %	<1 %	17 %	17 %
2	35 %	35 %	37 %	13 %	13 %	36 %	36 %	46 %	47 %	47 %	35 %	33 %
3-6	33 %	33 %	32 %	87 %	87 %	30 %	30 %	54 %	53 %	53 %	48 %	50 %
Предшествующий инсульт или транзиторная ишемическая атака*	20 %	20 %	20 %	55 %	55 %	19 %	18 %	28 %	29 %	28 %	29 %	30 %
Сердечная недостаточность	32 %	32 %	32 %	63 %	62 %	36 %	35 %	58 %	57 %	58 %	46 %	47 %
Диабет	23 %	23 %	23 %	40 %	40 %	25 %	25 %	36 %	36 %	36 %	31 %	31 %
Гипертензия	79 %	79 %	79 %	90 %	91 %	87 %	88 %	94 %	94 %	94 %	88 %	88 %
Предшествующий инфаркт миокарда	17 %	17 %	16 %	17 %	18 %	15 %	14 %	11 %	12 %	12 %	15 %	15 %
Клиренс креатинина ‡												
<50 мл/мин	19 %	19 %	19 %	21 %	21 %	17 %	17 %	20 %	19 %	19 %	19 %	19 %
50-80 мл/мин	48 %	49 %	49 %	47 %	48 %	42 %	42 %	43 %	44 %	44 %	45 %	45 %
>80 мл/мин	32 %	32 %	32 %	32 %	31 %	41 %	41 %	38 %	38 %	37 %	36 %	36 %
Предшествующее использование АВК	50 %	50 %	49 %	62 %	63 %	57 %	57 %	59 %	59 %	59 %	57 %	57 %
Прием аспирина на входе в исследование	39 %	40 %	41 %	36 %	37 %	31 %	31 %	29 %	29 %	30 %	34 %	34 %
Медиана периода наблюдения	2.0	2.0	2.0	1.9	1.9	1.8	1.8	2.8	2.8	2.8	2.2	2.2
Медиана индивидуального терапевтического временного интервала	NA	NA	67 (54-78)	NA	58 (43-71)	NA	66 (52-77)	NA	NA	68 (57-77)	NA	65 (51-76)

Данные представляют собой среднее (CO), медианное значение (IQR) или процент, если не указано иное. NOAC = новый пероральный антикоагулянт. CHADS2 = система оценки факторов риска инсульта, в которой по одному баллу дается за хроническую сердечную недостаточность, гипертензию, возраст ≥75 лет и диабет, а два балла даются за анамнез инсульта или транзиторной ишемической атаки. ТИА = транзиторная ишемическая атака. VKA = антагонист витамина К (ABK). TTR = время в терапевтическом диапазоне. NA = недоступно. \* ROCKET-AF и ARISTOTLE включали пациентов с системной эмболией. † ROCKET-AF включал пациентов с фракцией выброса левого желудочка <35 %; ARISTOTLE включал пациентов с фракцией выброса левого желудочка <40 %. ‡ RE-LY <50 мл / мин, 50–79 мл/мин, ≥80 мл/мин; ARISTOTLE ≤50 мл/мин, > 50–80 мл/мин, > 80 мл/мин. §RE-LY, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48 пациентов, принимавших АВК в течение ≥61 дня; Пациенты в исследовании ROCKET-AF, принимавшие АВК в течение ≥6 недель на момент скрининга. ¶IQR недоступны.

\*Эдоксабан зарегистрирован под торговым наименованием Ликсиана®.

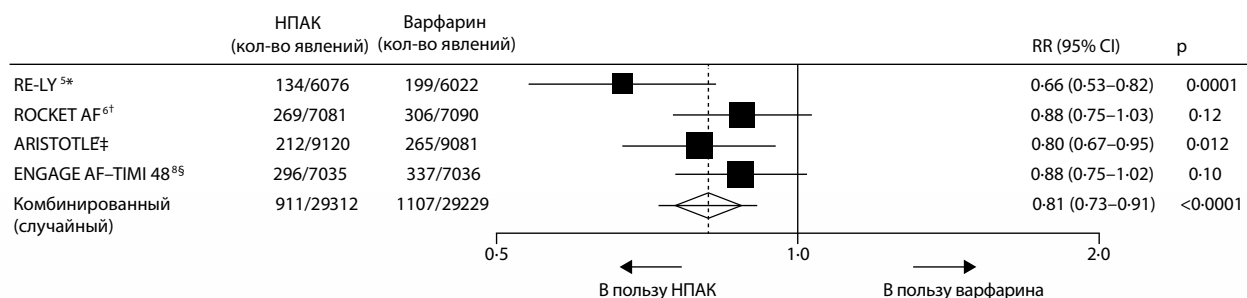
Информация из общей характеристики лекарственного препарата для специалистов, утвержденной по ЕАЭС, референтная страна Казахстан от 13.11.2019.

включая геморрагический инсульт, а также субдуральное, эпидуральное и субарахноидальное кровотечение (рис. 2). Однако новые пероральные антикоагулянты были связаны с увеличением желудочно-кишечного кровотечения (рис. 2).

Полезность новых пероральных антикоагулянтов по сравнению с варфарином в снижении инсульта

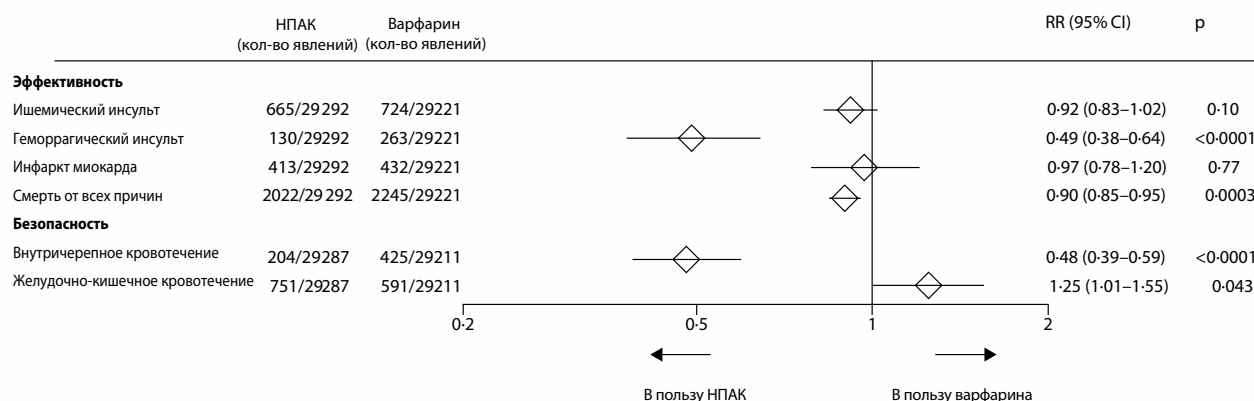
или системных эмболических явлений была постоянной во всех исследованных подгруппах (рис. 4). Безопасность новых пероральных антикоагулянтов по сравнению с варфарином в целом соответствовала сокращению серьезных кровотечений во всех подгруппах, за исключением значительного взаимодействия в терапевтическом диа-

пазоне времени в центре (рис. 4). Мы отметили большее относительное уменьшение кровотечений при применении новых пероральных антикоагулянтов в центрах, которые достигли терапевтического времени на уровне центра менее 66 %, чем в центрах, достигших терапевтического времени 66 % или более (рис. 4).



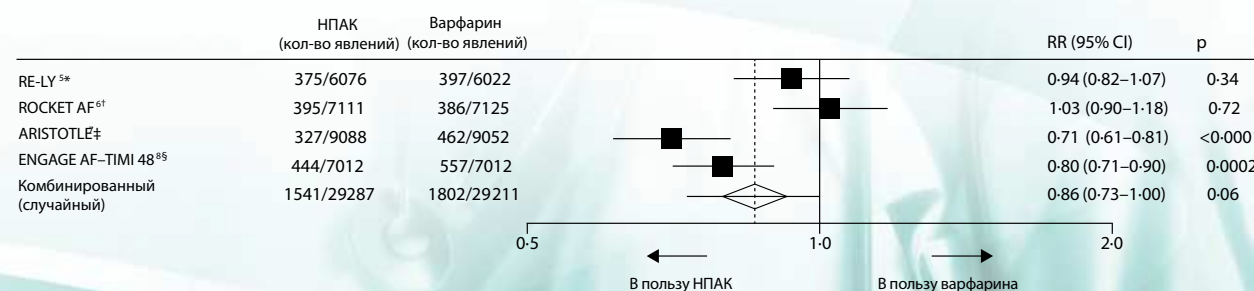
**Рисунок 1.** Инсульт или системные эмболические явления

Данные отсутствуют, если не указано иное. Неоднородность:  $I^2 = 47\%$ ;  $p = 0,13$ . NOAC = новый пероральный антикоагулянт. RR = отношение рисков. \* Дабигатран 150 мг два раза в сутки. † Ривароксабан 20 мг один раз в сутки. ‡ Апиксабан 5 мг два раза в сутки. § Эдоксабан 60 мг один раз в сутки.



**Рисунок 2.** Вторичные результаты эффективности и безопасности

Данные отсутствуют, если не указано иное. Неоднородность: ишемический инсульт  $I^2 = 32\%$ ,  $p = 0,22$ ; геморрагический инсульт  $I^2 = 34\%$ ,  $p = 0,21$ ; инфаркт миокарда  $I^2 = 48\%$ ,  $p = 0,13$ ; смертность от всех причин  $I^2 = 0\%$ ,  $p = 0,81$ ; внутричерепное кровотечение  $I^2 = 32\%$ ,  $p = 0,22$ ; желудочно-кишечное кровотечение  $I^2 = 74\%$ ,  $p = 0,009$ . NOAC = новый пероральный антикоагулянт. RR = отношение рисков.



**Рисунок 3.** Обширное кровотечение

Данные отсутствуют, если не указано иное. Неоднородность:  $I^2 = 83\%$ ;  $p = 0,001$ . NOAC = новый пероральный антикоагулянт. RR = коэффициент риска. \* Дабигатран 150 мг два раза в сутки. † Ривароксабан 20 мг один раз в сутки. ‡ Апиксабан 5 мг два раза в сутки. § Эдоксабан 60 мг один раз в сутки.

\*Эдоксабан зарегистрирован под торговым наименованием Ликсиана®.

Информация из общей характеристики лекарственного препарата для специалистов, утвержденной по ЕАЭС, референтная страна Казахстан от 13.11.2019.

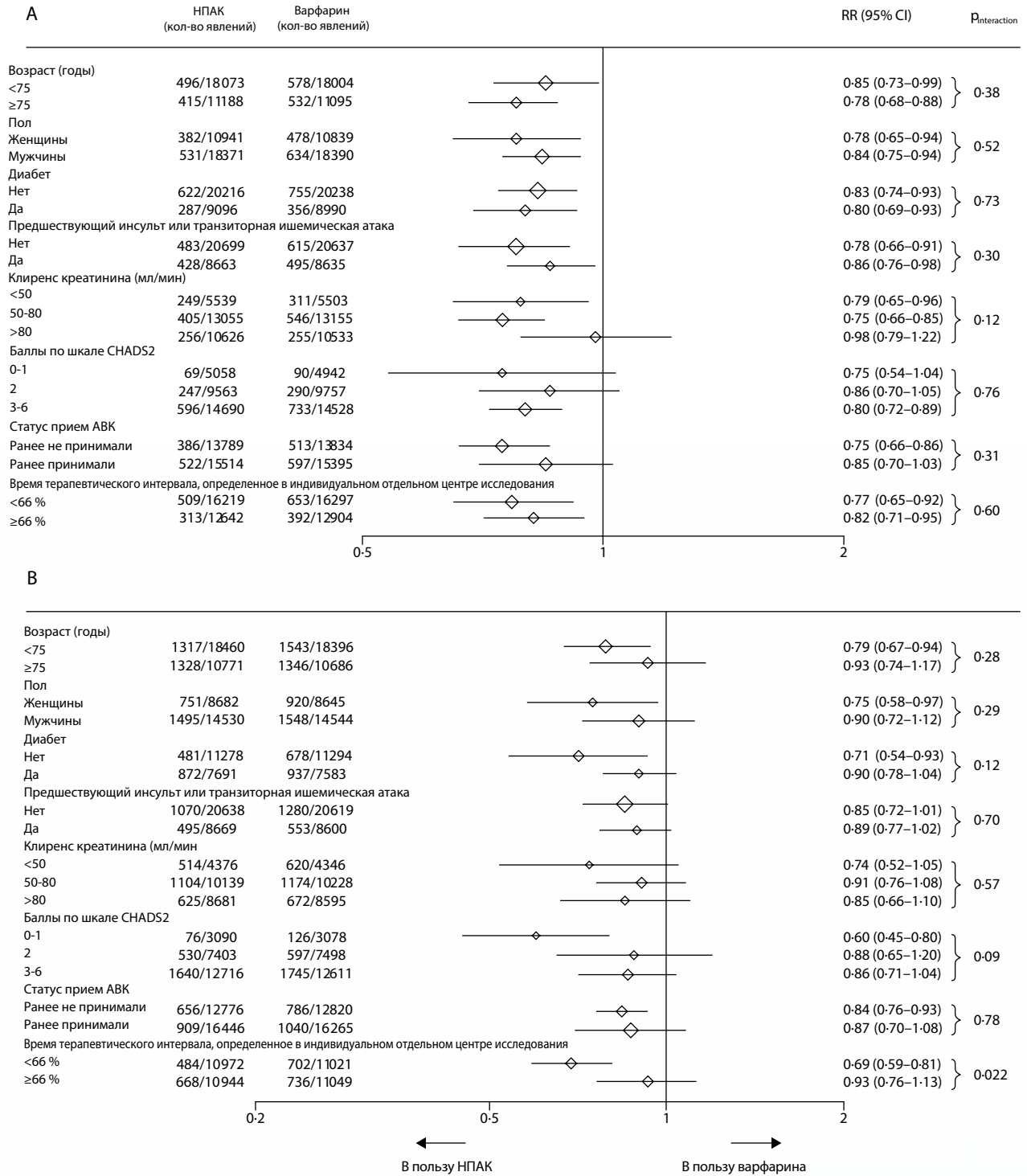


Рисунок 4. Подгруппы инсульта или системных эмболических событий (А) и подгруппы серьезных кровотечений (В)

Данные отсутствуют, если не указано иное. Нет данных от RE-LY для следующих основных подгрупп кровотечений: пол, клиренс креатинина, диабет и показатель CHADS2. Для ROCKET AF отсутствуют данные о серьезных кровотечениях в подгруппе TTR и диабете, а для подгрупп по возрасту, полу, показателю CHADS2 и клиренсу креатинина использовались серьезные и несерьезные клинически значимые кровотечения. NOAC = новый пероральный антикоагулянт. RR = отношение рисков. ТИА = транзиторная ишемическая атака. ВКА = антагонист витамина К. TTR = время в терапевтическом диапазоне.

Новые схемы приема пероральных антикоагулянтов в низких дозах имели эффективность, аналогичную варфарину, в отношении инсульта или системных эмболических яв-

лений. В зависимости от типа инсульта схемы с низкими дозами были связаны с увеличением частоты ишемического инсульта по сравнению с варфарином, что уравновешива-

лось значительным снижением геморрагического инсульта. Подобно режимам с более высокими дозами, применение низких доз приводило к значительному снижению общей

\*Эдоксабан зарегистрирован под торговым наименованием Ликсиана®.

Информация из общей характеристики лекарственного препарата для специалистов, утвержденной по ЕАЭС, референтная страна Казахстан от 13.11.2019.

смертности. При приеме низких доз было зарегистрировано значительно больше инфарктов миокарда, чем при приеме варфарина.

Режимы с низкими дозами были связаны с незначительным уменьшением риска серьезного кровотечения, но со значительным уменьшением риска внутричерепного кровотечения.

Желудочно-кишечное кровотечение при приеме низких доз новых пероральных антикоагулянтов и варфарина возникало с сопоставимой частотой.

Метаанализ только ингибиторов фактора Ха, за исключением дабигатрана, показал результаты, аналогичные результатам основного метаанализа, как для инсульта, так и для системных эмболических явлений, а также для серьезного кровотечения. Был проведен дополнительный анализ, объединяющий все дозы всех препаратов в одном метаанализе (включая как высокие, так и низкие дозы дабигатрана и эдоксабана с ривароксабаном и апиксабаном; приложение). Включение низких доз дабигатрана и эдоксабана уменьшало степень снижения риска инсульта или системных эмболических явлений при применении новых пероральных антикоагулянтов и приводило к меньшему кровотечению, чем варфарин.

### Обсуждение

Наши результаты показывают, что у пациентов, получавших новые пероральные антикоагулянты, значительно снижалось количество инсультов и системных эмболий. Это преимущество было в основном обусловлено значительной защитой от геморрагического инсульта, которая снизилась вдвое. По идее геморрагический инсульт является осложнением лечения антикоагулянтами, даже если он является частью общей оценки эффективности этих препаратов. Важно отметить, что общее количество внутричерепных кровоизлияний (включая геморрагический инсульт) сократилось примерно наполовину, что представляет собой существенную пользу от лечения

новыми пероральными антикоагулянтами. Внутричерепное кровоизлияние является опасным и часто смертельным осложнением лечения антикоагулянтами, и примерно каждый шестой первый случай госпитализации по поводу этого заболевания связан с таким лечением [26]. Для профилактики ишемического инсульта новые пероральные антикоагулянты имели такую же эффективность, как варфарин, который сам по себе очень эффективен в этом отношении и снижает риск ишемического инсульта на две трети по сравнению с плацебо [27]. В целом, новые пероральные антикоагулянты имели более благоприятный профиль безопасности по сравнению с варфарином; однако они были связаны с повышением частоты желудочно-кишечных кровотечений. Они также были связаны со значительным снижением смертности от всех причин по сравнению с варфарином.

Отдельный анализ двух режимов новых пероральных антикоагулянтов с низкими дозами показал, что, хотя они имеют схожую с варфарином эффективность для защиты от всех инсультов или системных эмболических явлений, они не так эффективны, в частности, для защиты от ишемического инсульта. Однако они имеют более безопасный профиль, чем варфарин, и сохраняют положительный эффект для смертности, отмеченный при схемах с применением высоких доз. Следовательно, схемы с низкими дозами могут быть привлекательным вариантом для ослабленных пациентов или для тех, кто имеет высокий риск кровотечения при применении полноразового режима антикоагуляции.

Критика метаанализов в этой специальности заключается в том, что крупные исследования III фазы по профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий были достаточно мощными для оценки основного лечебного эффекта каждого индивидуального препарата для снижения риска инсульта или системных эмболических событий по сравнению с варфарином. Однако большинство иссле-

дований недостаточно мощны для выявления различий во вторичных конечных результатах и подгруппах. Примером может служить анализ смертности от всех причин; только апиксабан и эдоксабан в низких дозах были связаны со значительным снижением всех причин смертности, однако точечные оценки отношений рисков для всех препаратов (и доз) очень похожи. Результаты метаанализа подтверждают предположение, что по сравнению с варфарином новые пероральные антикоагулянты, как класс, снижают смертность от всех причин примерно на 10 % в популяциях, включенных в клинические испытания.

Возможно, более важным, чем предоставление надежных оценок вторичных исходов, является способность метаанализа повысить точность оценки относительной пользы новых пероральных антикоагулянтов в важных, клинически значимых подгруппах. Риск инсульта и кровотечения значительно различается у разных пациентов с фибрилляцией предсердий. Например, уязвимые группы населения, такие как пожилые люди (в возрасте  $\geq 75$  лет) [28], пациенты с инсультом в анамнезе [29, 30], и пациенты с почечной дисфункцией [31, 32], имеют повышенный риск как ишемических осложнений, так и кровотечений. Включение этих людей в испытания варьируется, и они часто представлены в недостаточной мере.

Следовательно, каждое испытание само по себе может лишь частично подтвердить, что общий баланс эффективности и безопасности сохраняется в этих группах высокого риска. Например, вариации в доле участников с оценкой 3–6 по шкале CHADS<sub>2</sub> в основном связаны с дифференциальным набором пациентов с предыдущим инсультом или транзиторной ишемической атакой [33]. Этот надежный метаанализ первым показывает, что относительная эффективность и безопасность новых пероральных антикоагулянтов одинаковы для широкого круга уязвимых пациентов (панель).

\*Эдоксабан зарегистрирован под торговым наименованием Ликсиана®.

Информация из общей характеристики лекарственного препарата для специалистов, утвержденной по ЕАЭС, референтная страна Казахстан от 13.11.2019.

### Панель: Исследование в контексте Систематический обзор

Мы провели поиск в Medline с 1 января 2009 г. по 19 ноября 2013 г.

Ключевые слова: «фибрилляция предсердий», «дабигатран», «ривароксабан», «апиксабан», «эдоксабан», «пероральный ингибитор фактора Ха», «пероральный ингибитор тромбина», и «варфарин». Мы также провели поиск на сайте ClinicalTrials.gov, чтобы определить соответствующие текущие клинические исследования. Мы ограничили наш анализ рандомизированными исследованиями III фазы, в которые были включены пациенты с фибрилляцией предсердий, рандомизированные в группы лечения новыми пероральными антикоагулянтами или варфарином, и исследованиями, в которых сообщалось как об эффективности, так и безопасности. Мы оценили качество идентифицированных исследований, чтобы свести к минимуму систематическую ошибку. Для оценки качества доказательств не использовалась формальная система балльной оценки.

#### Интерпретация

Этот метаанализ является первым, который включает результаты всех четырех новых пероральных антикоагулянтов, изученных в базовых клинических исследованиях III фазы по профилактике инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. Новые пероральные антикоагулянты показали благоприятный профиль риска и пользы со значительным снижением частоты инсульта, внутричерепных кровотечений и смертности с такими же сильными кровотечениями, как у варфарина, но с повышением риска желудочно-кишечных кровотечений. Относительная эффективность и безопасность антикоагулянтов была стабильной у широкого круга пациентов с фибрилляцией предсердий. Наши результаты предлагают клиницистам более полную картину новых пероральных антикоагулянтов как терапевтического средства для снижения риска инсульта у этой группы пациентов.

Мы изучили вопрос, была ли зависимость между преимуществом от применения НПЭК и наличием опыта приема пациентами антагонистов витамина К до включения в исследование. Предыдущие находки предполагали, что у пациентов, ранее не принимавших АВК или имевших небольшой опыт приема (т.е. наивные), риск как ишемических осложнений, так и кровотечений, был выше, чем у опытных пациентов [34]. Существовало опасение, что НПЭК могут показать меньше преимуществ у пациентов, у которых существует опыт лечения, продемонстрировавший хорошую переносимость АВК. Результаты нашего метаанализа показывают, что польза от НПЭК одинакова независимо от того, принимал ли пациент антиагонисты витамина К в прошлом.

Мы также исследовали вопрос, зависела ли польза от НПЭК от того, насколько управляемо было лечение варфарином во время исследования, по оценке времени в терапевтическом диапазоне в индивидуальном центре [35,36]. В исследовании

ACTIVE W37 лечение антикоагулянтами не имело значительных преимуществ по сравнению с клопидогрелем в комбинации с аспирином в центрах, где время в терапевтическом диапазоне было меньше медианы 65 %, тогда как в центрах, где время в терапевтическом диапазоне было более 65 %, сообщалось о снижении сосудистых событий более чем в два раза. Испытания, включенные в этот метаанализ, имели переменный успех в лечении варфарином (среднее время в терапевтическом диапазоне 58–68 %), и хотя они не сообщили о неоднородности результатов по квартилям, специфическим для каждого испытания 6, 16, 22, каждое из исследований было недостаточно мощным, чтобы обнаружить разницу. В этом метаанализе мы исследовали порог в 66 % для времени в терапевтическом диапазоне центра, использованному в анализе ACTIVE W. Мы показали, что снижение частоты инсульта или системной эмболии по сравнению с варфарином не зависит от того, насколько хорошо управляемым было лечение варфарином, в пределах

ограничений анализов, основанных на времени в терапевтическом диапазоне центра. Однако еще более выраженное относительное снижение риска кровотечений при применении НПЭК, по-видимому, имеет место у пациентов, у которых трудно поддерживать терапевтическое международное нормализованное отношение.

Поскольку у нас не было данных об отдельных участниках всех испытаний, наш статистический подход был применен на уровне исследования. Мы объединили данные для ингибиторов фактора Ха (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) и ингибитора тромбина (дабигатран). Хотя эти препараты ингибируют различные факторы свертывания крови, мы считаем, что объединение результатов оправдано по нескольким причинам: все препараты являются специфическими ингибиторами важных факторов в каскаде свертывания крови, контролируемые варфарином испытания всех четырех препаратов III фазы являются качественно схожими по дизайну, в опубликованных руководствах эти препараты называются новыми пероральными антикоагулянтами, и в предыдущих метаанализах использовался аналогичный подход. Кроме того, анализы чувствительности с удалением дабигатрана и включением только ингибиторов фактора Ха показали аналогичные результаты. Также существуют важные различия в лекарствах, демографических характеристиках пациентов и характеристиках испытаний, которые могут повлиять на результаты, не учтенные в этом анализе. Мы отметили статистическую неоднородность клинических испытаний в отношении сильных кровотечений и желудочно-кишечных кровотечений, которые могут показать истинные различия между испытаниями или между препаратами. Однако ожидается, что в больших метаанализах будет сообщаться о некоторой неоднородности, а полное единообразие может показать согласованность систематической ошибки, а не согласованность реальных эффектов [38]. Использование модели случайных эффектов и на-

\*Эдоксабан зарегистрирован под торговым наименованием Ликсиана®.

Информация из общей характеристики лекарственного препарата для специалистов, утвержденной по ЕАЭС, референтная страна Казахстан от 13.11.2019.



дежность данных по основным клиническим подгруппам могут помочь смягчить потенциальное влияние неоднородности на достоверность результатов. Мы включили данные только из клинических испытаний, которые могут повлиять на возможность обобщения результатов, поскольку часто считается, что пациенты, участвующие в клинических исследованиях, имеют более низкий риск нежелательных явлений, чем пациенты в повседневной клинической практике [39]. Однако опыт применения новых пероральных антикоагулянтов после одобрения их применения приблизился к тому, что было отмечено в популяции клинических исследований. Например, в общенациональном когортном исследовании дабигатрана, впервые одобренного нового перорального антикоагулянта в Дании, не было зарегистрировано превышения числа явлений в клинической практике по сравнению с тем, что было показано в исследовании RE-LY40.

Таким образом, новые пероральные антикоагулянты демонстрируют благоприятный баланс между эффективностью и безопасностью по сравнению с варфарином, что согласуется с широким кругом пациентов с фибрилляцией предсердий, кото-

рые, как известно, имеют высокий риск как ишемических осложнений, так и кровотечений.

#### Вклад авторов в публикацию

CTR написал первый черновик рукописи; все авторы внесли свой вклад в последующие проекты. CTR, ND и EBH провели статистический анализ.

#### Конфликт интересов

CTR выступала в качестве консультанта и получала гонорары от Daiichi Sankyo, Boehringer Ingelheim и Bristol-Myers Squibb. RPG выступала в качестве консультанта и получала гонорары от Bristol-Myers Squibb, Janssen, Daiichi Sankyo, Merck, Sanofi и является членом исследовательской группы TIMI Study Group, получившей поддержку исследовательского гранта от Daiichi Sankyo, Johnson & Johnson и Merck. EB получал гранты и личные гонорары за лекции от Дайичи Санке; гранты Университета Дьюка, AstraZeneca, Johnson & Johnson, Merck & Co, Sanofi -Aventis, GlaxoSmith Kline, Bristol-Myers Squibb, Beckman Coulter, Roche Diagnostics и Pfizer; некомпенсированные личные гонорары за консультации от Merck & Co; личные гонорары за консультации от Genzyme, Amorceyte, Medicines Co, CardioRentis и Sanofi-Aventis; некомпенсированные личные гонорары за лекции от Merck и CVRx; и личные гонорары за лекции от Eli Lilly, Menarini International, Medscape и Bayer помимо представленных работ. MDE выступал в качестве консультанта и получал гонорары от Boehringer Ingelheim, Bayer, Johnson & Johnson, Janssen, Bristol-Myers Squibb, Pfi zer, Daiichi Sankyo, Sanofi, Portola, Medtronic, Aegerion, Merck, Gilead и Pozen. AJC выступал в качестве консультанта и получал гонорары от Boehringer Ingelheim, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Pfi zer и Daiichi Sankyo. JIW выступала в качестве консультанта и получала гонорары от Boehringer Ingelheim, Bayer, Janssen, Bristol-Myers Squibb, Pfizer и Daiichi Sankyo. BSL была консультантом компаний Bayer, Bristol-Myers Squibb и Pfizer и получила гранты на исследования в этих испытаниях от Boehringer Ingelheim, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Pfi zer и Daiichi Sankyo. AP получила исследовательский грант от Daiichi Sankyo, Boehringer Ingelheim, Bayer, Bristol-Myers Squibb. TY получила гонорары от Boehringer Ingelheim, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Pfi zer и Daiichi Sankyo. ЕМА получила исследовательский грант от Daiichi Sankyo. Все остальные авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов. ■

#### Список литературы:

1. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al, and the European Heart Rhythm Association, and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fi brillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369–429.
2. Hylek EM, Go AS, Chang Y, et al. Eff ect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fi brillation. *N Engl J Med* 2003; 349: 1019–26.
3. Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Gage BF. Use and effectiveness of warfarin in Medicare benefi ciaries with atrial fi brillation. *Stroke* 2006; 37: 1070–74.
4. Hylek EM, Evans-Molina C, Shea C, Henault LE, Regan S. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the fi rst year of therapy among elderly patients with atrial fi brillation. *Circulation* 2007; 115: 2689–96.
5. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al, and the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fi brillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139–51.
6. Patel MR, Mahaff ey KW, Garg J, et al, and the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fi brillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883–91.
7. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al, and the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fi brillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981–92.
8. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Once-daily edoxaban versus warfarin in patients with atrial fi brillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093–104.
9. Dentali F, Riva N, Crowther M, Turpie AG, Lip GY, Ageno W. Effi cacy and safety of the novel oral anticoagulants in atrial fi brillation: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Circulation* 2012; 126: 2381–91.
10. Baker WL, Phung OJ. Systematic review and adjusted indirect comparison meta-analysis of oral anticoagulants in atrial fi brillation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5: 711–19.
11. Lip GY, Larsen TB, Skjoth F, Rasmussen LH. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for effi cacy and safety when used for stroke prevention in atrial fi brillation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 738–46.
12. Dogliotti A, Paolasso E, Giugliano RP. Novel oral anticoagulants in atrial fi brillation: a meta-analysis of large, randomized, controlled trials vs warfarin. *Clin Cardiol* 2013; 36: 61–67.

\*Эдоксабан зарегистрирован под торговым наименованием Ликсиана®.

Информация из общей характеристики лекарственного препарата для специалистов, утвержденной по ЕАЭС, референтная страна Казахстан от 13.11.2019.

13. Miller CS, Grandi SM, Shimony A, Filion KB, Eisenberg MJ. Meta-analysis of efficacy and safety of new oral anticoagulants (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012; 110: 453–60.
14. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective a Nticoagulation with factor xA next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J* 2010; 160: 635–41.
15. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L, and the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med* 2010; 363: 1875–76.
16. Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al, and the RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet* 2010; 376: 975–83.
17. Ezekowitz MD, Wallentin L, Connolly SJ, et al, and the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran and warfarin in vitamin K antagonist-naïve and -experienced cohorts with atrial fibrillation. *Circulation* 2010; 122: 2246–53.
18. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ, et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123: 2363–72.
19. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, et al, and the RE-LY study group. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol* 2010; 9: 1157–63.
20. Mahaffey KW, Wojdyla D, Hankey GJ, et al. Clinical outcomes with rivaroxaban in patients transitioned from vitamin K antagonist therapy: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 158: 861–68.
21. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, et al, and the ROCKET AF Steering Committee Investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol* 2012; 11: 315–22.
22. Wallentin L, Lopes RD, Hanna M, et al, and the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Investigators. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. *Circulation* 2013; 127: 2166–76.
23. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012; 33: 2821–30.
24. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7: 177–88.
25. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327: 557–60.
26. Flaherty ML, Kissela B, Woo D, et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007; 68: 116–21.
27. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857–67.
28. Hughes M, Lip GY, and the Guideline Development Group, National Clinical Guideline for Management of Atrial Fibrillation in Primary and Secondary Care, National Institute for Health and Clinical Excellence. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008; 99: 295–304.
29. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007; 69: 546–54.
30. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093–100.
31. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, et al, and the ATRIA Study Investigators. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2009; 119: 1363–69.
32. Piccini JP, Stevens SR, Chang Y, et al, and the ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (Rivaroxaban Once-daily, oral, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (Anticoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation* 2013; 127: 224–32.
33. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864–70.
34. Garcia DA, Lopes RD, Hylek EM. New-onset atrial fibrillation and warfarin initiation: high risk periods and implications for new antithrombotic drugs. *Thromb Haemost* 2010; 104: 1099–105.
35. Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, Robinson PA, Clemens A, Plumb JM. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res* 2009; 124: 37–41.
36. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, van Staa TP. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011; 106: 968–77.
37. Connolly SJ, Pogue J, Eikelboom J, et al, and the ACTIVE W Investigators. Benefit of oral anticoagulant over antiplatelet therapy in atrial fibrillation depends on the quality of international normalized ratio control achieved by centers and countries as measured by time in therapeutic range. *Circulation* 2008; 118: 2029–37.
38. Cleophas TJ, Zwinderman AH. Meta-analysis. *Circulation* 2007; 115: 2870–75.
39. Cabral KP, Ansell J, Hylek EM. Future directions of stroke prevention in atrial fibrillation: the potential impact of novel anticoagulants and stroke risk stratification. *J Thromb Haemost* 2011; 9: 441–49.
40. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjoth F, et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in “real-world” patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2264–73.

# Инфаркт миокарда у молодого мужчины со специфическими факторами риска ишемической болезни сердца, длительно занимавшегося бодибилдингом



РУДН

А.Ю. Мартынов, к.м.н., М.Л. Диане, С. Байрамов  
ФГАОУ ВО РУДН, Москва

Большинство исследователей инфаркта миокарда отмечают постепенное его «омоложение». В статье представлено клиническое наблюдение молодого мужчины 28 лет, длительно занимавшегося бодибилдингом, поступившего с клиникой острого инфаркта миокарда, подтвержденного данными электрокардиографии. Коронароангиография выявила протяженный окклюзивный тромбоз передней нисходящей артерии в проксимальном сегменте, потребовавший многократной тромбозэкстракции, проведения ангиопластики, установки стента с лекарственным покрытием. Особенностью наблюдения является то, что у пациента имелся только один классический фактор риска ишемической болезни сердца – хронический стресс. Оценка по тесту Ридера соответствовала 1,71 балла (высокий уровень психоэмоционального стресса). В то же время присутствовали специфические модифицируемые факторы риска развития инфаркта миокарда – злоупотребление энергетическими напитками в течение 8 лет (до 1,5 л в сутки) и длительное употребление анаболических стероидов (таблеток метандростенолона и тестостерона внутримышечно). Среди возможных причин развития инфаркта миокарда рассмотрена роль перенесенной незадолго до этого тяжелой инфекции, спровоцировавшей активизацию факторов системного воспаления и протромботическую активность, а также нарушение режима тренировок.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, молодой возраст, фактор риска, бодибилдинг, энергетические напитки, анаболические стероиды, коронароангиография, острая аневризма желудочка.

Для цитирования: Мартынов А.Ю., Диане М.Л., Байрамов С. Инфаркт миокарда у молодого мужчины со специфическими факторами риска ишемической болезни сердца, длительно занимавшегося бодибилдингом. РМЖ. 2020;10:35–39.

## Myocardial infarction in a young male patient with specific risk factors for coronary heart disease who was a bodybuilder for a long time

A.Yu. Martynov, M.L. Diane, S. Bayramov, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

Most researchers of myocardial infarction note its gradual “rejuvenation”. The article presents a clinical case of a young male patient (28 y.o.), who was a bodybuilder for a long time and was admitted to the hospital with the acute myocardial infarction confirmed by electrocardiography data. Coronary angiography revealed an occlusion of the left anterior descending artery with thrombus formation in the proximal segment, which required repeated thromboextraction, angioplasty, and the installation of a drug-eluting stent. The case specificity was that the patient had only one classic risk factor for coronary heart disease – chronic stress. The Reeder’s test score was 1.71 (high level of psychoemotional stress). At the same time, there were specific modifiable risk factors for myocardial infarction – abuse of energy drinks for 8 years (up to 1.5 liters per day) and long-term use of anabolic steroids (methandrostenolone and testosterone tablets intramuscularly). The role of severe infection (which patient has suffered shortly before) that provoked activation of systemic inflammation factors and prothrombotic activity, as well as the violation of the training regime, was considered among the possible causes of myocardial infarction.

**Keywords:** myocardial infarction, young age, risk factor, bodybuilding, energy drinks, anabolic steroids, coronary angiography, acute ventricular aneurysm

For citation: Martynov A.Yu., Diane M.L., Bayramov S. Myocardial infarction in a young male patient with specific risk factors for coronary heart disease who was a bodybuilder for a long time. RMJ. 2020;10:35–39.

### Введение

Начиная со второй половины XX в. большинство исследователей инфаркта миокарда (ИМ) стали отмечать постепенное его «омоложение». В то же время с 1970-х гг. на

фоне улучшения медицинской помощи происходило постепенное снижение заболеваемости и смертности от ИМ [1, 2].

В XXI в. данная тенденция сохранилась. Так, в Великобритании

общая заболеваемость ИМ с 2002 по 2010 г. снизилась у мужчин на 33 %, у женщин – на 31 %, в возрастной группе от 30 до 55 лет у мужчин – на 26 %, у женщин – на 12 %.

За этот же период снижение

смертности от ИМ во всех возрастных группах составило у мужчин 50 %, у женщин – 53 %, в возрастной группе от 30 до 55 лет – 39 % и 41 % соответственно. Общее количество случаев ИМ в популяции моложе 55 лет составило 11,3 %: среди мужчин – 15,5 %, среди женщин – 5,4 % [3].

Согласно данным Национального реестра США (ACTION Registry) за 2007–2014 гг. из 322 523 пациентов с ИМ с подъемом и без подъема ST, прошедших коронароангиографию, доля пациентов моложе 50 лет составила 18 % (57 879 человек) [4].

Как видно из представленных данных, частота ИМ у пациентов моложе 50–55 лет варьирует от 11 % до 18 % среди всех возрастных групп и характеризуется наименьшим снижением общей заболеваемости и смертности от ИМ. Более существенная динамика в остальных возрастных группах связана со снижением факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС). Среди пациентов молодого возраста выявляются специфические модифицируемые факторы риска ИБС и ИМ, которые в настоящее время получили широкое распространение. Сюда относят злоупотребление наркотическими токсическими веществами, среди которых чаще всего выявляют употребление кокаина [5, 6]. В токсических дозах анаболические стероиды и энергетические напитки оказывают различные неблагоприятные эффекты на сердечно-сосудистую систему и могут провоцировать развитие ИМ [7, 8]. Другими значимыми факторами являются психологический стресс и депрессия, нарушение свертываемости крови [9, 10].

Приводим собственное клиническое наблюдение молодого пациента со специфическими факторами риска ИБС.

#### Клиническое наблюдение

Пациент С., 28 лет, поступил 25.06.2019 в ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» в отделение реанимации и интенсивной терапии по скорой медицинской помощи с жалобами на очень сильные давящие боли за грудиной и в области сердца, отдающие в спину, обе руки, левую ключицу,

выраженную одышку, слабость, холодный пот.

**Анамнез заболевания.** Пациент – активный спортсмен. С 2011 г. занимался боевыми единоборствами с регулярными спортивными тренировками, которые сопровождалось поднятием тяжестей и приемом анаболических стероидов (метандростенолон и тестостерон) курсами раз в 3–4 мес. С 2011 г. постоянно принимает один и тот же энергетический напиток (состав: альпийская вода, таурин (250 мг/100 мл), кофеин (32 мг/100 мл), витамины группы В (В<sub>3</sub>, В<sub>5</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>), сахароза, глюкоза, регуляторы кислотности (лимонная кислота, гидрокарбонат натрия, карбонат магния), красители (сахарный колер простой, рибофлавин), ароматизаторы) по 250 мл по 5–6 банок в сутки. С 2016 г. прекратил заниматься боевыми единоборствами, но продолжал регулярные физические тренировки с поднятием тяжестей. В 2017 г. начал курить по 10 сигарет в день, с апреля 2019 г. курит по 20 сигарет в день. С июля 2018 г. после смерти отца от черепно-мозговой травмы с кровоизлиянием в мозг пациент находился в состоянии психоэмоционального стресса, спал по 4–6 ч в сутки, не чувствовал себя отдохнувшим после сна. В течение этого времени интенсивно работал и активно занимался бодибилдингом. В конце мая 2019 г. после кровопускания (по религиозному обряду) у больного повысилась температура тела до 39 °С, появилось частое мочеиспускание. Данные проявления отмечались в течение 2 нед., но к врачам не обращался и лекарства не принимал. С этого времени до момента госпитализации похудел на 10 кг.

22.06.2019 пациент начал очередной курс анаболических гормонов. 24.06.2019 в 22:00 после употребления 1 банки энергетического напитка пациент приступил к физической тренировке, хотя обычно тренируется днем. В начале тренировки внезапно возникли очень сильные головные боли, головокружение, затем тошнота и однократная рвота. Прекратил тренировку и вернулся домой. Около 24 ч ночи обратился в

отделение оказания круглосуточной медицинской помощи, где был осмотрен терапевтом. Выполненная тогда же электрокардиограмма (ЭКГ) изменений не показала. Лечение назначено не было. 25.06.2019 около 2 ч ночи пациент проснулся из-за сильной боли за грудиной и в области сердца, отдающей в спину, обе руки и левую ключицу. Больной терпел боль в течение всего дня, лекарств не принимал, за медицинской помощью не обращался. 25.06.2019 в 19 ч в связи с присоединением слабости, холодного пота, выраженной одышки и нарастанием болей вплоть до чувства страха смерти больной вызвал скорую помощь и был доставлен в больницу.

**Анамнез жизни.** В детстве перенес аппендэктомию и гепатит А. Лекарства не принимал. Аллергии не отмечал. Алкоголь не употребляет. Привычное артериальное давление (АД) 110/70 мм рт. ст. Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям не отягощена.

**Результаты физикального обследования при поступлении.** Состояние тяжелое. Сознание ясное. Положение активное. Кожные покровы обычной окраски, теплые, влажные. Отеков нет. Рост 176 см, масса тела 81 кг, индекс массы тела 26,15 кг/м<sup>2</sup>, окружность талии 88 см, температура тела 37,1 °С. При перкуссии звук легочный, притупления нет. При аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений (ЧДД) 18 в минуту, насыщение крови кислородом 96 %. Область сердца не изменена, верхушечный толчок ослабленный. Перкуторно: границы сердца не расширены. При аускультации тоны сердца звучные, ритмичные, отмечается ослабление I тона на верхушке. ЧСС 90 в минуту, АД 100/70 мм рт. ст. Периферические артерии и вены не изменены. Язык розовый, влажный. Живот симметричный, при пальпации мягкий, безболезненный. Пальпируется край печени по краю реберной дуги. Область почек не изменена. Симптом поколачивания отрицательный.

**Результаты клинико-диагностического обследования.**

Рентгенография грудной клетки (25.06.2019): без патологии.

Данные ЭКГ при поступлении (25.06.2019; рис. 1, А): отмечался подъем сегмента ST в отведениях I, AVL, V1–V6 с максимумом до 6 мм – острая стадия переднераспространенного ИМ левого желудочка (ЛЖ).

Коронароангиография (25.06.2019): тип кровоснабжения сердца сбалансированный. Ствол левой коронарной артерии обычно развит, не изменен. Окклюзия передней нисходящей артерии (ПНА) в проксимальном сегменте, дистальные сегменты не визуализируются. Диагональная ветвь не визуализируется (рис. 2, А). Огибающая ветвь, ветвь тупого края, правая коронарная артерия не изменены. Заключение: острая окклюзия ПНА.

25.06.2019 проведена операция: механическая реканализация, тромбэкстракция, ангиопластика и стентирование ПНА стентом с лекарственным покрытием (IDES).

Ход операции. Коронарным проводником проведена реканализация окклюзии проксимального сегмента ПНА, проводник проведен в ее дистальный сегмент. Выполнена тромбэкстракция, удалены фрагменты тромбов (с фибрином содержимым). При контрольной коронарографии результат признан неоптимальным: тромботическая окклюзия дистального и верхушечного сегментов ПНА, окклюзия дистального сегмента диагональной ветви. В зоне окклюзии выполнена ангиопластика баллонным катетером 2,0×20 и 2,5×20 мм давлением 14 атм. Подключен раствор эптифибатида 6,2 мл (2-кратно), параллель-

но подключено дозированное введение препарата со скоростью 11 мл/ч. В зону резидуального стеноза проксимального сегмента ПНА позиционирован и имплантирован стент Promus PREMIER (Boston Scientific, США) 3,5×28 мм (давление 18 атм.). В области окклюзии многократно выполнены тромбэкстракции (с удалением фрагментов тромбов) и ангиопластика баллонными катетерами 2,0×20 и 2,5×20 мм давлением 4 и 6 атм. Кровоток в области стентированного сегмента TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) – 3 (нормальный кровоток); зон диссекций, экстравазации контрастного препарата, осточных гемодинамически значимых стенозов нет. Кровоток в дистальном и верхушечном сегментах TIMI – 0 (отсутствие антеградного кровотока).

Непосредственный результат. Кровоток в ПНА: TIMI 3 (в проксимальном сегменте), TIMI 0 (в дистальном и верхушечном сегментах; рис. 2, В).

Эхокардиография (ЭхоКГ) в В- и М-режиме с доплеровским анализом (26.06.2019). В- и М-режим: аорта не уплотнена, корень 3,4 см, восходящий отдел 3,5 см (норма 2,0–3,7 см). Клапанный аппарат интактный. Левое предсердие: переднезадний размер 3,6 см (норма 2,0–4,0 см), апикальный размер 3,7×4,2 см (норма <4,4×4,8 см). Правое предсердие: 3,2×3,8 см (норма <4,4×4,8 см). Правый желудочек: переднезадний размер 2,5 см (норма 2,1–3,5 см), межжелудочковая перегородка 1,0 см (норма 0,6–1,0 см).

Задняя стенка ЛЖ 1,0 см (норма 0,6–1,0 см). ЛЖ: конечный диастолический размер 5,5 см (норма у

мужчин 4,2– 5,8 см); конечный систолический размер 4,4 см. Фракция выброса ЛЖ 38 % (норма у мужчин >52 %). Нарушение сократимости миокарда – акинез базально-перегородочного, среднеперегородочного, верхнеперегородочного, верхнебокового, верхненижнего, верхнепереднего, верхнезаднего сегментов, базального переднеперегородочного, среднего переднеперегородочного сегментов ЛЖ. Разделения листков перикарда нет. Нижняя полая вена не расширена, коллабирует на вдохе >50 %. Допплеровский анализ: аортальный клапан – регургитации не выявлено, митральный клапан – регургитация I степени, трикуспидальный клапан – регургитация I степени. Систолическое давление в легочной артерии 20 мм рт. ст. Клапан легочной артерии: регургитация I степени.

Заключение. Полости сердца не расширены. Нарушение локальной сократимости ЛЖ. Снижение глобальной сократительной способности ЛЖ. Недостаточность митрального клапана I степени. Недостаточность трикуспидального клапана I степени.

В отделении рентгенэндоваскулярной хирургии проводилось следующее лечение: гепарин 5000 МЕ/мл подкожно 4 р./сут, ацетилсалициловая кислота 100 мг 1 таблетка вечером, омега-3 20 мг 1 таблетка 1 р./сут (25.06.2020–01.07.2020), варфарин 2,5 мг по 2 таблетки вечером, бисопролол 5 мг 1 таблетка утром, аторвастатин 40 мг 1 таблетка вечером, клопидогрел 75 мг 1 таблетка утром, эналаприл 2,5 мг 1 р./сут, спиронолактон 25 мг 1 таблетка утром (01.07.2020–04.07.2020).

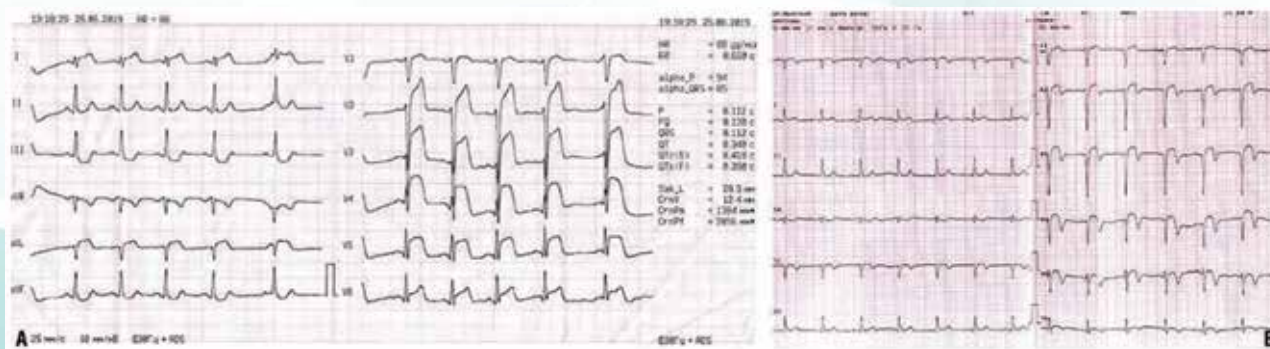


Рисунок 1. Данные ЭКГ при поступлении (А) и при выписке (В)



**Рисунок 2.** Данные интраоперационной коронароангиографии. А – полная окклюзия ПНА тромбом в проксимальном сегменте; В – восстановление кровотока в ПНА после тромбэкстракции, баллонной ангиопластики и стентирования

Данные лабораторных методов исследования в динамике наблюдения. Клинический анализ крови: 26.06.2019 – гемоглобин 164,0 г/л, эритроциты  $5,44 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты  $193 \times 10^9$ /л, лейкоциты  $17,2 \times 10^9$ /л, гематокрит 47,3; 02.06.2019 – гемоглобин 162,0 г/л, эритроциты  $5,52 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты  $198 \times 10^9$ /л, лейкоциты  $7,51 \times 10^9$ /л, СОЭ 19 мм/ч, гематокрит 47,5.

Биохимический анализ крови: 26.06.2019 – глюкоза 6,94 ммоль/л, холестерин 4,07 ммоль/л, триглицериды 1,94 ммоль/л, белок общий 61 г/л, мочевины 4,4 ммоль/л, креатинин 63,53 мкмоль/л, билирубин общий 8,8 мкмоль/л, натрий 137 ммоль/л, калий 3,5 ммоль/л, хлор 98 ммоль/л; 27.06.2019 – без патологии.

Глюкоза цельной крови: 27.06.2019 – 5,5, 10,3, 7,1 ммоль/л, 28.06.2019 и 02.07.2019 – в пределах нормы.

Общий анализ мочи: 26.06.2019 – белок 0,5 г/л; 02.07.2019 – белок отрицательный.

Коагулограмма: 26.06.2019 и 29.06.2019 – в пределах нормы; 28.06.2019 – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) >100 с; международное нормализованное отношение (МНО) 1,00, протромбиновое время 13,3 с; 01, 02, 03 и 04.07.2019 – АЧТВ 24,0 с, МНО 0,88, 2,10, 1,96 и 2,50 соответственно; 03 и 04.07.2019 – протромбиновое время 23,8 и 29,7 с соответственно.

Тропонин (26.06.2019) 27,00–89,70 нг/мл.

Оценка психоэмоционального стресса по тесту Ридера соответствовала 1,71 балла – высокий уровень психоэмоционального стресса.

Суточный мониторинг ЭКГ по Холтеру (02.07.2019): синусовый ритм. Максимальная ЧСС 112 в минуту. Минимальная ЧСС 69 в минуту. Средняя ЧСС 78 в минуту. Зарегистрированы 1 одиночная желудочковая и 2 одиночные наджелудочковые экстрасистолы. Достоверной ишемической динамики сегмента ST и клинически значимых пауз не выявлено.

ЭхоКГ в В- и М-режиме с доплеровским анализом (04.07.2019). Заключение: Нарушение локальной сократимости. Тромб в полости ЛЖ (размер 21×17 мм). Глобальная сократимость миокарда ЛЖ снижена (фракция выброса 40 %). Данные ЭКГ при выписке (04.07.2019; рис. 1, В): сохраняется подъем сегмента ST в отведениях I, AVL, V1–V5 с максимумом до 2 мм; выраженный регресс R в отведениях I, AVL, V2, V5, V6; QS в V3, V4; формирование отрицательного T в отведениях I, AVL, V1–V6 – подострая стадия переднераспространенного трансмурального ИМ ЛЖ.

Клинический диагноз. Основное заболевание: трансмуральный переднераспространенный инфаркт миокарда левого желудочка с подъемом сегмента ST от 25.06.2019. Ме-

ханическая реканализация, тромб-экстракция, транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование ПНА стентом Promus Premier 3,5×28 мм от 25.06.2019. Осложнения основного заболевания: острая аневризма верхушечной переднеперегородочной области левого желудочка. Тромб в полости левого желудочка.

Пациент выписан 05.07.2019 под наблюдение врача-кардиолога поликлиники по месту жительства.

Состояние при выписке: удовлетворительное. Кожные покровы обычной окраски, отеков нет. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧДД 16 в минуту. Тоны сердца приглушены, ритмичны. ЧСС 60 в минуту. АД 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Данные коагулограммы: МНО 3,20; протромбиновое время 35,2 с.

Рекомендации при выписке: 1) диета с ограничением жиров, углеводов, соли; 2) медикаментозная терапия: клопидогрел 75 мг утром в течение 1 года, ацетилсалициловая кислота 75 мг вечером в течение 1 мес., варфарин 2,5 мг 1,5 таблетки вечером (контроль МНО, целевой уровень 2,0–3,0), омега-3 20 мг вечером, аторвастатин 40 мг вечером, спиронолактон 25 мг утром, бисопролол 2,5 мг утром, периндоприл 2,5 мг днем; 3) контроль ЭхоКГ через 10 дней (тромб в ЛЖ); контроль биохимических показателей крови, МНО.

## Обсуждение

У данного больного имеются три классических фактора риска ИБС: мужской пол, курение и психоэмоциональный стресс при отсутствии наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям, повышению уровня холестерина, наличия в анамнезе сахарного диабета, гипертонии.

В то же время возраст пациента не предполагал наличие классических симптомов ИБС. Признаков атеросклероза коронарных артерий при коронароангиографии не выявлено. Стаж курения около двух лет до 10 сигарет в сутки, и только в течение последних 3 мес. перед ИМ – 20 сигарет в день, что соответствует индексу курильщика 1,3 пачка/лет, который не расценивается как значимый. Только длительное нахождение пациента в состоянии психоэмоционального напряжения (высокий уровень стресса по тесту Ридера) является существенным фактором риска развития ИМ.

Более важными факторами, которые могли спровоцировать развитие ИМ у этого пациента, являются длительные, около 8 лет, занятия спортом: боевыми единоборствами, бодибилдингом с регулярным использованием стероидных анаболических препаратов, таблеток метан-дростенолона и тестостерона внутримышечно. Это, вероятно, послужило причиной высокого уровня гемоглобина, эритроцитов и гематокрита в крови, т.к. такие изменения характерны для всех занимающихся атлетической гимнастикой и использующих препараты тестостерона. Известно, что увеличение числа эритроцитов приводит к сгущению крови и замедлению кровотока [7], что, в свою очередь, создает условия для развития тромбоза и могло послужить одной из причин тромбообразования у этого пациента.

В качестве еще одного значимого фактора риска развития ИМ можно рассматривать злоупотребление энергетическим напитком. Пациент регулярно в течение 8 лет употреблял до 1,5 л данного напитка в сутки. Одна банка объемом 250 мл содержит 80 мг кофеина. По данным

Европейского агентства по безопасности продуктов питания, безопасным считается потребление в сутки до 400 мг кофеина [11]. В то же время в докладе агентства говорится, что неблагоприятный эффект в виде беспокойства, нервозности, бессонницы, тремора возникает при употреблении энергетических напитков с ежедневной дозой 250–500 мг кофеина, что говорит о перевозбуждении симпатической нервной системы и развитии на этом фоне различных неблагоприятных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. В частности, повышение систолического и диастолического АД отмечается при употреблении более 250 мг кофеина в сутки. Данные по ИМ противоречивы. Употребление кофе в суточной дозе 814 мл, или 4 и более чашек в день, независимо от способа его приготовления ассоциируется с повышенным риском возникновения ИМ [11, 12]. Такое количество кофе может в среднем содержать около 300–400 мг кофеина. Применительно к нашему пациенту, у которого среднесуточная доза потребления кофеина составляла около 480 мг, с учетом длительности и регулярности потребления можно сделать заключение о злоупотреблении энергетическим напитком и расценивать это как один из факторов риска развития ИМ.

Непосредственным триггером развития тромбоза в коронарной артерии и ИМ могла послужить перенесенная незадолго до этого инфекция, вероятно, с септициемией и сопровождавшаяся полиурией, что обусловило сгущение крови. Наличие инфекции приводит к активизации факторов системного воспаления, протромботической активности, повышенной биомеханической нагрузке и нарушению тонуса коронарных артерий, изменению метаболического баланса миокарда. Все эти факторы связывают с развитием ИМ на фоне инфекции, что было показано в различных исследованиях [13, 14].

Нарушение режима занятий спортом, возможно, также спровоцировало развитие ИМ. Оптимальным периодом для занятий спортом

является промежуток времени с 14:00 до 20:00, когда в соответствии с циркадными ритмами нервная и нейроэндокринная системы находятся в фазе активности, температура тела повышается [15]. В день развития ИМ пациент начал тренировку около 22 ч, тогда как обычно тренировался днем. К этому времени пик физиологической активности организма пройден и организм не готов к интенсивным физическим нагрузкам.

В литературе имеются очень скудные данные о влиянии времени занятия спортом, в частности бодибилдингом, на развитие ИМ. Известно, что тяжелые физические нагрузки могут спровоцировать развитие ИМ, но нет данных о связи их с временным фактором [16–18]. Не во всех исследованиях найдено подтверждение гипотезы о наличии наиболее благоприятного временного диапазона для проявления физических качеств [19]. В связи с этим в описанном нами наблюдении трудно однозначно утверждать, что нарушение режима занятия спортом непосредственно повлияло на развитие ИМ.

## Заключение

Представленное клиническое наблюдение интересно тем, что у пациента молодого возраста, длительно занимающегося бодибилдингом, с единственным традиционным фактором риска ИБС в виде длительного стрессового состояния, причиной ИМ могли стать такие специфические факторы, как длительное употребление анаболических стероидов и злоупотребление энергетическими напитками. Непосредственным же триггером, возможно, послужили перенесенная инфекция и позднее время начала тренировки. Развитие обширного трансмурального ИМ с формированием аневризмы ЛЖ при отсутствии поражения атеросклерозом коронарных артерий ставит вопрос о причинах массивного тромбоза и требует выяснения его механизма. ■

*Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>*

*Впервые опубликовано в журнале «РМЖ», № 10, 2020*

# Оптимизация лечения отечного синдрома у больных с хронической сердечной недостаточностью



А.Г. Евдокимова, Е.В. Коваленко, В.В. Евдокимов, И.М. Михайлова  
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

**В статье представлены механизмы развития синдрома задержки жидкости у больных ХСН. Показано преимущество применения петлевого диуретика с антиальдостероновым эффектом – торасемиды и антагониста минералокортикоидных рецепторов – эплеренона в комплексной терапии ХСН.**

Несмотря на кардинальные изменения в понимании патогенеза и принципов терапии больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), направленные на улучшение прогноза, за 16 лет (с 1998 по 2014 г.) увеличилось число пациентов с любым функциональным классом (ФК) ХСН в 2 раза (с 7,18 млн до 14,92 млн), а пациентов с тяжелой ХСН III–IV ФК – в 3,4 раза (с 1,76 млн до 6,0 млн человек). При этом каждый третий пациент с ХСН имеет тяжелый ФК и связанный с этим высокий риск декомпенсации. Профилактика декомпенсации ХСН, которая часто заканчивается гибелью больного, остается важной задачей здравоохранения. Результаты исследования «ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН» показали, что основными проявлениями декомпенсации ХСН, потребовавшими госпитализации, были в 58,5% случаев увеличение отеков, появление застойных хрипов в легких, нестабильная гемодинамика; в 21,1% случаев – прогрессирование асцита и анасарки; в 18,5% – развитие острой левожелудочковой недостаточности [1].

## Патогенез развития отечного синдрома при ХСН

В основе формирования отечного синдрома при СН лежит снижение сократительной способности миокарда с уменьшением сердечного выброса и увеличением

конечно-диастолического объема и давления. При этом повышается давление в левом предсердии и легочных венах с последующим развитием явлений венозного застоя в малом круге кровообращения, отека легких. Увеличение давления в малом круге кровообращения, в свою очередь, приводит к росту постнагрузки на правый желудочек. Это способствует снижению выброса, росту конечного диастолического объема и давления в правом желудочке, в системе верхней и нижней полых вен. Затем происходит перемещение жидкости из сосудистого русла в интерстициальную ткань с развитием

периферических отеков. Снижение сердечного выброса автоматически приводит к уменьшению почечного кровотока и активизации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Выработаемый ангиотензин II вызывает спазм отводящей (эфферентной) артериолы нефрона с увеличением проксимальной реабсорбции и возможным повреждением клубочкового фильтра. Констрикция артериолы проксимального канальца приводит к падению давления в капиллярах и увеличению реабсорбции. В дистальных канальцах нефрона за счет действия альдостерона увеличивается реабсорбция



Рисунок 1. Механизм развития отечного синдрома при ХСН



натрия и жидкости, идущей за ним по осмотическому градиенту. В ме- дуллярной части собирательных трубочек происходит увеличение проницаемости эпителия для воды с усилением реабсорбции. Исхо- дя из этого, при ХСН происходит снижение натрийуреза как при концентрировании, так и при раз- ведении мочи. В итоге отмечается избыточная задержка жидкости в сосудистом русле с увеличением объема циркулирующей крови. По- вышение гидростатического давле- ния способствует формированию отечного синдрома. Его дополни- тельный компонент обусловлен снижением онкотического давле- ния в сосудистом русле из-за по- тери белка «застойной почкой» и феномена разведения. Схема фор- мирования отеков при ХСН пред- ставлена на рисунке 1.

### Принципы диуретической терапии

Согласно результатам трех эпидемиологических исследова- ний («ЭПОХА-ХСН», «ЭПОХА- Госпиталь-ХСН» и «ЭПОХА- Декомпенсация-ХСН»), назначение рекомендованной терапии ХСН в полном объеме на госпитальном этапе лечения происходит чаще,

чем на амбулаторном. После вы- писки из стационара, где боль- ные находились на лечении по поводу декомпенсации ХСН, бо- лее половины пациентов (54,7%) прекращали прием антагонистов минералокортикоидных рецепто- ров (АМКР). Отсутствие адекват- ного проведения базисной и диу- ретической терапии ХСН является одной из причин повторных госпи- тализаций. Установлено, что с каж- дой последующей госпитализацией значительно возрастает риск смер- ти. Прибавка в весе более 2 кг за не- делью, появление ортопноэ, кашля, приступов одышки в ночные часы, влажных хрипов в легких, набуха- ния яремных вен, периферических отеков у больных с ХСН являются признаками задержки жидкости в организме и требуют незамедли- тельной коррекции проводимой терапии. При синдроме задержки жидкости препаратами выбора яв- ляются диуретики, которые назна- чаются всем пациентам при ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) с отечным синдромом вне за- висимости от ФК, обязательно в сочетании с блокаторами РААС для уменьшения симптомов, повыше- ния толерантности к физической нагрузке и сокращения риска го-

спитализации. Пациентам с ХСН с сохранной ФВ или СН с проме- жуточной ФВ применение диуре- тиков рекомендуется только при наличии застойных явлений для уменьшения симптомов [2]. Диуре- тики восстанавливают нормальное соотношение натрия и воды в моче. Выделяют несколько групп моче- гонных препаратов в зависимости от точки приложения воздействия в нефроне. Характеристика основ- ных представителей различных групп мочегонных средств дана в таблице 1 [3, 4].

На начальных стадиях ХСН воз- можно эффективное назначение тиазидных диуретиков. Однако при более тяжелых стадиях ХСН и зна- чительном снижении скорости клу- бочковой фильтрации (СКФ), когда тиазидные диуретики перестают работать, целесообразно примене- ние петлевых мочегонных средств. Ведение больных с декомпенсаци- ей ХСН требует обязательного со- блюдения основных принципов диуретической терапии. Начинать лечение следует с минимальных доз с постепенным повышением до эф- фективной под контролем клини- ческого статуса, суточного диуреза, электролитного баланса, СКФ. Де- гидратационная терапия включает

Таблица 1. Классификация диуретических препаратов

Название группы	Представители	Место действия в нефроне	Сила действия	Механизм действия	Химическая структура
Петлевые диуретики	Фуросемид Торасемид Этакриновая кислота Бумтанид	Восходящая часть петли Генле	Мощная	Ингибиторы транспорта натрия, калия, хлора	Сульфонамидные производные (исключение-этакриновая кислота)
Тиазидные и тиазиподобные диуретики	Гидрохлоротиазид Хлорталидон Индапамид	Дистальный каналец	Умеренная	Ингибиторы транспорта натрия и хлора	Сульфонамидные, тиазидные и нетиазидные производные
Ингибиторы карбоангидразы	Ацетазоламид	Проксимальный каналец	Слабая	Ингибиторы карбоангидразы	Сульфонамидное производное
Калийсберегающие диуретики	Триамтерен Амилорид	Конечная часть дистального каналца и собирательные трубочки	Слабая	Блокаторы натриевых каналов эпителия почек	Несульфонамидное соединение разной структуры
	Спиринолактон Эплеренон			Блокаторы альдестероновых рецепторов	Стероидное соединение

Таблица 2. Диуретическая терапия в зависимости от функционального класса ХСН

ФК ХСН		Рекомендуемая диуретическая терапия
I		Не требуется назначение диуретиков
II	Без клинических признаков застоя	Малые дозы торасемида (2,5-5,0 мг/сут)
	С признаками застоя	Петлевые (или тиазидные) диуретики + эплеренон или спиронолактон
III	Поддерживающее лечение	Петлевые диуретики (лучше торасемид) Ежедневно в дозах, достаточных для поддержания сбалансированного диуреза + эплеренон или спиронолактон + ИКАГ
	Декомпенсация	Петлевые диуретики (лучше торасемид) ± тиазидные диуретики + эплеренон или спиронолактон + ИКАГ
IV		Петлевые диуретики (торасемид однократно или фуросемид 2 р/сут или внутривенно капельно) ± тиазидные диуретики + эплеренон или спиронолактон + ИКАГ + при необходимости механическое удаление жидкости

**Примечание.** ИКАГ – ингибиторы карбоангидразы

два этапа. На первом этапе желательно избегать применения ударных доз и быстрой дегидратации, чтобы не спровоцировать гиперактивацию нейрогормонов с развитием синдрома «рикошета» и дизэлектролитемии. Целью активного этапа лечения является достижение положительного диуреза: количество выделенной мочи должно превышать объем выпитой жидкости на 1–2 л с ежедневной потерей массы тела примерно на 1 кг. Как правило, это достигается назначением средних или иногда максимальных доз диуретиков. На втором этапе поддерживающей терапии рекомендуется регулярный, желателен ежедневный, прием мочегонных препаратов в минимально эффективных дозах для поддержания сбалансированного диуреза и стабильной массы тела. Возможно развитие резистентности к диуретической терапии. Основными причинами этого состояния могут быть нарушения электролитного баланса (гипокалиемия <3,5 ммоль/л; гипонатриемия <135 ммоль/л), вторичный гиперальдостеронизм, снижение онкотического давления крови на фоне гипоальбуминемии, значимое снижение СКФ, метаболический алкалоз. Одним из вариантов преодоления резистентности может быть назначение комбинации мочегонных средств с разными точками приложения в нефроне, обязательно в сочетании с инги-

биторами РААС и АМКР. По показаниям осуществляются введение альбумина или плазмы, механическое удаление жидкости, в зависимости от уровня артериального давления (АД) следует рассмотреть внутривенное капельное введение эуфиллина или допамина в малых дозах. Алгоритм назначения диуретиков при ХСН представлен в таблице 2 [5].

#### Особенности применения торасемида

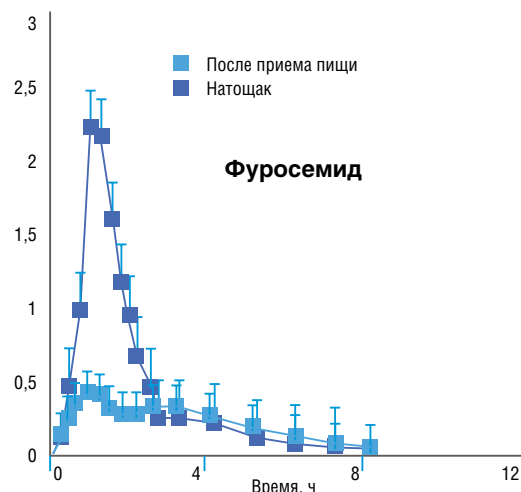
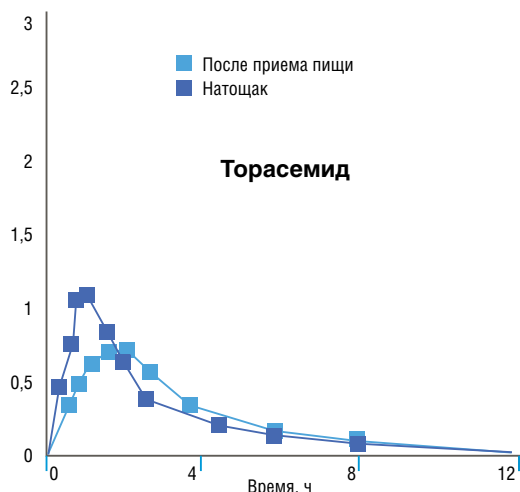
Оптимальным препаратом из группы петлевых диуретиков для лечения больных с ХСН является торасемид, доказавший положительное влияние на процессы ремоделирования миокарда и прогноз у данной категории больных. Препарат показал преимущества клинической эффективности по сравнению с фуросемидом, который многие годы оставался эталонным диуретиком для лечения отеочного синдрома при ХСН. Торасемид обратимо связывается с котранспортером натрия/хлора/калия, расположенным в апикальной мембране толстого сегмента восходящей петли Генле, ингибируя реабсорбцию ионов натрия. В результате уменьшаются осмотическое давление внутриклеточной жидкости и реабсорбция воды. В отличие от других петлевых диуретиков торасемид обладает антиальдостероновым действием [6].

#### Фармакокинетические и фармакодинамические особенности торасемида

Торасемид относится к липофильным препаратам. Имеет стабильную биодоступность – в среднем 80–90%, в то время как у фуросемида наблюдается разброс показателя от 15 до 80%. Абсорбция препарата существенно не зависит от приема пищи (рис. 2) [7].

После приема внутрь максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1–2 ч, поэтому препарат начинает работать не сразу, а примерно через 1 ч после приема внутрь, максимальный эффект наблюдается через 2–3 ч. Постепенное накопление активного вещества снижает риск развития толерантности [8]. Кроме этого, плавное диуретическое действие торасемида сопровождается уменьшением количества мочеиспусканий по сравнению с таковым при приеме фуросемида и не ограничивает активность пациентов (рис. 3).

По сравнению с другими петлевыми диуретиками торасемид имеет продолжительный диуретический эффект (до 18 ч) за счет увеличенного периода полувыведения – 3,5–4 ч. Связь с белками плазмы крови – более 99 %. Торасемид в основном (до 80%) метаболизируется в печени с помощью изоферментов системы цитохрома P450 с образованием трех метаболитов (M1, M3 и M5) [9]. Только



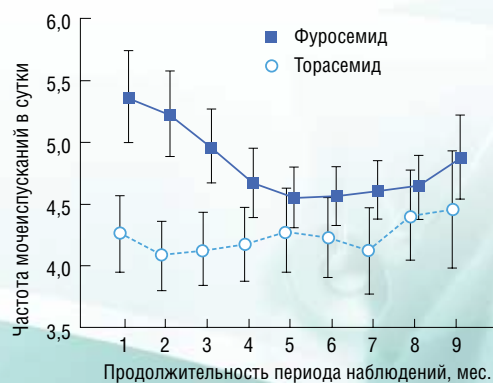
**Рисунок 2.** Фармакокинетика торасемида и фуросемида в зависимости от приема пищи

20% препарата выводится почками в неизменном виде. Поэтому нарушение функции почек не требует коррекции дозы препарата [10, 11]. При нарушении функции печени увеличиваются биодоступность и период полувыведения, однако кумуляция препарата не происходит за счет компенсаторного роста почечного клиренса [12]. У пожилых пациентов общий клиренс и период полувыведения препарата не меняются. Торасемид имеет меньшее сродство по сравнению с фуросемидом к альбумину, поэтому диуретический эффект препарата сохраняется у больных с гипоальбуминемией. Соотношение эквивалентных доз фуросемида и торасемида составляет 4–8:1 для здоровых лиц, 4:1 – для пациентов с СН и 2:1 – при хронической почечной недостаточности [13–15]. Основное действие препарата возрастает линейно в зависимости от

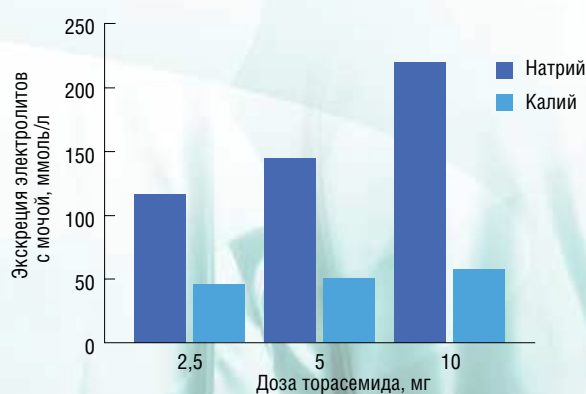
увеличения дозы, но экскреция калия при этом значимо не меняется (рис. 4) [7].

Важно, что препарат существенно не влияет на выведение калия и кальция из организма, более того, длительный прием торасемида не оказывает значимого отрицательного действия на углеводный и липидный обмен. Уникальность торасемида (среди петлевых диуретиков) состоит в его влиянии на РААС. Препарат снижает чувствительность рецепторов ангиотензина II 1-го типа и уменьшает восприимчивость гладкомышечных клеток сосудистой стенки к эндогенным вазоконстрикторам за счет активации натрий-кальциевого насоса, обеспечивающего выведение ионов кальция из клетки в обмен на вход ионов натрия, а также подавления входа ионов кальция в клетку [16, 17]. На фоне приема торасемида у больных с умеренно

выраженной ХСН уменьшаются уровень адреналина, образование тромбосана, увеличивается синтез простаглицлина. Препарат воздействует на альдостероновые рецепторы в почечных канальцах, миокарде, сосудистой стенке и способствует устранению геномных эффектов альдостерона. Его доказанное антифибротическое действие связано с подавлением активности карбокситерминальной протеиназы проколлагена 1-го типа – фермента, который катализирует альдостеронзависимую трансформацию проколлагена 1-го типа в коллаген [18–21]. Регулярный прием торасемида приводит к сокращению объемной фракции коллагена и выраженности фиброза. В экспериментальной работе применение торасемида на модели аутоиммунного миокардита приводило к уменьшению площади миокардиального фиброза, синтеза



**Рисунок 3.** Динамика частоты мочеиспусканий на фоне длительного приема торасемида и фуросемида



**Рисунок 4.** Экскреция электролитов на фоне различных доз торасемида

профиброгенного моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1-го типа, коллагена 3-го типа, альдостерон-синтазы в миокарде левого желудочка (ЛЖ). При этом данный эффект у фуросемида и пролонгированной формы торасемида не наблюдается [22–23].

Важно отметить, что диуретическая активность и антифибротические свойства торасемида отмечаются в разные сроки лечения. Так, антигипертензивный и мочегонный эффекты возникают сразу после приема начальной дозы, а реализация антифибротического действия – через 6–9 мес. непрерывной терапии [18].

Торасемид обладает метаболической нейтральностью: не приводит к существенной гипокалиемии, гипомagneмии, гиперурикемии, нарушению липидного и углеводного обмена.

#### **Доказательная база эффективности торасемида при ХСН**

В 1999 г. были опубликованы результаты сравнительного рандомизированного исследования РЕАСН с оценкой клинической эффективности торасемида и фуросемида у больных ХСН II–III ФК. Торасемид в большей степени улучшал качество жизни больных с ХСН. Однако достоверных различий между группами наблюдения по их влиянию на смертность и частоту госпитализаций выявлено не было [23]. Позднее результаты исследования TORIC (Torasemide In Congestive Heart Failure) показали способность торасемида не только улучшать клиническое состояние больных с ХСН, но и положительно влиять на долгосрочный прогноз. В исследовании участвовало 1377 больных с ХСН II–III ФК. Торасемид в дозе 10 мг/сут по сравнению с фуросемидом в дозе 40 мг/сут и другими диуретиками достоверно снижал показатели общей смертности – на 51,5%, сердечно-сосудистой смерти – на 59,7%, внезапной смерти – на 65,8%. В группе торасемида наблюдалось более значимое улучшение клинического состоя-

ния больных, сопровождавшееся снижением ФК ХСН. Отмечалась и лучшая переносимость препарата с меньшим развитием побочных эффектов. Так, торасемид достоверно реже приводил к развитию гипокалиемии, чем фуросемид (12,9 и 17,9% соответственно,  $p=0,013$ ) [24]. Последующие исследования эффективности торасемида у больных с ХСН II–III ФК показали, что 6-месячный прием препарата достоверно снижает уровень натрийуретического пептида в плазме крови, уменьшает конечно-диастолический размер, индекс массы миокарда и улучшает показатели диастолической функции ЛЖ [25].

В российском рандомизированном многоцентровом исследовании «ДУЭЛЬ-ХСН» оценивалось применение торасемида у пациентов с декомпенсацией ХСН. В группе торасемида у больных ХСН II–IV ФК регресс явлений декомпенсации кровообращения происходил на 5 дней раньше, чем в группе фуросемида. Наблюдалось более существенное повышение переносимости физической нагрузки в пробе с 6-минутной ходьбой на фоне приема торасемида по сравнению с таковым при приеме фуросемида (160 и 133 м соответственно,  $p < 0,01$ ). Кроме этого, в группе торасемида достоверно улучшились показатели диастолической функции ЛЖ. В очередной раз подтвердилась лучшая переносимость препарата. В группе торасемида реже развивались гипокалиемия и другие побочные эффекты по сравнению с таковыми в группе фуросемида (0,3 и 4,2% соответственно) [26].

В другом российском открытом многоцентровом рандомизированном исследовании «ТРИОЛЯ» [22] с участием больных с компенсированной ХСН II–III ФК сравнивались эффективность торасемида (Триграм, «Польфарма», Польша) и эффективность фуросемида. В обеих группах наблюдалось достоверное сопоставимое снижение ФК ХСН. Улучшение качества жизни и повышение толерантности к физической нагрузке по данным теста 6-минутной ходьбы в большей

степени отмечались в группе торасемида. Только торасемид способствовал достоверному увеличению ФВ ЛЖ, снижению уровня натрийуретического гормона и уровня альдостерона (на 22,6%,  $p < 0,001$ ), улучшению диастолической функции ЛЖ. А у больных в группе фуросемида отмечалось достоверное повышение маркера синтеза коллагена на 17,8% ( $p < 0,001$ ).

Аналогичные результаты были получены в рандомизированном многоцентровом исследовании «ПОЭТ», в котором торасемид в составе комбинированной терапии пациентов с ХСН II–III ФК по сравнению с фуросемидом приводил к более выраженному уменьшению отечного синдрома, улучшению качества жизни, показателей систолической функции ЛЖ, повышению толерантности к физической нагрузке [27].

Торасемид (Триграм) является средством, обладающим выраженным диуретическим эффектом и способностью связывать рецепторы альдостерона и уменьшать выраженность фиброза миокарда. В связи с указанными свойствами препарат необходимо применять длительно (пожизненно) для поддержания органопротекции.

Следует отметить, что препарат хорошо переносится, обладает метаболической нейтральностью и может применяться у больных не только с ХСН, но и с артериальной гипертензией (АГ), в т. ч. при резистентной АГ, с сопутствующими заболеваниями: сахарным диабетом, подагрой, гиперлипидемией, хронической болезнью почек (ХБП), у женщин при климактерическом синдроме, циррозе печени [20, 21].

Торасемид в России длительное время отсутствовал, оригинальные европейские препараты до настоящего времени недоступны. Около 10 лет назад на российском фармацевтическом рынке были зарегистрированы дженерики (под торговыми названиями Диувер и Триграм), которые хорошо переносятся и отвечают всем требованиям GMP. Триграм является клинически эффективным, безопасным и более

экономичным препаратом. Специальные фармакологические исследования показали, что Тригрим полностью эквивалентен препарату Торем (компания Roche), применяемому в странах Европы. В России Тригрим зарегистрирован как диуретический препарат для лечения ХСН и АГ как в монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными средствами.

Таким образом, торасемид является приоритетным петлевым диуретиком в лечении отежного синдрома при ХСН с доказанным влиянием на прогноз и уникальными фармакологическими свойствами, определяющими продолжительное диуретическое и антиальдостероновое действие с уменьшением явлений фиброза миокарда. Торасемид улучшает клиническое состояние, качество жизни больных ХСН и повышает толерантность к физической нагрузке. Регулярный прием торасемида сокращает частоту и продолжительность госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН. Препарат показал отличную переносимость без развития значимых отрицательных метаболических и электролитных нарушений.

### **Эффективность антагонистов минералокортикоидных рецепторов при ХСН**

Одним из принципов успешности лечения отежного синдрома у больных ХСН является совместное применение диуретиков с блокаторами РААС. Установленный феномен «ускользания» блокады синтеза альдостерона на фоне длительного приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и полученные результаты исследования RALES стали основанием для включения АМКР в основную группу препаратов для лечения больных тяжелой ХСН с ФВ ЛЖ <40%. Блокада минералокортикоидных рецепторов приводит к уменьшению гипергидратации, гипокалиемии, уровня проколлагена 3-го типа, реактивного интерстициального

фиброза миокарда, вариабельности ритма сердца, увеличению захвата норадреналина миокардом и барорефлекторной чувствительности. Это, в свою очередь, способствует сокращению массы миокарда, объемов ЛЖ после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ); улучшению систолической и диастолической функции ЛЖ, снижению риска развития аритмий, показателей общей смертности, частоты госпитализаций, риска внезапной сердечной смерти у постинфарктных больных ХСН [28]. Добавление спиронолактона в дозе 12,5–50 мг/сут к комплексной терапии больных ХСН III–IV ФК достоверно снижало общую смертность на 30% ( $p < 0,001$ ) в исследовании RALES. В группе спиронолактона были отмечены выраженное улучшение клинического состояния больных и снижение числа госпитализаций из-за прогрессирования ХСН. Однако даже прием минимальных доз препарата приводил к развитию гинекомастии у 10% пациентов, что явилось причиной их исключения из исследования [29]. Это связано со способностью спиронолактона воздействовать не только на минералокортикоидные рецепторы, расположенные в эпителии почечных канальцев, эпителии и гладкомышечных клетках сосудов, сердца, но и на андрогенные и прогестероновые рецепторы. Решение данной проблемы реализовалось при появлении на фармацевтическом рынке селективного АМКР эплеренона.

Эплеренон является селективным блокатором минералокортикоидных рецепторов с минимальной активностью в отношении андрогенных и прогестероновых рецепторов (аффинность к ним в 100 раз меньше, чем у спиронолактона). Препарат хорошо абсорбируется после приема внутрь. При этом прием пищи не оказывает влияния на абсорбцию препарата. Биодоступность составляет 69%. Связывается с белками на 50%. Период полувыведения составляет 4–6 ч. Максимальная концентра-

ция препарата в плазме выявляется через 1,5–2 ч после приема пероральной формы. Метаболизм эплеренона осуществляется с помощью цитохрома P450 (CYP3A4) с трансформацией до неактивных метаболитов. Выведение препарата в большей степени происходит с мочой – 67%, около 32% – с калом [31]. В неизмененном виде элиминируется менее 5% дозы препарата. У пациентов пожилого возраста коррекции стартовой дозы не требуется, однако рекомендуется тщательный контроль уровня калия. Тяжелые нарушения функции почек и печени являются противопоказаниями для назначения эплеренона.

Проведенные исследования доказали не только положительное влияние эплеренона на прогноз у больных с ХСН, но и способность препарата снижать риск развития ХСН. Так, в исследовании REMINDER с участием 1012 больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) без проявлений СН назначение эплеренона в дозе 25–50 мг/сут приводило к снижению концентрации натрийуретических пептидов (BNP и N-терминальный фрагмент BNP), обладающих высокой отрицательной прогностической ценностью в диагностике ХСН. Через 1 мес. наблюдения концентрация натрийуретических пептидов была повышена у достоверно меньшего количества больных в группе эплеренона (16%) по сравнению с группой контроля (25,9%) ( $p < 0,0002$ ) [32]. Одним из первых проектов с оценкой эффективности эплеренона у больных с клиническими проявлениями ХСН и сниженной ФВ ЛЖ после перенесенного ИМ было рандомизированное плацебо-контролируемое исследование EPHEBUS [33]. В исследовании приняли участие 6632 больных с ОИМ сроком от 3 до 14 сут (в среднем 7,3 сут) с ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$  (средняя ФВ составила 33%) и клиническими проявлениями ХСН I–IV ФК по NYHA. Прогноз улучшался уже на фоне месячного приема препарата – смертность в группе эплеренона была ниже на 31% ( $p = 0,004$ ).

К завершению наблюдения в группе эплеренона достоверно снизились сердечно-сосудистая смертность на 17%, ( $p=0,005$ ); комбинированный показатель смертности от сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) и частоты первой госпитализации по поводу ССЗ – на 13%, ( $p=0,002$ ); общая смертность и частота любой госпитализации – на 8% ( $p=0,02$ ); частота первой госпитализации по поводу ХСН – на 15% ( $p=0,03$ ). В 2010 г. были опубликованы результаты плацебо-контролируемого исследования EMPHASIS-HF, в котором приняли участие 2737 пациентов с ХСН II ФК и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ в среднем составила 26,1%) с предшествующей госпитализацией в течение ближайших 6 мес. по какой-либо сердечно-сосудистой причине или с повышенным уровнем одного из натрийуретических пептидов: BNP  $\geq 250$  пг/мл или N-терминальный фрагмент pro-BNP  $\geq 500$  пг/мл у мужчин и  $\geq 750$  пг/мл у женщин. Эплеренон назначался исходно в дозе 25 мг 1 р./сут с последующим увеличением через 4 нед. до 50 мг 1 р./сут под контролем уровня калия. Средняя доза эплеренона составила  $39,1 \pm 3,8$  мг/сут. Включение эплеренона в состав стандартной терапии ХСН способствовало достоверному снижению риска смерти по сердечно-сосудистой причине и/или госпитализации по поводу ХСН на 37% ( $p < 0,001$ ). По отдельным составляющим комбинированной

конечной точки получена сопоставимая положительная динамика: эплеренон уменьшил риск смерти по сердечно-сосудистой причине на 24% ( $p=0,01$ ), а число госпитализаций из-за прогрессирования ХСН – на 42% ( $p < 0,001$ ) [34].

Эффект эплеренона не зависел от возраста больных, гендерных различий, уровня АД и частоты сердечных сокращений, наличия АГ, сахарного диабета, фибрилляции предсердий, почечной дисфункции, этиологии развития ХСН. Эплеренон в исследовании показал высокий профиль безопасности. Достоверно более частое развитие гиперкалиемии (уровень калия  $> 5,5$  ммоль/л) в группе эплеренона у 158 (11,8%) пациентов по сравнению с таковым при приеме плацебо у 96 больных (7,2%) ( $p < 0,001$ ) требовало коррекции дозы препарата, но не явилось причиной прекращения лечения препаратом. Частота развития таких побочных эффектов, как гинекомастия и ухудшение функции почек, была схожей с таковой в группе плацебо, а эпизоды гипокалиемии (уровень калия  $< 3,5$  ммоль/л) достоверно чаще развивались в контрольной группе (11% против 7,5%,  $p=0,002$ ). Незначительная частота развития эндокринологических осложнений (в виде гинекомастии и импотенции у мужчин или дисменореи у женщин – 0,7% против 1% в группе плацебо) обусловлена меньшим средством к рецепторам прөгесте-

рона ( $< 1\%$ ) и андрогеновым рецепторам ( $< 0,1\%$ ).

На основании результатов проведенных исследований АМКР должны применяться у всех пациентов с симптомами ХСН II–IV ФК и ФВ ЛЖ  $< 40\%$  для снижения риска смерти, повторных госпитализаций и улучшения клинического состояния вместе с иАПФ (блокаторами рецепторов ангиотензина) и  $\beta$ -адреноблокаторами (класс рекомендаций I, уровень доказательности A). Назначение препаратов из этой группы следует рассмотреть у пациентов с сохраненной и промежуточной систолической функцией ЛЖ для снижения количества госпитализаций по поводу ХСН (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) [2]. Перед назначением диуретической терапии, в т. ч. АМКР, необходимо оценить функцию почек с определением СКФ и уровня электролитов. Поскольку ХБП широко распространена в популяции больных ХСН (от 20 до 60%), выбор препарата и коррекция дозы должны проводиться с учетом СКФ (табл. 3) [35].

### Заключение

Оптимизация лечения пациентов с ХСН – трудная и не до конца решенная задача. В клинической практике ежедневно приходится сталкиваться с проблемой выбора оптимального лекарственного средства. В этом случае целесообразно отдавать предпочтение препаратам с доказанной клини-

Таблица 3. Дозировки диуретиков при ХСН с учетом СКФ

Препарат	Начальная доза, мг	Средняя терапевтическая доза, мг	Коррекция дозы при снижении СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>
Петлевые диуретики			
Торасемид	2,5-10	10-20	Коррекция дозы не требуется
Фуросемид	20-40	40-240	
Тиазидные диуретики			
Гидрохлоротиазид	25	12,5-100	Не рекомендуется при СКФ $< 30$
Индапамид	2,5	2,5-5	
Калийсберегающие диуретики			
Эплеренон	25	50	Не показан при СКФ $< 50$
Спиронолактон	25	25-100	Не показан при СКФ $< 30$

ческой эффективностью, положительным влиянием на прогноз, предсказуемым действием, хорошей переносимостью и экономически более доступным для больного. В нашей стране торасемид и эплеренон с доказанной биоэкви-

валентностью оригинальным препаратами зарегистрированы под торговыми названиями: Триграмм с дозировками 2,5 мг, 5 мг, 10 мг; Эспири («Польфарма», Польша) с дозировками 25 мг и 50 мг. Разнообразии дозировок в реальной

клинической практике облегчит титрацию препаратов на разных этапах диуретической терапии, а приемлемая цена и количество таблеток в упаковке (Триграмм № 30) повысят приверженность пациента лечению. ■

## Список литературы:

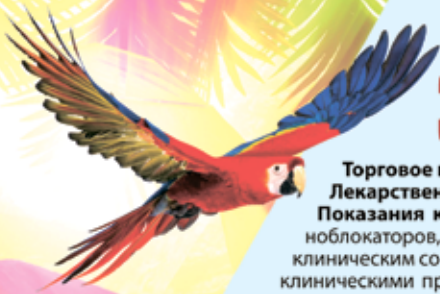
1. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать // Российский кардиологический журнал. 2016. № 8(136). С. 7–13 [Fomin I.V. Hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' v Rossijskoj Federacii: chto segodnya my znaem i chto dolzhny delat' // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2016. № 8(136). S. 7–13 (in Russian)].
2. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграмбекова Ю.Л., Беленков Ю.Н. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) // Сердечная недостаточность. 2017. № 18(1). С. 3–40 [Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N. i dr. Klinicheskie rekomendacii. Hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' (HSN) // Serdechnaya nedostatochnost'. 2017. № 18(1). S. 3–40 (in Russian)].
3. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 3-е изд. М., 2005. 1536 с. [Metelitsa V.I. Spravochnik poklinicheskoi farmakologii serdechno-sosudistykh lekarstvennykh sredstv. 3-e izd. M., 2005. 1536 s. (in Russian)].
4. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Шилов Е.М. и др. Рациональная фармакотерапия в нефрологии: руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра, 2006. 896 с. [Muhin N.A., Kozlovskaja L.V., Shilov E.M. i dr. Racional'naja farmakoterapija v nefrologii: rukovodstvo dlja praktikujushhix vrachej. M.: Litterra, 2006. 896 s. (in Russian)].
5. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (4-й пересмотр) // Сердечная недостаточность. 2013. № 14(7). С. 379–472 [Mareev V.Iu., Ageev F.T., Arutyunov G.P. i dr. Natsional'nye rekomendatsii OSSN, RKO i RN MOT po diagnostike i lecheniiu khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti (chetvertyi peresmotr) // Serdechnaia nedostatochnost'. 2013. № 14(7). S. 379–472 (in Russian)]
6. Bolke T., Achhammer I. Torasemide: review of its pharmacology and therapeutic use // Drugs Today. 1994. Vol. 8. P. 1–28.
7. Barr W.H., Smith H.L., Karnes H.A.T. et al. Torasemide dose proportionality of pharmacokinetics and pharmacodynamics // Prog Pharmacol Clinl Pharmacol, Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart, New York. 1990. Vol. 8(1). P. 29–37.
8. Castañeda-Hernández G., Caillé G. du Souich P. Influence of drug formulation on drug concentration-effect relationships // Clin Pharmacokinet. 1994. Vol. 26(2). P. 135–143.
9. Miners J.O., Rees D.L., Valente L. et al. Human hepatic cytochrome P450 2C9 catalyzes the rate-limiting pathway of torsemide metabolism // J Pharmacol Exp Ther. 1995. Vol. 272. P. 1076–1081.
10. Spahn H., Knauf H., Mutschler E. Pharmacokinetics of torasemide and its metabolites in healthy controls and in chronic renal failure // Eur J ClinPharmacol. 1990. Vol. 39. P. 345–348.
11. Gehr T.W., Rudy D.W., Matzke G.R. et al. The pharmacokinetics of intravenous and oral torsemide in patients with chronic renal insufficiency // Clin Pharmacol Ther. 1994. Vol. 56. P. 31–38.
12. Schwartz S., Brater D.C., Pound D. et al. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide in patients with cirrhosis // Clin Pharmacol Ther. 1993. Vol. 54. P. 90–97.
13. Murray M.D., Haag K.M., Blak P.K. et al. Variable furosemide absorption and poor predictability of response in elderly patients // Pharmacotherapy. 1997. Vol. 17. P. 98–106.
14. Veeraveedu P.T., Watanabe K., Ma M. et al. Comparative effects of torasemide and furosemide in rats with heart failure // BiochemPharmacol. 2007. Vol. 23. P. 143–148.
15. Noe L.L., Vreeland M.G., Pezzella S.M., Trotter J.P. A pharmaco economic assessment of torasemide and furosemide in the treatment of patients with congestive heart failure // Clin Ther. 1999. Vol. 21(5). P. 854–856.
16. Harada K., Izawa H., Nishizawa T. et al. Beneficial effects of torasemide on systolic wall stress and sympathetic nervous activity in asymptomatic or mildly symptomatic patients with heart failure: comparison with azosemide // J Cardiovasc Pharmacol. 2009. Vol. 53(6). P. 468–473.
17. Kasama S., Toyama T., Hatori T. et al. Effects of torasemide on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure // Heart. 2006. Vol. 92. P. 1434–1440.
18. Lopez B., Querejeta R., Gonzalez A. et al. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure // J Am Coll Cardiol. 2004. Vol. 43(11). P. 2028–2035.
19. Lopez B., Gonzalez A., Beaumont J. et al. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure // J Am Coll Cardiol. 2007. Vol. 50(9). P. 859–867.
20. Евдокимова А.Г. Особенности применения торасемида в практике терапевта // Справочник поликлинического врача. 2017. № 4. С. 26–31 [Evdokimova A.G. Osobennosti primenenija torasemida v praktike terapevta. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2017. № 4. S. 26–31 (in Russian)].
21. Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В., Коваленко Е.В., Шуйская О.А. Возможности применения диуретической терапии в клинике внутренних болезней // Терапия. 2017. № 2. С. 84–94 [Evdokimova A.G., Evdokimov V.V., Kovalenko E.V.,

- Shujskaja O.A. Vozmognosti primeneniija diureticheskoy terapii v klinike vnutrennich bolezney // *Terapija*. 2017. № 2. S. 84–94 [in Russian].
22. Агеев Ф.Т., Жубрина Е.С., Гиляревский С.Р. и др. Сравнительная эффективность и безопасность длительного применения торасемида у больных с компенсированной сердечной недостаточностью. Влияние на маркеры фиброза миокарда // *Сердечная недостаточность*. 2013. № 14(2). С. 55–62 [Ageev F.T., Zhubrina E.S., Giliarevskii S.R. i dr. Sravnitel'naiia effektivnost' i bezopasnost' dlitel'nogo primeneniia torasemida u bol'nykh s kompensirovannoi serdechnoi nedostatochnost'iu. Vliianie na markery fibroza miokarda // *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2013. № 14(2). S. 55–62 (in Russian)].
  23. The TORAFIC Investigators Group. Effects of Prolonged-Release Torasemide Versus Furosemide on Myocardial Fibrosis in Hypertensive Patients with Chronic Heart Failure: A Randomized, Blinded-End Point, Active-Controlled Study // *Clin Ther*. 2011. Vol. 33(9). P. 1204–1213.
  24. Cosin J., Diez J., TORIC Investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // *Eur J Heart Fail*. 2002. Vol. 4(4). P. 507–513.
  25. Yamato M., Sasaki T., Honda M. et al. Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure // *Circulat J*. 2003. Vol. 67(5). P. 384–390.
  26. Мареев В.Ю., Выгодин В.А., Беленков Ю.Н. Диуретическая терапия эффективными дозами пероральных диуретиков торасемида (диувера) и фуросемида в лечении больных с обострением хронической сердечной недостаточности (ДУЭЛЬ-ХСН) // *Сердечная недостаточность*. 2013. № 12(3). С. 3–10 [Mareev V.Iu., Vygodin V.A., Belenkov Iu.N. Diureticheskaiia terapiia effektivnymi dozami peroral'nykh diuretikov torasemida (diuvera) i furosemida v lechenii bol'nykh s obostreniem khronicheskoi Serdechnoi Nedostatochnosti (DUEL'-KhSN) // *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2013. № 12(3). С. 3–10 (in Russian)].
  27. Беркинбаев С.Ф., Джунусбекова Г.А., Исабекова А.Х. Клиническая эффективность петлевого диуретика торасемида в лечении больных хронической сердечной недостаточностью. Результаты казахстанского многоцентрового исследования «ПОЭТ» // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014. № 10(5). С. 495–499 [Berkinbaev S.F., Dzhunusbekova G.A., Isabekova A.Kh. Klinicheskaiia effektivnost' petlevogo diuretika torasemida v lechenii bol'nykh khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu. Rezul'taty kazakhstanskogo mnogotsentrovogo issledovaniia «POET» // *Ratsional'naiiafarmakoterapiia v kardiologii*. 2014. № 10(5). S. 495–499 (in Russian)].
  28. Кириченко А.А. Кардиопротективные эффекты эплеренона // *Consilium Medicum*. 2018. № 20(1). С. 15–20 [Kirichenko A.A. Kardioprotektivnye ehffekty ehplerenona. // *Consilium Medicum*. 2018. № 20(1). S. 15–20 (in Russian)].
  29. Pitt B., Zannand F., Remme W. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure // *N Engl J Med*. 1999. Vol. 341. P. 709–717.
  30. Delyani J., Myles K., Funder J. et al. Eplerenone (SC 66110), a highly selective aldosterone antagonist // *Am J Hypertens*. 1998. Vol. 11. P. 94A.
  31. Cook C.S., Berry L.M., Kim D.H. et al. Involvement of CYP3A in the metabolism of eplerenone in humans and dogs: differential metabolism by CYP3A4 and CYP3A5 // *DrugMetabDispo*. 2002. Vol. 30(12). P. 1344–1351.
  32. Montalescot G., Pitt B., Lopez de Sa E. et al. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: The Randomized Double-Blind Reminder Study // *European Heart Journal*. 2014. Vol. 35(34). P. 2295–2302.
  33. Pitt B., Remme W., Zannad F. et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction // *N Engl J Med*. 2003. Vol. 348. P. 1309–1321. Zannad F., McMurray J.J.V., Drexler H. et al. Rationale and design of the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF) // *Eur J Heart Fail*. 2011. Vol. 12 (6). P. 617–622.
  35. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Рабочая группа членов правления Научного общества нефрологов России. Руководитель группы А.В. Смирнов. СПб.: Левша, 2012. 54 с. [Nacional'nye rekomendacii. Hronicheskaya bolezni' pochetk: osnovnye principy skringinga, diagnostiki, profilaktiki i podhody k lecheniyu. Rabochaya gruppya hlenov Pravleniya Nauchnogo obshchestva nefrologov Rossii. Rukovoditel' gruppy A.V. Smirnov. SPb.: Levsha, 2012. 54 s. (in Russian)].

*Впервые опубликовано в журнале «РМЖ» №11(1) от 25.10.2018 стр. 47-53*

Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ (Русский медицинский журнал): [https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Optimizaciya\\_lecheniya\\_otechnogo\\_sindroma\\_u\\_bolnyh\\_s\\_hronicheskoy\\_serdechnoy\\_nedostatochnostyyu/#ixzz77uwUKxvu](https://www.rmj.ru/articles/kardiologiya/Optimizaciya_lecheniya_otechnogo_sindroma_u_bolnyh_s_hronicheskoy_serdechnoy_nedostatochnostyyu/#ixzz77uwUKxvu)





# ЭСПИРО

№ РК-ЛС-5N№020233

№ РК-ЛС-5N№020232

Дата регистрации: 28.09.2018

Дата истечения: 28.09.2023



**Торговое название:** Эспиро. **Международное непатентованное название:** Эплеренон.

**Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 25 мг, 50 мг.

**Показания к применению:** в качестве дополнительного средства к стандартной терапии с применением бета-адреноблокаторов, с целью снижения риска смертности и сердечно-сосудистой заболеваемости у пациентов со стабильным клиническим состоянием с дисфункцией левого желудочка сердца (LVEF [фракция выброса левого желудочка]  $\leq 40\%$ ), а также клиническими проявлениями сердечной недостаточности после перенесенного недавно инфаркта миокарда; • в качестве компонента стандартной терапии с целью снижения риска смертности и сердечно-сосудистой заболеваемости у взрослых пациентов с хронической сердечной недостаточностью (II функциональный класс (ФК) по классификации NYHA) и с дисфункцией левого желудочка сердца (LVEF  $\leq 30\%$ ). **Способ применения и дозы:** Эспиро можно принимать во время или независимо от приема пищи. Максимальная суточная доза – 50 мг. *Пациенты с клиническими проявлениями сердечной недостаточности после недавно перенесенного инфаркта миокарда:* Рекомендованная поддерживающая доза эплеренона – 50 мг раз в сутки. Лечение следует начинать с дозы 25 мг один раз в сутки и постепенно увеличивать ее, лучше всего в течение 4 недель, до достижения целевой дозы 50 мг один раз в сутки, контролируя уровень калия в сыворотке крови. *Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (II функциональный класс (ФК) по классификации NYHA):* При хронической сердечной недостаточности (класс II NYHA) лечение начинают с дозы 25 мг один раз в сутки и постепенно увеличивают ее, лучше всего в течение 4 недель, до достижения целевой дозы 50 мг один раз в сутки, контролируя уровень калия в сыворотке крови. **Применение у детей и подростков:** Нет данных о применении эплеренона у детей, поэтому применение лекарственного продукта в этой группе пациентов не рекомендуется. **Побочные действия.** Часто ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ): гиперкалиемия, гиперхолестеринемия; • бессонница; • синкопе, головокружение, головная боль; • левожелудочковая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий; • артериальная гипотензия; • кашель; • диарея, тошнота, запор, рвота; • сыпь, зуд; • мышечные спазмы, боль в спине; • нарушение функции почек; • астеня; • повышение уровня мочевины, повышение уровня креатинина. Нечасто ( $> 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ): пиелонефрит, инфекции, фарингит; • зоинофилия; • гипотиреоз; • гипонатриемия, дегидратация, гипертриглицеридемия; • гипестезия; • тахикардия; • тромбоз артерий нижних конечностей, ортостатическая гипотензия; • метеоризм; • ангионевротический отек, повышенное потоотделение; • костно-мышечные боли; • холецистит; • гинекомастия; • недомогание; • снижение уровня рецептора эпидермального фактора роста, повышение уровня глюкозы в крови. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к эплеренону или какому-либо вспомогательному веществу препарата; • уровень калия в сыворотке до начала лечения  $> 5,0$  ммоль/л; • тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин); • тяжелая печеночная недостаточность (класс C по шкале Чайлд-Пью); • одновременное применение калийсберегающих диуретиков, препаратов калия или мощных ингибиторов СYP3A4 (напр., итраконазол, кетоконазол, ритонавир, нелфинавир, кларитромицин, телитромицин и нефазодон); • в тройной комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонистами рецепторов ангиотензина II (АПАР); • детский возраст до 18 лет; • период лактации; • лицам с наследственной непереносимостью фруктозы, дефицитом фермента Lapp-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы.

**Особые указания.** **Лактоза:** Таблетки содержат лактозу, поэтому их не следует назначать пациентам с редкой наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью Лаппа или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы. **Беременность и период лактации:** В случае необходимости применения препарата решение о его назначении принимает врач, когда ожидаемая польза для матери значительно превышает возможный риск для плода/ребенка. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту.

**Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей:** «Химфарм» АО, Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81; номер телефона: +7 7252 (610151); адрес электронной почты: complaints@santo.kz.

Перед назначением и применением внимательно прочитайте инструкцию по медицинскому применению!  
Самолечение может быть вредным для вашего здоровья.

# ТРИГРИМ

№ РК-ЛС-5N№016739

№ РК-ЛС-5N№016738

№ РК-ЛС-5N№016737

Дата регистрации: 10.07.2020

Дата истечения: Бессрочный

**Торговое название:** Триграм. **Международное непатентованное название:** Торасемид.

**Лекарственная форма:** Таблетки 2,5 мг, 5 мг, 10 мг. **Показания к применению:** отечный синдром при застойной сердечной недостаточности, отеки печеночного, легочного или почечного генеза; • первичная артериальная гипертензия (лекарственный препарат применяется в монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными средствами). **Перечень сведений, необходимых до начала применения.** **Противопоказания:** повышенная чувствительность к торасемиду или вспомогательным компонентам препарата и другим производным сульфонилмочевины; • почечная недостаточность с анурией; • выраженные нарушения мочеиспускания, например, в результате гипертрофии предстательной железы; • печеночная кома, предкома тозное состояние; • артериальная гипотензия; • аритмии (систоatriальная или атриовентрикулярная блокада II или III степени; • гиповолемия, гипонатриемия, гипокалиемия; • беременность и период лактации; • детский возраст до 18 лет; • одновременный прием аминокислотных антибиотиков или цефалоспоринов или почечная недостаточность после применения других лекарственных препаратов, вызывающих повреждение почек; • наследственная непереносимость галактозы, дефицит фермента ЛАПП-лактазы, мальабсорбция глюкозы-галактозы. **Специальные предупреждения:** Беременность и лактация. Отсутствуют данные исследований с участием человека, касающихся влияния торасемиды на эмбрион и плод. Несмотря на то, что в исследованиях на крысах не было обнаружено тератогенное действие торасемиды, после введения высоких доз лекарственного препарата беременным самкам кролика наблюдались деформации плодов. Не проводились также исследования, касающиеся выделения торасемиды с материнским молоком. В связи с этим торасемид противопоказан в период беременности и кормления грудью. **Рекомендации по применению.** **Метод и путь введения:** для приема внутрь. **Режим дозирования.** **Взрослые.** **Первичная артериальная гипертензия:** Рекомендуемая доза торасемиды составляет 2,5 мг внутрь один раз в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до 5 мг один раз в сутки до достижения эффекта. Максимальный эффект достигается приблизительно через двенадцать недель непрерывного лечения. **Отеки:** Обычно применяют по 5 мг один раз в сутки, при неэффективности дозы 5 мг препарат следует применять в дозе 10 мг один раз в сутки, при необходимости дозу можно увеличить до 20 мг один раз в сутки до достижения адекватного диуретического эффекта. В индивидуальных случаях назначают дозы до 40 мг в сутки. **Особые группы пациентов.** **Пациенты пожилого возраста:** Пациенты пожилого возраста не нуждаются в особом подборе доз. **Применение в педиатрии:** Препарат не назначается детям в связи с отсутствием данных по безопасности. **Описание нежелательных реакций которые проявляются при стандартном применении лекарственного препарата и меры, которые следует принять в этом случае.** Часто: метаболический алкалоз, дисбаланс жидкости и электролитов (например, гиповолемия, гипонатриемия); • головная боль, головокружение; • желудочно-кишечные расстройства (например, потеря аппетита, боль в верхней части живота, тошнота, рвота, диарея, запор); • мышечный спазм; • усталость, астеня. Нечасто: повышение уровня печеночных ферментов (в том числе гаммаглутамилтранспептидазы), концентрации мочевоы кислоты в крови, глюкозы крови, липидов (например, триглицеридов, холестерина); • задержка мочи, увеличение мочевого пузыря. Редко: повышение мочевины, креатинина крови. Очень редко: аллергические реакции (например, зуд, сыпь), фотосенсибилизация. Неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных): тромбоцитопения, лейкопения, анемия; • серьезные кожные реакции (синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз); • церебральная ишемия, парестезия, спутанность сознания; • нарушение зрения; • звон в ушах, потеря слуха; • острый инфаркт миокарда, ишемия миокарда, стенокардия, обморок, гипотензия; • тромбозмочелические осложнения; • сухость во рту, панкреатит. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту.

**Сведения о производителе:** Фармацевтический завод «Польфарма» АО, ул. Пельплиньска 19, 83-200 Старогард Гданьски, Польша; номер телефона: +48 58 5631600; номер факса: +48 58 5622353; адрес электронной почты: phv@polpharma.com

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:** «Химфарм» АО, Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81; номер телефона: +7 7252 (610151); номер автоответчика: +7 7252 (561342); адрес электронной почты: complaints@santo.kz; phv@santo.kz

Перед назначением и применением внимательно прочитайте инструкцию по медицинскому применению!  
Самолечение может быть вредным для вашего здоровья.



# Эффективность и переносимость фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла при лечении пациентов с артериальной гипертензией после реваскуляризации и по поводу острого коронарного синдрома



О.Ю. Кореннова<sup>1,2</sup>, Е.А. Турушева<sup>2</sup>, С.П. Подольная<sup>2</sup>, Е.П. Приходько<sup>2</sup>, Ю.Е. Юхина<sup>2</sup>, М.В. Савченко<sup>2</sup>, С. Н. Старинская<sup>2</sup>, Л.В. Шукиль<sup>1</sup>, И.В. Друк<sup>1</sup>, Е.А. Ряполова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Омск, Россия

<sup>2</sup>Бюджетное учреждение здравоохранения Омской области «Клинический кардиологический диспансер», Омск, Россия

**Цель исследования** – изучить эффективность и переносимость фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла при лечении пациентов с артериальной гипертензией (АГ) после реваскуляризации по поводу острого коронарного синдрома (ОКС).

**Материалы и методы.** 1004 пациента, перенесших ОКС и стентирование коронарной артерии, взяты на диспансерное наблюдение врачами-кардиологами в первые 3 дня после выписки из сосудистых отделений стационаров города Омска. Через 6 месяцев проанализированы достижение целевых значений липидов, артериального давления (АД), общая смертность, частота госпитализаций. Среди включенных участников 91 пациент, перенесший ОКС и проконсультированный специалистом по медицинской кардиореабилитации, не был включен в программу физической кардиореабилитации (ПФР) по причине отсутствия достижения целевого значения АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), наличия симптомов стенокардии и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Все эти пациенты принимали свободные комбинации бета-адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Им был предложен переход на прием фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла в индивидуально подобранных дозах (5/5, или 5/10, или 10/10 мг). Оценивали уровень офисного АД, ЧСС и суточного мониторирования АД в трех исследовательских точках (ИТ): на старте терапии (1 ИТ), через 4 недели (2 ИТ) и через 12 недель (3 ИТ). А также оценивались динамика вариабельности АД и приверженность пациентов к лечению.

**Результаты.** Через 4 недели терапии фиксированной комбинацией бисопролола и периндоприла отмечена значимая динамика снижения уровня АД и ЧСС по отношению к исходному уровню: целевых уровней АД достигли 92,0 % респондентов, ЧСС – 95,4 %. В третьей ИТ на фоне коррекции дозировок фиксированной комбинации имело место достижение целевых показателей АД и ЧСС у всех пациентов. Нормализация вариабельности АД через 12 недель терапии систолического АД (САД) отмечена у 80,4 % и диастолического АД (ДАД) у 88,1 % пациентов (по отношению к исходному для САД и ДАД  $p < 0,001$ ). Отсутствие достижения индивидуальной целевой ЧСС у пациентов с симптомами ХСН и/или стенокардии в первой ИТ наблюдалось у 91,3 % респондентов, во второй ИТ – у 18,5 %, в третьей ИТ – у 4,6 %. В связи с достижением целевых значений АД и ЧСС, улучшением клинической симптоматики во второй ИТ 50 человек (54,9 %) удалось включить в индивидуальную ПФР. В третьей ИТ еще 38 (41,7 %) пациентов были включены в ПФР. Отмечено увеличение приверженности пациентов к лечению: по отношению к первой ИТ во второй ИТ до 73,0 % ( $p < 0,01$ ), в третьей ИТ – до 78,0 % ( $p < 0,001$ ). По желанию продолжить прием фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла пациенты распределились следующим образом: «не знаю» – 2,4 %, «возможно» – 40,7 %, «конечно» – 56,7 % респондентов.

**Заключение.** Полученные результаты исследования обуславливают возможность и необходимость широкого внедрения в клиническую практику ведения пациентов с АГ после перенесенного ОКС фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла.

**Ключевые слова:** медицинская кардиореабилитация, острый коронарный синдром, артериальная гипертензия, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов.

Для цитирования: Кореннова О.Ю., Турушева Е.А., Подольная С.П., Приходько Е.П., Юхина Ю.Е., Савченко М.В., Старинская С.Н., Шукиль Л.В., Друк И.В., Ряполова Е.А. Эффективность и переносимость фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла при лечении пациентов с артериальной гипертензией после реваскуляризации по поводу острого коронарного синдрома. Артериальная гипертензия. 2019;25(3):295-306. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-3-295-306

O.Yu. Korennova<sup>1,2</sup>, E.A. Turusheva<sup>2</sup>, S.P. Podolnaya<sup>2</sup>, E.P. Prikhodko<sup>2</sup>, Yu.E. Yukhina<sup>2</sup>, M.V. Savchenko<sup>2</sup>, S.N. Starinskaya<sup>2</sup>, L.V. Shukil<sup>1</sup>, I.V. Druk<sup>1</sup>, E.A. Ryapolova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Omsk State Medical University, Omsk, Russia

<sup>2</sup>Omsk Clinical Cardiology Dispensary, Omsk, Russia

## Efficacy and tolerability of a fixed combination of bisoprolol and perindopril in the treatment of hypertensive patients after revascularization for acute coronary syndrome

**Objective.** To study the efficacy and tolerability of a fixed combination of bisoprolol and perindopril in the treatment of hypertensive patients after revascularization for acute coronary syndrome (ACS) at the third (outpatient) stage of cardiological rehabilitation.

**Design and methods.** In total, 1004 patients who underwent coronary artery stenting due to ACS were followed-up by cardiologists after discharge from the vascular departments of hospitals in Omsk. Their data were analyzed after 6 months (lipids, blood pressure (BP), total mortality, hospitalization rate). Among them, 91 patients were not included in the physical cardiological rehabilitation program due to the non-target values of BP and heart rate (HR). All of them took free combinations of beta-blockers and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. They were offered to change a free combination to a fixed one including bisoprolol and perindopril in individual doses (5/5, or 5/10, or 10/10 mg). We estimated the office BP, HR at three time points: at the start of therapy (1st visit, V1), after 4 weeks (V2) and after 12 weeks (V3). The BP variability and patients' adherence to treatment were also assessed.

**Results.** After 4 weeks of treatment by the fixed combination of bisoprolol and perindopril, BP and HR decreased: 92,0 % achieved target BP levels, while target HR was achieved in 95,4 %. At V3, after dose titration, target BP and heart rate were achieved in all patients. After 12 weeks of treatment, the variability of systolic BP (SBP) and diastolic BP (DBP) was normalized in 80,4 % and 88,1 %, respectively ( $p < 0,001$ ). Individual target HR in patients with heart failure symptoms and/or angina pectoris was not achieved in 91,3 % respondents at V1, in 18,5 % at V2, in 4,6 % at V3. At V2, 50 people (54,9 %) were considered eligible for the individual physical rehabilitation. At V3, additional 38 (41,7 %) patients were re-evaluated as eligible for the physical rehabilitation program. Patients demonstrated improved adherence to treatment: from V1 to V2 the compliance increased up to 73,0 % ( $p < 0,01$ ), at V3 – up to 78,0 % ( $p < 0,001$ ). We assessed the intention to continue the treatment, the answers were the following: "I don't know" – 2,4 %, "perhaps" – 40,7 %, "definitely" – 56,7 %.

**Conclusions.** Our study demonstrates the need for a wider implementation of the fixed combination of bisoprolol and perindopril in management of hypertensive patients after ACS.

**Key words:** cardiovascular rehabilitation, acute coronary syndrome, arterial hypertension, fixed combination, antihypertensive drugs

For citation: Korennova OYu, Turusheva EA, Podolnaya SP, Prikhodko EP, Yukhina YuE, Savchenko MV, Starinskaya SN, Shukil LV, Druk IV, Ryapolova EA. Efficacy and tolerability of a fixed combination of bisoprolol and perindopril in the treatment of hypertensive patients after revascularization for acute coronary syndrome. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2019;25(3):295-306. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-3-295-306

### Введение

Артериальная гипертензия (АГ) выявляется более чем у 1 миллиарда людей в мире. Снижение артериального давления (АД) в 2015 году предотвратило 18,4 миллиона смертей от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1], в первую очередь, ишемическую болезнь сердца (ИБС), в том числе инфаркт миокарда (ИМ). Распространенность АГ у таких пациентов составляет более 80 %. Коррекция АГ, как и других модифицируемых факторов риска, у пациентов, перенесших острый коронарный синдром (ОКС), должна проводиться в рамках качественного диспансерного наблюдения (ДН) и медицинской реабилитации [2].

Согласно клиническим рекомендациям у больных АГ, ИБС и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) необходимо использовать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) [1, 3, 4]. Так, в исследованиях HOPE и EUROPA рамиприл и периндоприл доказали положительное влияние на снижение вероятности возникновения сердечно-сосудистых осложнений [5, 6]. Вторым компонентом фармакотерапии АГ после ИМ являются бета1-адреноблокаторы (ББ), в частности, бисопролол. Также ББ эффективны в отношении контроля стенокардии, способствуют улучшению переносимости нагрузок и уменьшению как сим-

птомных, так и бессимптомных эпизодов ишемии. Для пациентов со стабильной стенокардией напряжения целесообразно снижать частоту сердечных сокращений (ЧСС) до купирования симптомов, но оптимальной ЧСС покоя является 55–60 уд/мин [3].

Помимо препаратов, влияющих на гемодинамику, пациентам с АГ экстремально высокого сердечно-сосудистого риска показана высокодозовая статинотерапия, а именно 80 мг аторвастатина или 40 мг розувастатина [7]. Целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) составляет менее 1,8 ммоль/л, или, по меньшей мере, необходимо достигать снижения на 50 % от ис-

ходного уровня ХС ЛПНП, если он составляет 1,8-3,5 ммоль/л [8].

Пациенты с АГ после перенесенного ОКС в течение минимум одного года должны получать статины, двойную антиагрегантную терапию, ИАПФ, ББ и другие препараты с учетом высокой коморбидности, что снижает приверженность пациентов к лечению [9]. При этом, согласно результатам исследования [10], имеет место недостаточная эффективность лечения АГ и дислипидемии в части достижения целевых значений АД и ХС ЛПНП в реальной клинической практике. Основным недостатком комбинированной терапии – неудобство приема, высокая стоимость лечения и, как следствие, низкая приверженность к фармакотерапии, – частично позволяет преодолеть использование фиксированных комбинаций препаратов [11, 12].

Кроме того, эффективная в отношении стабилизации клинической симптоматики и показателей гемодинамики лекарственная терапия после ОКС и реваскуляризации миокарда позволяет включать пациентов в программу физических тренировок на третьем (амбулаторном) этапе кардиореабилитации. Особенно это важно делать на ранних сроках после ОКС, так как комплексная кардиореабилитация, начатая в первый месяц после индексного события, улучшает клиническое течение и прогноз заболевания, повышает толерантность к физической нагрузке, позитивно воздействует на психологическое состояние пациента [13, 14]. Необходимость своевременного включения пациентов после ОКС в реабилитационные программы прописана во всех современных клинических руководствах [15–17]. При этом наличие повышенного уровня АД и ЧСС является ограничением для проведения активных физических тренировок, а именно повышение систолического АД (САД) или гипертоническая реакция на физическую нагрузку с повышением АД более 180/100 мм рт. ст. или неадекватная реакция АД и ЧСС на нагрузку [18].

Индивидуальные возможности пациента с диагностированной ХСН по допустимой нагрузке оцениваются, в том числе, по тесту шестиминутной ходьбы (ТШХ) и по приросту ЧСС в ответ на физическую нагрузку [19].

В данной работе в состав комбинированной лекарственной терапии больных, перенесших ОКС со стентированием коронарной артерии, и запланированных для участия в программе физических тренировок на третьем (амбулаторном) этапе кардиореабилитации, была включена новая и единственная фиксированная комбинация ИАПФ (периндоприл) и ББ (биспролол), которая продемонстрировала эффективность у пациентов со стабильной стенокардией и АГ, в том числе после реваскуляризации миокарда и с ИМ в анамнезе, в течение 1 месяца наблюдения [29].

Работ, посвященных оценке эффективности и переносимости указанной фиксированной комбинации в реальной клинической практике лечения больных, перенесших ОКС и стентирование коронарной артерии, в течение более 1 месяца, а также при включении в программу физических тренировок на третьем (амбулаторном) этапе кардиореабилитации, нет. Это определило актуальность и новизну настоящего исследования.

Цель исследования – изучить эффективность и переносимость фиксированной комбинации биспролола и периндоприла при лечении пациентов с АГ после реваскуляризации по поводу ОКС.

### Материалы и методы

Исследование, одобренное локальным этическим комитетом бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Клинический кардиологический диспансер», было проведено на базе данной медицинской организации в период с 01.07.2018 по 01.02.2019 г. В этот период 1004 пациента, перенесших ОКС и стентирование коронарной артерии, взяты на ДН врачами-кардиологами в первые 3 дня после выписки из со-

судистых отделений стационаров города Омска.

Средний возраст пациентов составил  $61,5 \pm 9,7$  года, мужчин было 76,4 %. ИМ перенесли 81,1 %, нестабильную стенокардию – 18,9 %. В анамнезе у 88,6 % пациентов отмечена АГ, у 5,9 % – сахарный диабет 2-го типа, у 9,4 % – фибрилляция предсердий, у 51,5 % – ХСН, у 17,5 % – постинфарктная стенокардия.

Все пациенты принимали стандартную терапию (двойная антитромботическая, ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ББ). По показаниям – антикоагулянты, антагонисты медленных кальциевых каналов, диуретики и другие. Также все пациенты получали аторвастатин 80 мг в сутки с оценкой его эффективности (ХС ЛПНП) и безопасности (аланинаминотрансфераза) через 8 недель от начала высокодозовой терапии после ОКС, затем индивидуально по показаниям. В случае отсутствия достижения целевого уровня ХС ЛПНП добавлялся эзетимиб в дозе 10 мг в сутки.

Была проведена оценка основных целевых показателей эффективности ДН через 6 месяцев: статус курения, достижение целевых уровней ХС ЛПНП и АД, общая смертность, частота повторных госпитализаций по поводу ОКС, частота госпитализаций по поводу серьезных нежелательных явлений, досрочное прекращение ДН у кардиолога.

Через  $31,3 \pm 5,2$  дня 773 пациента (77,0 %) были проконсультированы врачом-кардиологом – специалистом по медицинской реабилитации.

Среди всех пациентов 493 человека (63,8 % от числа консультированных) не включены в программу физической реабилитации (ПФР) в связи с выявленными абсолютными противопоказаниями: аневризма левого желудочка, сердечная недостаточность IV функционального класса (ФК); желудочковые экстрасистолы и/или желудочковая тахикардия высоких градаций по Лауну; пароксизмальные тахи-

аритмии, возникающие при физических нагрузках, синоатриальная и/или атриовентрикулярная блокады 2-3-й степеней; выраженный аортальный стеноз; синкопальные состояния в анамнезе; атеросклероз сосудов нижних конечностей 3-й степени; неконтролируемый сахарный диабет; тромбоэмболия или тромбоз в сроки до 3 месяцев; острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака в сроки до 3 месяцев; стабильная АГ или гипертоническая реакция на физические нагрузки с повышением АД более 180/100 мм рт. ст., снижение САД на 20 мм рт. ст. и более при физических нагрузках [18]. Данные пациенты продолжили ДН у кардиологов. Им были даны индивидуальные рекомендации по допустимой физической активности, проведено обучение самоконтролю своего состояния, оказана психологическая поддержка (консультация врача-психиатра), а также рекомендовано участие в образовательных школах здоровья.

У остальных 280 человек (36,2 % от числа консультированных) кардиолог – специалист по медицинской реабилитации – определял реабилитационный потенциал, учитывая следующие показатели: клиническое течение ИМ; объем и тяжесть повреждения миокарда и другие функциональные нарушения; осложнения, развившиеся при ИМ; психологическое состояние больного, его индивидуальные ресурсы и компенсаторные возможности сердечно-сосудистой системы; факторы окружающей среды, влияющие на жизнеспособность и социальную активность больного на основании Международной классификации функционирования; физическую работоспособность организма в целом и функциональную способность отдельных органов и систем с учетом определения переносимости различных по характеру, объему и интенсивности физических нагрузок в процессе реабилитации. Программа кардиореабилитации на амбулаторном этапе включала: адекватную медикаментозную терапию,

физическую реабилитацию (в зале лечебной физкультуры (ЛФК) и/или дома), психологическую реабилитацию, лечебное питание, школы здоровья. Разработка ПФР включала: определение ступени физической активности, режима, форм ЛФК; интенсивность, периодичность занятий; расчет тренировочной ЧСС; темп ходьбы; мощность на тренажерах в зале ЛФК, – под контролем инструктора-методиста. Все перечисленные параметры подбирались индивидуально, также пациентам были даны рекомендации для домашних самоконтролируемых тренировок [18, 20].

Из 280 пациентов у 91 пациента (32,5 %; медиана возраста 59,5 (V025 = 55,0; V075 = 75,0) года, мужчин 76,4 %) включение в ПФР было временно отложено по причине отсутствия достижения целевого уровня АД (120–129/70–79 мм рт. ст. для большинства пациентов) и неадекватной реакции АД и ЧСС на нагрузку, в том числе у 16 по причине наличия клинических симптомов стенокардии, у 25 по причине наличия клинических симптомов ХСН [3, 4]. Это не являлось абсолютным противопоказанием для включения в программу физической терапии, но ограничивало информативность нагрузочных тестов для разработки индивидуальных программ физических тренировок и, соответственно, потребовало коррекции АД и ЧСС с индивидуальной целью до купирования симптоматики. Все пациенты принимали свободные комбинации ИАПФ и ББ с хорошей переносимостью. Указанные пациенты были включены в открытое, наблюдательное, проспективное исследование при условии подписания добровольного информированного согласия пациентами: им была проведена смена свободной комбинации ИАПФ и ББ на фиксированную комбинацию бисопролола и периндоприла в индивидуально подобранных дозах (5/5, или 5/10, или 10/10 мг; Престилол®, «Лаборатория Сервье Индастри», Франция). Пациенты приобретали Престилол за счет личных средств.

На старте и в ходе терапии дозы бисопролола и периндоприла в составе препарата назначались врачом по собственному усмотрению.

При опросе пациентов выявлялись жалобы, отвечающие критериям ХСН и/или стенокардии, согласно клиническим рекомендациям [3, 4], проводился подсчет количества приступов стенокардии в течение последней перед визитом недели согласно дневникам пациентов. Ограничение повседневной активности определялось на основании опроса пациентов врачом как неспособность выполнять ранее привычные дела в ранее привычном темпе [35].

Критерии включения пациента в исследование:

- 1) АГ после реваскуляризации по поводу ОКС;
- 2) отсутствие абсолютных противопоказаний к участию в ПФР;
- 3) отсутствие достижения целевого уровня АД и неадекватная реакция АД и ЧСС на нагрузку, в сочетании со стенокардией II–III ФК и/или ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка II–III ФК на фоне приема свободной комбинации ИАПФ и ББ при хорошей переносимости.

В исследовании определены три исследовательские точки (ИТ). Первая ИТ – визит включения: определение соответствия пациента критериям включения в исследование; получение добровольного информированного согласия; оценка данных самоконтроля АД (СКАД), офисного АД, суточного мониторирования АД (СМАД), приверженности пациента к лечению; назначение фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла. Вторая ИТ – через 4 недели и третья ИТ – через 12 недель: оценка данных СКАД, офисного АД, СМАД, переносимости терапии, приверженности пациента к лечению.

По мере достижения целевых значений АД и снижения ЧСС до индивидуального уровня (для ку-

пирования симптомов ХСН или стенокардии, но не менее 55 уд/мин) ко второй ИТ пациентки включались в ПФР с определением индивидуальной цели и задач реабилитации, оценкой в третьей ИТ динамики результатов исследования, переносимости физических нагрузок при помощи велоэргометрической пробы (ВЭМ-проба) или тредмил-теста (проводились специалистами отделения функциональной диагностики на сертифицированном оборудовании по стандартным методикам и ТШХ [3, 4].

Врач-специалист по медицинской реабилитации (кардиолог) в беседе оценивал желание пациента участвовать в ПФР и психологический статус по шкале HADS [21]. При необходимости пациентки консультировались врачом-психиатром. Данная часть работы не была определена как отдельная задача исследования.

Данные СКАД оценивались как среднее значение всех измерений АД, выполненных в домашних условиях в течение 3 дней подряд перед визитом включения, с показаниями в утренние (с 6:00 до 9:00) и вечерние (с 18:00 до 21:00) часы. Пациенткам предварительно объяснялись правила измерения АД дома: после 5 минут отдыха, сидя с опорой на спину и руку, два измерения с интервалом 1–2 минуты. За диагностический порог принималось значение АД более 135/85 мм рт. ст. Офисное АД измерялось по стандартной методике [1].

Для проведения СМАД использовался суточный монитор АД VPLab (Петр Телегин, Россия), типично запрограммированный для записи АД с интервалами 15 минут днем, 30 минут ночью. Оценка результата проводилась при валидности не менее 70 %. Диагностическим порогом АГ считались средние значения АД в течение суток 130/80 мм рт. ст. и более, в течение дня 135/85 мм рт. ст. и более, в течение ночи 120/70 мм рт. ст. и более. Проведена оценка вариабельности АД – среднеквадратичное отклонение значений САД и диастолического АД (ДАД) от средне-

го за день и за ночь. Критические значения вариабельности для САД и в дневные, и в ночные часы составляли 15 мм рт. ст., для ДАД – 14 мм рт. ст. днем и 12 мм рт. ст. ночью. Вариабельность считали повышенной при превышении хотя бы одного из 4 критических значений [22, 23].

Для оценки приверженности пациентки к лечению использован тест Мориски-Грина. Комплаентными считали пациентки, набравших 4 балла, некомплаентными – 3 балла и менее [24].

Статистический анализ осуществлялся с использованием пакетов Excel, Statistica 10. В исследовании применялись методы однофакторного дисперсионного анализа, анализа таблиц сопряженности. При анализе таблиц сопряженности оценивались значения статистики хи-квадрата Пирсона ( $\chi^2$ ), достигнутый уровень значимости. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень р-значения принимался менее 0,05. Проверка нормальности распределения производилась с использованием метода Шапиро-Уилка. Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде медианы (V05), 25-го перцентиля (V025) и 75-го перцентиля (V075). Для проверки статистических гипотез применяли непараметрические методы: Т-критерий ранговых знаков Вилкоксона, критерий хи-квадрат Пирсона ( $\chi^2$ ).

### Результаты

В результате оценки основных целевых показателей эффективности ДН через 6 месяцев у 1004 пациентки выявлено, что 12,5 % курящих пациентки отказались от курения, 58,7 % достигли целевого уровня ХС ЛПНП, 95,4 % пациентки достигли целевого уровня АД. Смертность составила 1,1 % (11 человек), частота повторных госпитализаций по поводу ОКС 1,5 % (15 человек), частота госпитализаций по поводу серьезных нежелательных явлений составила менее 1,0 % (6 человек), досрочно прекратили

наблюдение у кардиолога по инициативе пациентки 3,4 % (34 человек).

При анализе причин отсутствия достижения целевых показателей АД в группе пациентки, временно не включенных в ПФР (91 человек), в 1-й ИТ выявлено, что приверженными к лечению оказались только 23,0 % пациентки, 77,0 % пациентки не выполняли рекомендации по регулярному приему антигипертензивных препаратов.

В 1-й ИТ фиксированная комбинация бисопролола и периндоприла (Престилол) в дозе 5/5 мг была назначена 45 пациенткам, 5/10 мг – 31, 10/10 мг – 14. Во 2-й ИТ препарат в дозе 5/5 мг получали 45 человек, 5/10 мг – 31, 10/10 мг – 15, в 3-й ИТ препарат в дозе 5/5 мг получали 36 человек, 5/10 мг – 36, 10/10 мг – 19. Коррекция в сторону увеличения доз составляющих фиксированной комбинации в ходе наблюдения (во 2-й ИТ) потребовалась у 9 человек (9,8 %), у остальных 82 человек врачи эмпирически подобрали необходимую дозу препарата уже на старте терапии, и назначенная терапия оставалась стабильной до конца исследования.

Динамика уровней САД, ДАД и ЧСС представлена в таблице 1.

Через 4 недели терапии фиксированной комбинацией бисопролола и периндоприла отмечена значимая динамика снижения уровня АД и ЧСС по отношению к исходным значениям: целевых уровней АД достигли 92,0 % респондентов, ЧСС – 95,4 %. В 3-й ИТ на фоне коррекции дозировок составляющих фиксированной комбинации достижение целевых показателей АД и ЧСС отмечено у всех пациентки.

В связи с отсутствием данных в литературе заслуживают внимания результаты анализа особенностей СМАД на фоне приема фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла. Исходно у пациентки, включенных в исследование, нормальные показатели вариабельности САД встречались у 41,9 % и ДАД в 77,4 % случаев, в среднем составили  $16,8 \pm 4,2$  мм рт. ст. Через 4 недели нормальные значения

данного показателя для САД зарегистрированы у 56,3 % ( $p = 0,27$ ), для ДАД – у 76,5 % респондентов ( $p = 0,87$ ). Через 12 недель терапии нормализация вариабельности САД отмечена у 80,4 % и ДАД у 88,1 % пациентов (по отношению к исходу для САД и ДАД  $p < 0,001$ ). На начальном этапе исследования нормальный тип суточной кривой АД – “dipper” – по САД и ДАД выявлен у 31,8 % и 40,1 % респондентов соответственно. Через 12 недель отмечено значимое уменьшение доли респондентов с типом суточной кривой “nondipper” по САД (с 68,1 % в 1-й ИТ до 13,3 % в 3-й ИТ,  $p < 0,001$ ) и, соответственно, увеличение доли респондентов с типом суточной кривой “dipper” до 86,6 % ( $p < 0,001$ ). По ДАД доля респондентов с нормальным типом суточной кривой в 3-й ИТ составила 91,1 %.

У 41 пациента с симптомами ХСН и/или стенокардии в 1-й ИТ наблюдалось отсутствие достижения индивидуальной целевой ЧСС у 91,3 % респондентов, во 2-й ИТ – у 18,5 %, в 3-й ИТ – у 4,6 %. Во 2-й ИТ отмечено значимое улучшение повседневной активности ( $p = 0,02$ ), тенденция к уменьшению симптомов ХСН и симптомов стенокардии. В 3-й ИТ отмечено значимое уменьшение числа пациентов как с симптомами ХСН и/или стенокардии, так и с ограничением

повседневной активности (табл. 2).

Уменьшение клинической симптоматики ХСН и стенокардии происходило на фоне стабилизации ЧСС и уровня АД (табл. 1).

В 1-й ИТ частота приступов стенокардии составила  $3,3 \pm 2,4$  в неделю, в 3-й ИТ отмечено значимое уменьшение числа приступов стенокардии до  $0,5 \pm 0,1$  в неделю ( $p < 0,001$ ).

В ходе терапии фиксированной комбинацией бисопролола и периндоприла ни у одного пациента не отмечались нежелательные явления.

Отмечено увеличение приверженности пациентов к лечению: по отношению к 1-й ИТ во 2-й ИТ – до 73,0 % ( $p < 0,01$ ), в 3-й ИТ – до 78,0 % ( $p < 0,001$ ). По желанию продолжить прием фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла пациенты распределились следующим образом: «не знаю» – 2,4 %, «возможно» – 40,7 %, «конечно» – 56,7 % респондентов.

В связи с достижением целевых значений АД и ЧСС, улучшением клинической симптоматики во 2-й ИТ 50 человек (54,9 %) удалось включить в индивидуальную ПФР. В 3-й ИТ еще 38 (41,7 %) пациентов были включены в ПФР. У 3 человек (3,2 %) на основании контрольных обследований по визуализации зон ишемии миокарда определены по-

казания к проведению повторной реваскуляризации миокарда.

В группе пациентов, дополнительно включенных в ПФР, в 3-й ИТ по сравнению со 2-й ИТ отмечено повышение доли мотивированных к участию в ПФР с 55,0 % до 89,2 % ( $p < 0,05$ ). Увеличение толерантности к нагрузкам имело место у 96,1 % респондентов: средний показатель ТШХ во 2-й ИТ составил  $380,4 \pm 19,3$  м, в 3-й ИТ –  $465,2 \pm 20,1$  м. В 3-й ИТ среднее значение нагрузки по ВЭМ составило  $100,2 \pm 25,2$  Вт, по тредмил-тесту –  $5,8 \pm 1,2$  МЕТс, что соответствовало средней толерантности к физическим нагрузкам.

У 4 человек по данным оценки амбулаторной шкалы HADS во 2-й ИТ выявлена тревога (12), у 3 человек – депрессия (13), что потребовало консультации и лечения у психиатра, а в 2 случаях – госпитализации в специализированное отделение.

Госпитализаций по поводу повторных сердечно-сосудистых событий или серьезных нежелательных явлений, а также смертей и отказов от наблюдения среди пациентов, дополнительно включенных в ПФР, не было.

### Обсуждение

Реальная клиническая практика врачей-кардиологов в ходе ДН и, в

Таблица 1. Динамика уровней артериального давления и частоты сердечных сокращений у пациентов на фоне приема фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла

Параметр	1-я ИТ	2-я ИТ	3-я ИТ	P1-2	P2-3
САД (СКАД), мм рт. ст.	148,0 (132; 171)	123,5 (114; 128)	120,0 (115; 125)	$p = 0,001$	$p = 0,05$
ДАД (СКАД), мм рт. ст.	90,1 (90; 112)	74,3 (68; 83)	80,5 (75; 85)	$p = 0,024$	$p = 0,032$
САД (офисное), мм рт. ст.	150,2 (140; 165)	130,0 (120; 140)	120,5 (120; 130)	$p < 0,001$	$p < 0,001$
ДАД (офисное), мм рт. ст.	90,0 (90; 95)	80,1 (78; 80)	80,4 (70; 80)	$p < 0,001$	$p = 0,054$
САД день (СМАД), мм рт. ст.	148,0 (140; 156)	127,0 (116; 135)	125,0 (113; 131)	$p = 0,001$	$p = 0,05$
ДАД день (СМАД), мм рт. ст.	93,1 (82; 96)	76,5 (69; 83)	77,5 (71; 84,5)	$p < 0,001$	$p = 0,35$
САД ночь (СМАД), мм рт. ст.	130,5 (121,5; 142,5)	117,0 (109; 125)	113,0 (105; 119)	$p < 0,001$	$p = 0,048$
ДАД ночь (СМАД), мм рт. ст.	76,5 (68; 85)	65,5 (60; 71)	68,5 (62; 75)	$p = 0,1$	$p = 0,59$
Пульсовое АД, мм рт. ст.	62,0 (56; 65)	50,0 (43; 59)	45,5 (40; 50)	$p = 0,006$	$p < 0,001$
ЧСС (офисное), уд/мин	75,5 (68; 80)	64,5 (62; 66)	62,0 (60; 64)	$p < 0,001$	$p < 0,045$

Примечание: ИТ – исследовательская точка; САД – систолическое артериальное давление; СКАД – самоконтроль артериального давления; ДАД – диастолическое артериальное давление; СМАД – суточное мониторирование артериального давления; АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.

частности, комбинированной медикаментозной терапии по поводу АГ после ОКС, продемонстрированная в настоящем исследовании, соответствовала актуальным клиническим рекомендациям [1-3] и оказалась более эффективной по сравнению с результатами исследований последнего десятилетия под руководством С.А. Шальной, Ю.М. Давидовича и других авторских коллективов [25, 26]. Так, достижение целевых уровней АД в нашем исследовании составило 95,4 %, а ХС ЛПНП – 58,7 %, тогда как в указанных исследованиях эти показатели не превышали 75,0 % и 30,0 % соответственно. Такой результат обусловлен внедрением в работу клинического кардиологического диспансера системы внутреннего контроля качества, направленного на соблюдение врачами актуальных клинических рекомендаций, о чем имеются авторские публикации [27]. Это, по нашему мнению, является значимым промежуточным результатом внедрения системы контроля качества ДН, требует оценки в отда-

ленные сроки после ОКС в рамках продолжающихся научных исследований.

Отсутствие достижения целевого уровня АД по данным СКАД, офисного измерения АД показателей СМАД было обусловлено недостаточной приверженностью пациентов к лечению: 77,0 % пациентов не выполняли рекомендации по регулярному приему антигипертензивных препаратов. Полученные данные отличаются от многочисленных исследований по приверженности пациентов к рекомендациям врачей по приему антигипертензивных препаратов (ЭССЕ РФ, ПЕРСПЕКТИВА и другие), в том числе после ОКС. Так, например, в исследовании РЕЛИФ показано, что 58,2 % больных АГ принимают препараты только при повышении АД. Из них 63,6 % принимают лекарства не каждый день, 39,7 % прекращают лечение после нормализации АД, 32,9 % пропускают прием по забывчивости и только 3,3 % не допускают пропусков приема лекарств [28]. Поэтому коррекция терапии была необходи-

ма, в том числе путем назначения фиксированной комбинации, что соответствовало клиническим рекомендациям по диагностике и лечению АГ у пациентов, перенесших ОКС, особенно у пациентов, имеющих в раннем восстановительном периоде симптоматику ХСН и/или стенокардии [1].

В работе на фоне приема фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла (Престилол) продемонстрировано эффективное, оптимальное по срокам (первые 4 недели терапии) достижение целевых уровней САД, ДАД и ЧСС, стабильное сохранение эффекта через 12 недель терапии у пациентов после перенесенного ОКС, получивших рентгенэндоваскулярное вмешательство. Клиническая эффективность фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла заключалась в значительном уменьшении выраженности и частоты проявлений ХСН и/или стенокардии. Полученные данные подтвердили результаты исследования ПРЕСТОЛ в отношении эффективного снижения ЧСС и АД

Таблица 2. Динамика числа пациентов с симптомами хронической сердечной недостаточности и стенокардии (n = 41)

Параметр	1-я ИТ		2-я ИТ		3-я ИТ		P1-2, df = 1	P1-3, df = 1
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Симптомы ХСН, количество, всего, в том числе:	25	61,0	20	48,8	11	26,8	$\chi^2 = 1,23$ , $p = 0,226$	$\chi^2 = 9,71$ , $p = 0,002$
ФК 1	0	0	5	12,2	6	14,6	$\chi^2 = 5,32$ , $p = 0,021$	$\chi^2 = 6,47$ , $p = 0,011$
ФК 2	8	19,5	5	12,2	2	4,9	$\chi^2 = 0,82$ , $p = 0,367$	$\chi^2 = 4,1$ , $p = 0,044$
ФК 3	17	41,5	10	24,4	3	7,3	$\chi^2 = 2,71$ , $p = 0,1$	$\chi^2 = 12,96$ , $p = 0,000$
Симптомы стенокардии, количество, всего, в том числе:	16	39,0	12	29,3	4	9,8	$\chi^2 = 0,87$ , $p = 0,351$	$\chi^2 = 9,52$ , $p = 0,002$
ФК 1	0	0	2	4,8	1	2,4	$\chi^2 = 2,05$ , $p = 0,152$	$\chi^2 = 1,01$ , $p = 0,314$
ФК 2	10	24,4	6	14,6	1	2,4	$\chi^2 = 1,24$ , $p = 0,265$	$\chi^2 = 8,5$ , $p = 0,003$
ФК 3	6	14,6	4	9,8	2	4,8	$\chi^2 = 0,46$ , $p = 0,499$	$\chi^2 = 2,22$ , $p = 0,136$
Ограничение повседневной активности	41	100	27	65,9	15	36,6	$\chi^2 = 16,88$ , $p = 0,000$	$\chi^2 = 38,0$ , $p = 0,000$

Примечание: ИТ – исследовательская точка; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс



(ЧСС <70 уд/мин достигли 84,9 %, АД <140/90 мм рт. ст. – 86,9 % пациентов), уменьшения количества приступов стенокардии (с 4,4 до 2,6 в неделю), улучшения приверженности к терапии (66,5 % пациентов) [29].

Отсутствие в ходе терапии фиксированной комбинацией бисопролола и периндоприла нежелательных явлений связано, с одной стороны, с тем, что пациенты до включения в исследование уже получали ИАПФ и ББ и не имели побочных эффектов при их приеме. С другой, это свидетельствует о хорошей переносимости именно данной фиксированной комбинации без развития стандартных или каких-либо дополнительных нежелательных явлений.

Интересно отметить, что гибкая система дозирования препарата Престилол и опыт врачей по назначению свободных комбинаций ИАПФ и ББ позволили у большинства пациентов эмпирически подбирать необходимую дозу препарата уже на старте терапии, а назначенная терапия оставалась стабильной до конца исследования. В сочетании с финансовой доступностью препарата это во многом определило «легкость» включения пациентов в исследование и желание пациентов продолжить прием данной фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла после окончания исследования.

В работе интерес представляют нюансы применения фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла при лечении пациентов с АГ. Так, в настоящее время в гипертензиологии определенное внимание уделяется вариабельности АД [23, 30]. В исследовании ASCOT было установлено, что вариабельность АД в течение суток является независимым предиктором инсульта и коронарных событий у пациентов с АГ [31]. Повышенная вариабельность АД, особенно ночная, коррелирующая с поражением органов-мишеней и рассматри-

ваемая как фактор риска неблагоприятного прогноза в сочетании с повышенными значениями АД на фоне антигипертензивной терапии, дополнительно свидетельствует о нестойком антигипертензивном эффекте препаратов, что показано и в других работах, а маскированная АГ часто ассоциирована с другими факторами риска, бессимптомным поражением органов-мишеней, повышенным риском развития сахарного диабета и стойкой АГ [32-34]. В настоящем исследовании впервые продемонстрирована постепенная нормализация дневной и ночной вариабельности АД у половины пациентов к 12-й неделе терапии.

Впервые в данном исследовании продемонстрировано, что достижение и стабильное сохранение целевых параметров гемодинамики на фоне повышения приверженности пациентов к приему лекарственных препаратов позволили включить в ПФР через 12 недель дополнительно 9 из 10 пациентов. Причем важно, что для каждого второго пациента это стало возможным уже на 4-й неделе терапии, так как непрерывность или своевременное продолжение физической реабилитации после ОКС во многом определяет реабилитационный прогноз [18].

Кроме того, объективным критерием эффективности описанной тактики ведения пациентов в ходе медицинской кардиореабилитации явилось увеличение переносимости физических нагрузок. В течение первых трех месяцев после ОКС 96,1 % пациентов, имеющих средний или высокий реабилитационный потенциал и благоприятный прогноз, определяемый как совокупность клинической картины, класса тяжести заболевания, коморбидности, результатов тестирования по шкалам EQ-5D-5L, Международной классификации функционирования, Мориски-Грина и нагрузочных проб, – вернулись к труду.

## Заключение

Использование в составе многокомпонентной терапии пациентов экстремально высокого сердечно-сосудистого риска (АГ после ОКС и реваскуляризации миокарда) фиксированных комбинаций лекарственных средств, в частности бисопролола и периндоприла (Престилол®), привело к достижению целевых значений АД и ЧСС к 4-й неделе терапии, стабильному сохранению эффекта к 12-й неделе лечения, постепенной нормализации дневной и ночной вариабельности АД более чем у половины пациентов, значительному уменьшению проявлений ХСН (на 34,2 %) и стенокардии (на 29,2 %), улучшению повседневной активности пациентов. В сочетании с отсутствием нежелательных явлений при приеме фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла это позволило улучшить приверженность пациентов к назначенному лечению. Стабилизация основных параметров гемодинамики и клинического течения заболевания определила возможность дополнительного включения 9 из 10 пациентов в ПФР на амбулаторном этапе в первые 3 месяца после ОКС, возврата к труду 96,1 % трудоспособных пациентов.

Полученные результаты исследования обуславливают возможность и необходимость широкого внедрения в клиническую практику ведения пациентов с АГ и ИБС и/или ХСН фиксированной комбинацией бисопролола и периндоприла.

## Конфликт интересов/ Conflict of interest

Статья опубликована при поддержке фармацевтической компании «Лаборатория Сервье Индастри» (Франция)./The publication is supported by the pharmaceutical company “Servier Industry Laboratory” (France). ■

## Список литературы:

1. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018; 39 (33): 3021 – 3104 . doi. org/ 10. 1093 / eurheartj/ehy339/
2. Агеев Ф. Т. Рекомендации по диспансерному наблюдению больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиологический вестник. 2015;4(10):3-15. [Ageev FT. Recommendations on the ambulatory follow-up of patients with cardiovascular diseases. Kardiologicheskiy Vestnik = Cardiology Bulletin. 2015;4(10):3-15. In Russian].
3. Рекомендации по лечению стабильной ИБС. Европейское общество кардиологов. Российский кардиологический журнал. 2014;7(111):7-79. [ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. European Society of Cardiology. Russian J Cardiology. 2014;7(111):7-79. In Russian].
4. Рекомендации по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Европейское общество кардиологов (ESC). Российский кардиологический журнал. 2017;1(141):7-81. [ESC Guidelines on the diagnostics and management of acute and chronic heart failure. European Society of Cardiology. Russian J Cardiology. 2017;1(141):7-81. In Russian].
5. EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet. 2003;362(9386):782-788.
6. Моисеев С. В. Рамиприл в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний: от исследования HOPE к новым возможностям. Клиническая фармакология и терапия. 2008;17(4):32-37. [Moiseev SV Ramipril in treatment and prevention of cardiovascular diseases: from HOPE study to novel opportunities. Clinical Pharmacology and Therapy. 2008;17(4):32-37. In Russian].
7. Andelius L, Mortensen MB, Norgaard BL, Abdulla J. Impact of statin therapy on coronary plaque burden and composition assessed by coronary computed tomographic angiography: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J. 20018;19(8): 850-858.
8. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2011;32 (14):1769-1818.
9. Сумин А. Н., Корок Е. В., Щеглова А. В., Барбараш О. Л. Коморбидность у больных ишемической болезнью сердца: гендерные особенности. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(5):622-629. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-5622-629 [Sumin AN, Korok EV, Scheglova AV, Barbarash OL. Comorbidity in patients with coronary heart disease: gender differences. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2017; 13 (5): 622-629 . doi:10.20996/1819-6446-2017-13-5622-629. In Russian].
10. Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Константинов В. В. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. Российский кардиологический журнал. 2006; 4:45-50. [Shalnova SA, Balanova YuA, Konstantinov VV Arterial hypertension: prevalence, awareness, antihypertensive pharmaceutical treatment, treatment effectiveness in Russian population. Russian J Cardiology. 2006;4: 45-50. In Russian].
11. Трухан Д. И., Павлова Т В., Ефремушкина А. А. Комбинированная и монотерапия артериальной гипертензии в рамках программы ПЕРСПЕКТИВА. Consilium Medicum. 2014;16 (10):17-22. [Truhan DI, Pavlova TV, Efremushkina AA. Combined and monotherapy of hypertension in the PERSPEKTIVA program. Consilium Medicum. 2014;16(10):17-22. In Russian].
12. Морозова Т. Е., Юдина И. Ю. Современная стратегия улучшения приверженности лечению больных артериальной гипертензией: фиксированные комбинации лекарственных средств. Consilium Medicum. 2010;12(1):22-28. [Morozova TE, Yudina IYu. Modern strategy to improve adherence to treatment of patients with arterial hypertension: fixed combinations of drugs. Consilium Medicum. 2010;12(1):22-28. In Russian].
13. Аронов Д. М., Бубнова М. Г., Красницкий В. Б. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца после эндоваскулярных вмешательств на постстационарном (диспансернополиклиническом) этапе. М.: «Санофи-Авентис групп», 2010. 132 с. [Aronov DM, Bubnova MG, Krasnitskiy VB. Rehabilitation of patients with coronary heart disease after endovascular interventions at post-hospital follow-up. M.: Sanofi-Aventis, 2010. 132 p. In Russian].
14. Аронов Д. М., Бубнова М. Г., Новикова Н. К. Современные методы реабилитации больных ИБС на постстационарном диспансерном поликлиническом этапе. Методические рекомендации. 2012;28-30. [Aronov DM, Bubnova MG, Novikova NK. Modern methods of rehabilitation of IHD patients on post-hospital outpatient follow-up stage. Methodical recommendation. 2012;28-30. In Russian]. URL: [https://scardio.ru/content/Guidelines/Project\\_reabilit\\_190514.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/Project_reabilit_190514.pdf)
15. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):7- 122. [https:// doi. org/ 10. 15829 / 1560 - 4071 - 2018 - 6 - 7 - 122](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122) [Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):7-122. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>. In Russian].
16. Бокерия Л. А., Аронов Д. М., Барбараш О. Л., Бубнова М. Г., Князева Т.А., Лямина Н. П. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. КардиоСоматика. 2016;7(3-4):5-71. [Bokeriya LA, Aronov DM, Barbarash OL, Bubnova MG,

- Knyazeva TA, Lyamina NP et al. Russian clinical guidelines. Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. *Cardiosomatics*. 2016;7(3-4):5-71. In Russian].
17. Бубнова М. Г., Барбараш О. Л., Долецкий А. А., Красницкий В. Б., Лебедева Е. В., Лямина Н. П. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика. *Российский кардиологический журнал*. 2015;(1):6-52. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-1-6-52> [Bubnova MG, Barbarash OL, Doletsky AA, Krasnitsky VB, Lebedev EV, Lyamina NP et al. Acute st elevation myocardial infarction: aftercare and secondary prevention. *National russian guidelines. Russian Journal of Cardiology*. 2015;(1):6-52. In Russian <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-1-6-52>].
  18. Реабилитация и вторичная профилактика у больных, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. *Российские клинические рекомендации*. М., 2014. 95 p. URL: [https://scardio.ru/content/Guidelines/Project\\_reabilit\\_190514.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/Project_reabilit_190514.pdf) [Novel methods of rehabilitation of patients with coronary heart disease at post – hospital follow – up. М., 2014. 95 p. URL: [https://scardio.ru/content/Guidelines/Project\\_reabilit\\_190514.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/Project_reabilit_190514.pdf) In Russian].
  19. Лямина Н. П., Котельникова Е. В. Физическая реабилитация больных после чрескожных коронарных вмешательств: новые возможности интегрирования реабилитационных программ в систему амбулаторной помощи. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011;10(8):40-44. [Lyamina NP, Kotelnikova EV. Physical rehabilitation after percutaneous coronary intervention: new perspectives of rehabilitation programme integration into ambulatory healthcare system. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011;10(8):40-44 In Russian].
  20. Пономаренко Г. Н. Физическая и реабилитационная медицина. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 244-277 с. [Ponomarenko GN. Physical and rehabilitation medicine. National leadership. М.: GEOTAR-Media, 2016. 244277 p. In Russian].
  21. Albus C, Jordan J, Herrmann-Lingen C. Screening for psychosocial risk factors in patients with coronary heart disease recommendations for clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004;11(1):75-79. <https://doi.org/10.1097/01.hjr.000116823.84388.6c>
  22. Чазова И. Е., Ратова Л. Г. Роль суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии (Результаты суточного мониторирования артериального давления в программе КЛИП-АККОРД). *Системные гипертензии*. 2007;9(1):1-3. [Chazova IYe, Ratova LG. The role of diurnal blood pressure monitoring in evaluation of efficiency of antihypertensive therapy (The results of diurnal blood pressure monitoring in KLIP-AKKORD program). *Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertensions*. 2007;9(1):1-3. In Russian].
  23. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B et al. Prognostic significance of blood-pressure variability. *Lancet*. 2010;375(9718):895-905.
  24. Лукина Ю. В., Марцевич С. Ю., Кутищенко Н. П. Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(1):63-65. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-1-63-65 [Lukina YuV, Martsevich SYu, Kutishenko NP. State Research Centre for Preventive Medicine. Petrove The Moriscos-Green scale: the pros and cons of universal test, correction of mistakes. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(1):63-65. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-1-63-65. In Russian].
  25. Шальнова С. А., Деев А. Д., Баланова Ю. А. От имени участников исследования «ЭССЕ-РФ». Лечение гипертензии у пациентов высокого риска. Монотерапия или комбинация? *Лечащий врач*. 2016; 7:17-23. [Shal'nova SA, Deev AD, Balanova YA. Treatment of hypertension in high-risk patients. Monotherapy or combination? *Lechasshii Vrach*. 2016; 7:17-23. In Russian].
  26. Давидович И. М., Малай Л. Н., Кутищенко Н. П. Отдаленные результаты и приверженность терапии у пациентов после острого инфаркта миокарда: данные регистра (Хабаровск). *Клиницист*. 2017;11(1):36-44. doi:10.17650/1818-8338-2016-10-4-36-44 [Davidovich IM, Malay LN, Kutishenko NP. The analysis of long-term outcomes and adherent to treatment in patients after myocardial infarction: Khabarovsk register data. *Clinician*. 2017;11(1):36-44. doi:10.17650/1818-8338-2016-10-4-36-44. In Russian].
  27. Подольная С. П., Кореннова О. Ю., Шукиль Л. В., Приходько Е. П., Булахова В. С. Статинотерапия после острого коронарного синдрома: уроки реальной клинической практики. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(4):77-83. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-4-77-83> [Podolnaya SP, Korennova OJ, Shukil LV, Prihodko EP, Bulahova VS. Statin therapy after acute coronary syndrome: lessons of real clinical practice. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(4):77-83. In Russian <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-4-77-83>].
  28. Оганов Р Г, Погосова Г. В. РЕЛИФ – регулярное лечение и профилактика – ключ к улучшению ситуации сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты Российского многоцентрового исследования. Часть III. *Кардиология*. 2008;48(4):46-53. [Oganov RG, Pogosova GV RELIEF – regular treatment and prevention – the key to improvement of situation with cardiovascular diseases in Russia: results of a Russian Multicenter Study. Part III. *Kardiologiya*. 2008;48(4):46-53. In Russian].
  29. Лутай М. И. Эффективность лечения пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и сопутствующей артериальной гипертензией. Результаты многоцентрового исследования «ПРЕСТОЛ». *Украинский кардиологический журнал*. 2019; 1:13-34. [Lutai MI. Effectiveness of treatment of patients with stable coronary heart disease and concomitant hypertension. Results of the multicenter study “PRESTOL”. *Ukrainian Cardiology Journal*. 2019; 1:13-34 In Russian].
  30. Fagard RH, Thijs L, Staessen JA, Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2009;23(10):645-653.

31. Бойцов С. А. Следствия и уроки исследования ASCOT. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007;6(6):91-97. [Boytsov S.A. ASCOT study: consequences and lessons. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2007;6(6):91-97. In Russian].
32. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the night-time blood pressure. Hypertension. 2011;57(1):3-10.
33. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension vs. true normotension: a meta-analysis. J Hypertens. 2007;25(11):2193-2198.
34. Sega R, Corrao G, Bombelli M, Beltrame L, Facchetti R, Grassi G et al. Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMELA study (Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni). Hypertension. 2002;39 (2Pt2):710-714.
35. Методические рекомендации для Пилотного проекта «Развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации» «Практическое применение оценочных шкал в медицинской реабилитации». Союз реабилитологов России. 2015-2016. URL: <https://vrachirf.ru> [Guidelines for the Pilot project “Development of medical rehabilitation system in the Russian Federation” “Practical application of evaluation scales in medical rehabilitation”. Russian Rehabilitation Union. 2015-2016. URL: <https://vrachirf.ru>. In Russian].

**Информация об авторах**

*Кореннова Ольга Юрьевна* – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, заместитель главного врача БУЗ Омской области «Клинический кардиологический диспансер»;

*Турушева Елена Алексеевна* – кандидат медицинских наук, заведующая дневным стационаром БУЗ Омской области «Клинический кардиологический диспансер»;

*Подольная Светлана Павловна* – врач-кардиолог БУЗ Омской области «Клинический кардиологический диспансер»;

*Приходько Екатерина Петровна* – заведующая отделением медицинской реабилитации БУЗ Омской области «Клинический кардиологический диспансер»;

*Юхина Юлия Евгеньевна* – врач-кардиолог БУЗ Омской области «Клинический кардиологический диспансер»;

*Савченко Марина Владимировна* – врач-кардиолог БУЗ Омской области «Клинический кардиологический диспансер»;

*Старинская Снежанна Николаевна* – заведующая отделением функциональной диагностики БУЗ Омской области «Клинический кардиологический диспансер»;

*Шукиль Людмила Владимировна* – доктор физических наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России;

*Друк Инна Викторовна* – доктор медицинских наук, профессор, кафедра внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России;

*Ряполова Елена Александровна* – кандидат медицинских наук, доцент, кафедра внутренних болезней и семейной медицины дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

**Author information**

*Olga Yu. Korennova*, MD, PhD, Professor, Department of Internal Diseases and Family Medicine, Omsk State Medical University; Deputy Chief Physician, Omsk Clinical Cardiology Dispensary;

*Elena A. Turusheva*, MD, PhD, Head, Daytime Hospital, Omsk Clinical Cardiology Dispensary;

*Svetlana P. Podolnaya*, MD, Cardiologist, Omsk Clinical Cardiology Dispensary;

*Ekaterina P. Prihodko*, MD, Head, Department of Medical Rehabilitation, Omsk Clinical Cardiology Dispensary;

*Yulia E. Yuhina*, MD, Cardiologist, Omsk Clinical Cardiology Dispensary;

*Marina V. Savchenko*, MD, Cardiologist, Omsk Clinical Cardiology Dispensary;

*Snezhana N. Starinskaya*, MD, Head, Functional Diagnostics Department, Omsk Clinical Cardiology Dispensary;

*Ludmila V. Schukil*, MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology, Omsk State Medical University;

*Inna V. Druk*, MD, PhD, Professor, Department of Internal Medicine and Family Medicine, Omsk State Medical University;

*Elena A. Ryapolova*, MD, PhD, Associate Professor, Department of Internal Medicine and Family Medicine, Omsk State Medical University.

*Впервые опубликовано в журнале «Артериальная Гипертензия/Arterial Hypertension», 2019;25(3):295-306*

# Клинический случай выявления бессимптомной неразорвавшейся аневризмы левого синуса Вальсальвы



Г.К. Садыкова<sup>1,2</sup>, Д.О. Иванов<sup>1</sup>, А.С. Лепехина<sup>2</sup>, В.В. Рязанов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup>ФГБУ Национальный медицинский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург

**Ключевые слова:** синус Вальсальвы, аневризма, аорта, компьютерная томография, аортография.

Для цитирования: Садыкова Г.К., Иванов Д.О., Лепехина А.С., Рязанов В.В. Клинический случай выявления бессимптомной неразорвавшейся аневризмы левого синуса Вальсальвы. Российский кардиологический журнал. 2020;25(1):3602

doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3602

Садыкова Г.К. – аспирант, кафедра современных методов диагностики и радиолучевой терапии, ORCID: 0000-0002-6791-518X,

Иванов Д.О. – д.м.н., профессор, ректор, главный неонатолог Минздрава России, ORCID: 0000-0002-0060-4168,

Лепехина А.С.\* – ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации, ORCID: 0000-0002-3805-8430,

Рязанов В.В. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой современных методов диагностики и радио-лучевой терапии, ORCID: 0000-0002-0037-2854.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): anna20.04.1994@yandex.ru

## Asymptomatic unruptured aneurysm of the left sinus of Valsalva: a case history report

Sadykova G.K.<sup>1,2</sup>, Ivanov D.O.<sup>1</sup>, Lepekhina A.S.<sup>2</sup>, Ryazanov V.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg;

<sup>2</sup>Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

**Key words:** Valsalva sinus, aneurysm, aorta, computed tomography, aortography.

For citation: Sadykova G.K., Ivanov D.O., Lepekhina A.S., Ryazanov V.V. Asymptomatic unruptured aneurysm of the left sinus of Valsalva: a case history report.

Russian Journal of Cardiology. 2020;25(1):3602 doi:10.15829/1560-4071-2020-1-3602

Аневризма синуса Вальсальвы (АСВ) определяется как расширение одного или нескольких синусов аорты, расположенных между кольцом аортального клапана и синотубулярным соединением, мешотчатой или тубулярной формы.

Принимая во внимание различные клинические проявления и сложность локализации, обнаружение разорвавшихся и неразорвавшихся аневризм может стать диагностической проблемой. Хотя разрыв аневризмы потенциально фатален, прогноз после лечения может быть благоприятным [1-4].

Представляем клинический случай пациента, у которого аневризма левого синуса Вальсальвы оказалась случайной находкой при КТ-аортографии, выполненной для исключения веретеновидной аневризмы восходящего отдела аорты.

Пациент Ш. 79 лет около 20 лет страдает гипертонической болезнью. В феврале 2016 г. на фоне гипертонического криза перенес острое нарушение мозгового кровообращения по геморрагическому типу с формированием внутримозговой гематомы в левой гемисфере с прорывом крови в желудочковую систему, правосторонним рефлекторным гемипарезом, гемиатаксией. При обследовании тогда же по данным стандартной трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) было выявлено аневризматическое расширение аорты на уровне синусов Вальсальвы до 52 мм (без признаков диссекции), аортальная недостаточность 2 степени. Пациент консультирован кардиохирургом: показания к хирургическому лечению отсутствуют, рекомендовано динамическое наблюдение.

В 2017 г дважды было проведено трансторакальное ЭхоКГ-исследование, по результатам последнего: от 08.11.17 г – аорта аневризматически расширена на уровне синусов до 58 мм, в восходящем отделе до 39 мм; аортальный клапан состоит из 3-х полулуний, створки уплотнены, частично кальцинированы у основания, закрытие неполное; глобальная сократительная способность левого желудочка сохранена (фракция выброса 55 %). Компьютерная томография аорты не проводилась.

В конце ноября 2018 г на фоне учащения подъемов артериального давления пациент был госпитализирован в кардиологическое отделение ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, где было проведено комплексное обследование. При поступлении па-

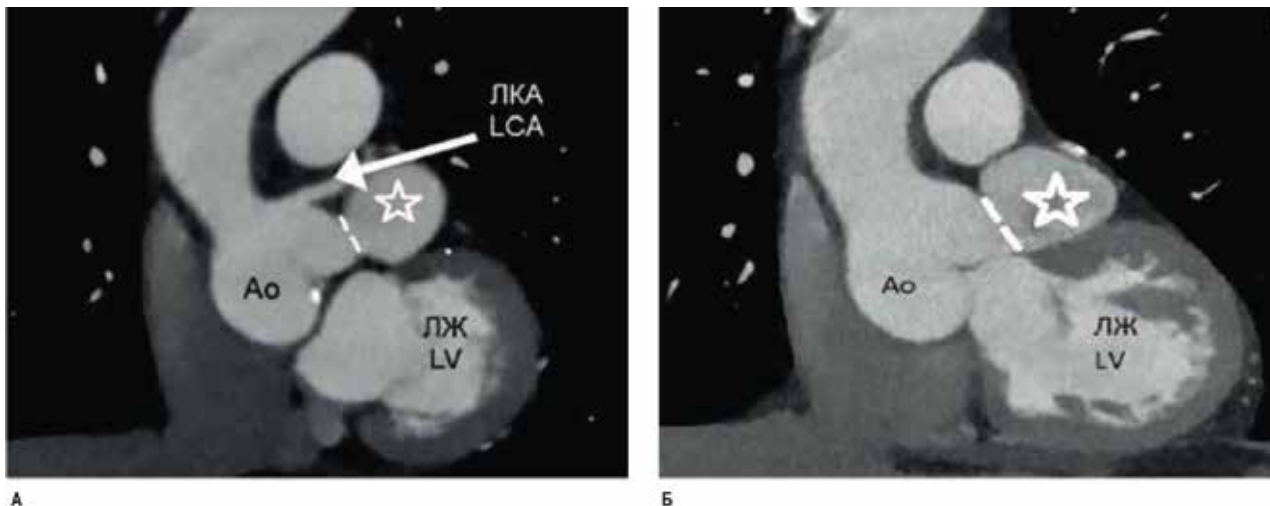


Рисунок 1 (А, Б). КТ-томограммы сердца и восходящей аорты, фронтальная плоскость

**Примечание:** звездочкой обозначена аневризма левого синуса Вальсальвы, штрих-линией – шейка аневризмы. ЛЖ (LV) – левый желудочек, Ao – аорта. ЛКА (LCA) – левая коронарная артерия.

циент жаловался на эпизодические сердцебиения, неустойчивость при ходьбе, головокружение, общую слабость, боль в крупных суставах.

По данным ЭхоКГ от 29.11.18 г. аорта на уровне фиброзного кольца – 26 мм, синусов Вальсальвы – 59 мм, восходящей аорты – 39 мм; стенки уплотнены, утолщены; левый желудочек не расширен, стенки его утолщены до 15 мм, преимущественно за счет межжелудочковой перегородки; концентрическая гипертрофия левого желудочка, глобальная сократительная способность левого желудочка сохранена (фракция выброса 55 %).

По данным электрокардиографии от 23.11.18 г.: синусовый ритм с частотой сердечных сокращений 70 уд./мин, отклонение электрической оси сердца влево, замедление внутрипредсердного проведения, местная внутрижелудочковая блокада в нижней стенке левого желудочка.

Ультразвуковое триплексное исследование брахиоцефальных артерий показало атеросклеротическое поражение без гемодинамически значимых стенозов.

По данным рентгенографии грудной клетки от 23.11.2018 г. сердце расширено за счет левого желудочка, левого предсердия, пра-

вого предсердия, аорта уплотнена.

Для уточнения характера и размеров аневризмы аорты было принято решение о проведении мультиспиральной компьютерной томографии аорты с внутривенным контрастированием с последующей консультацией сосудистым хирургом и решением вопроса о дальнейшей тактике лечения. По результатам проведенной КТ-аортографии от 06.12.2018 г. (рис. 1А, Б) между ушком левого предсердия и стволом легочной артерии выявлено округлое образование (размерами ~35x40x40 мм), с тонкими стенками, неравномерно контрастируемое без

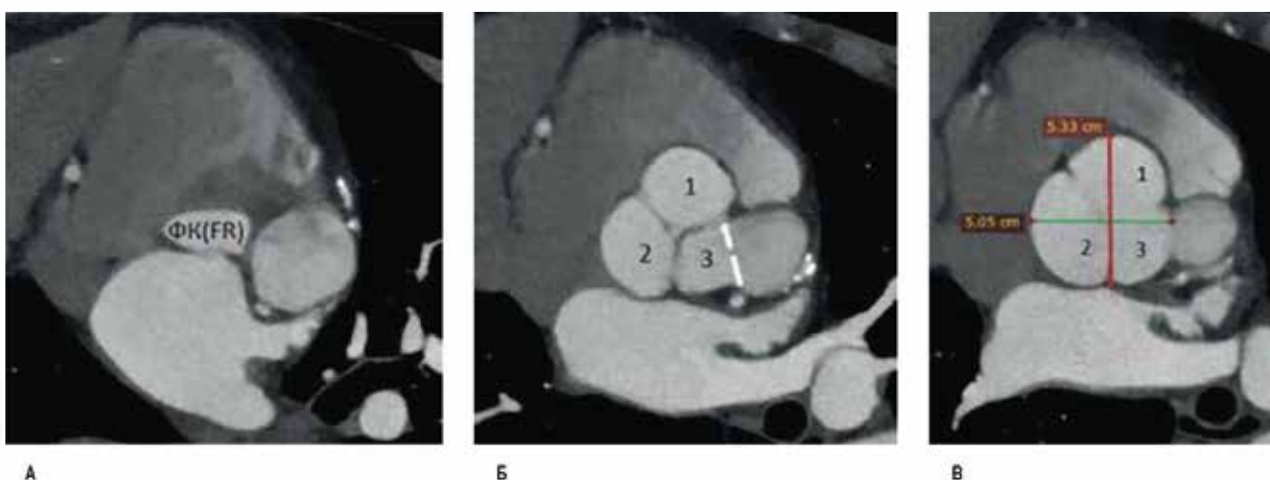
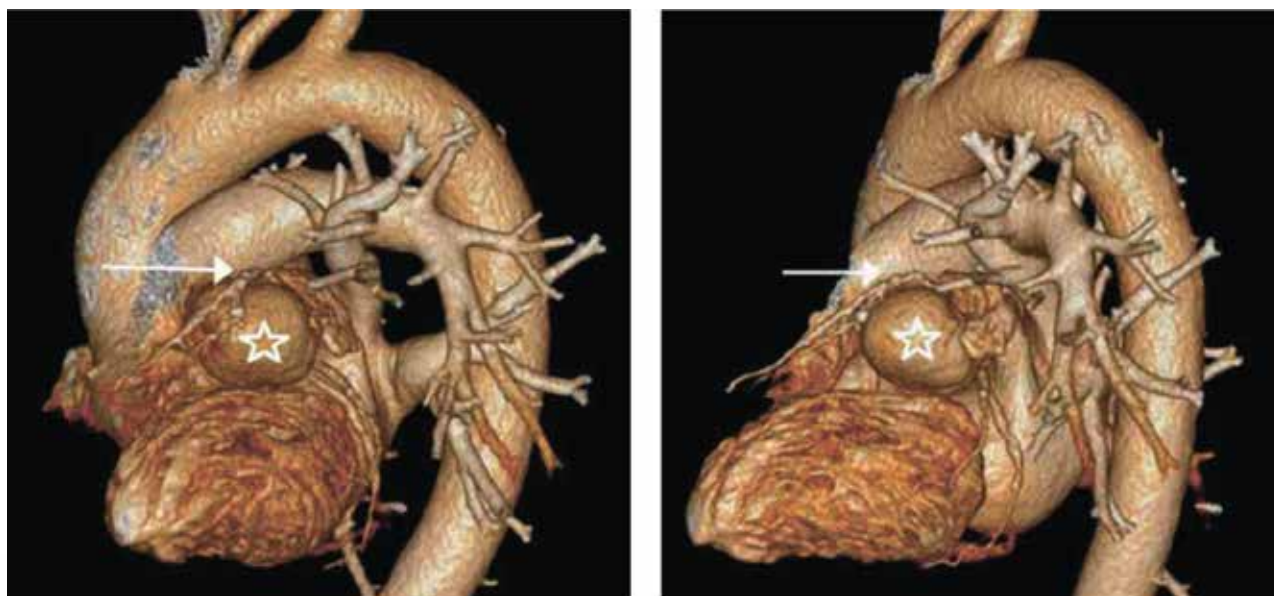


Рисунок 2 (А, Б, В). Реформация по короткой оси на уровне магистральных артерий: А – на уровне фиброзного кольца аорты; Б, В – на уровне синусов Вальсальвы и шейки аневризмы левого синуса Вальсальвы

**Примечание:** штрих-линией обозначена шейка аневризмы. ФК (FR) – фиброзное кольцо; 1 – правый коронарный синус; 2 – некоронарный синус; 3 – левый коронарный синус.



**А**  
**Рисунок 3 (А, Б).** МСКТ, 3D-реконструкция сердца и магистральных артерий

**Примечание:** аневризма левого синуса Вальсальвы обозначена звездочкой, передняя межжелудочковая ветвь обозначена стрелкой.

признаков тромбообразования – мешотчатая аневризма. Аневризма соединяется посредством широкой шейки (~20x20 мм) с левым коронарным синусом Вальсальвы. Шейка аневризмы: нижний край расположен непосредственно на уровне фиброзного кольца аортального клапана, верхний край – на 10 мм ниже устья левой коронарной артерии. Левая коронарная артерия контрастирована удовлетворительно, диаметром 5 мм. Передняя межжелудочковая ветвь расположена на поверхности аневризмы. Правая коронарная артерия отходит от правого коронарного синуса высоко, на границе с синотубулярным соединением, контрастирована удовлетворительно, диаметром 4 мм. Экстравазации контрастного вещества в полость перикарда, признаков диссекции комплекса интима-медиа не выявлено. Отмечается также веретеновидное расширение аорты на уровне синусов Вальсальвы до 53x55 мм, синотубулярного соединения до 37x39 мм, восходящего отдела до 37x38 мм (рис. 2, 3).

Таким образом, у пациента только по результатам проведенной КТ-аортографии на фоне веретеновидного расширения аорты на уровне синусов Вальсальвы и

восходящего отдела была выявлена мешотчатая левая АСВ.

Пациент был проконсультирован сердечно-сосудистым хирургом: с учетом стабильного состояния и тяжелой сопутствующей патологии хирургическое вмешательство не показано.

### Обсуждение

АСВ встречается редко, бывает врожденная и приобретенная, составляет от 0,1 до 3,5 % всех пороков сердца и 0,14 % всех операций на открытом сердце [3, 4]. АСВ обычно возникает в правом коронарном синусе (70-90 %), затем по частоте следует некоронарный синус (10-25 %) и левый синус (<5 %) [2]. В нашем клиническом наблюдении можно предположить приобретенную этиологию аневризмы с учетом экстракардиальной локализации аневризмы и вовлечения левого синуса.

Разрыв аневризмы является потенциально смертельным осложнением [4]. Значительное количество разрывов происходит в возрасте от 20 до 40 лет. Меньшее количество разрывов происходит в младенчестве и детстве, а также в старческом возрасте [3]. Анатомическое расположение синуса является ос-

новным фактором, определяющим клинический исход в случае формирования и/или разрыва АСВ [5]. Физиологические и клинические последствия разрыва зависят от скорости разрыва, размера отверстия и камеры, в которую происходит разрыв [3, 4].

У пациентов с разрывом различают две клинические картины: острый разрыв большого размера и постепенное прогрессирование небольшой перфорации. Острый, крупный разрыв может сопровождаться внезапным появлением боли в грудной клетке или выраженной одышки. Независимо от местоположения разорвавшейся аневризмы, приводящей к сбросу крови слева направо или слева налево, неизбежно возникает перегрузка объемом левых отделов сердца. Небольшие перфорации аневризм более коварны, поскольку пациенты могут оставаться бессимптомными в течение месяцев или лет, пока не разовьются признаки застойной сердечной недостаточности [3].

Клиническая картина и гемодинамические последствия разрыва аневризмы также зависят от приемной камеры. Разрыв аневризм чаще всего возникает в правом ко-

ронарном синусе (65-85 %), реже в некоронарном синусе (10-30 %) и еще реже в левом коронарном синусе (5 %).

Аортальная регургитация является частым осложнением как разорвавшихся, так и неразорвавшихся АСВ и встречается у 30-50 % пациентов [1]. В нашем наблюдении у пациента была выявлена только аортальная недостаточность второй степени.

В последние годы частота обнаружения аневризм увеличилась в связи с распространением ЭхоКГ, но АСВ обычно диагностируют в условиях клинических последствий разрыва [3]. По мнению отдельных авторов, трансторакальная ЭхоКГ является методом выбора

для скрининга АСВ, с высокой чувствительностью и диагностической точностью >90 %. Для детальной характеристики аневризмы (например, выявления тромботических масс, вегетаций, небольших дефектов) рекомендуется проведение чреспищеводной ЭхоКГ [4]. В некоторых случаях при ЭхоКГ не удается выявить аневризму, как и в нашем наблюдении, что может быть связано с вариантом расположения. В нашем наблюдении аневризма располагалась в полости перикарда, и невозможность ее визуализации можно объяснить совпадением по эхогенности жировой клетчатки и содержимого в полости аневризмы, поскольку нет признаков тромбообразования в полости аневризмы

и стенки аневризматического мешка тонкие.

Учитывая редкость данной патологии, на сегодняшний день нет рекомендаций по диагностике и лечению АСВ. В непонятных клинических ситуациях с внезапным появлением боли в грудной клетке или выраженной одышки, нужно помнить об этой редко встречающейся патологии и при отрицательных ЭхоКГ-результатах необходимо проведение КТ-ангиокардиографии.

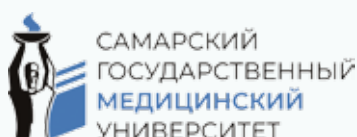
Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье. ■

#### Список литературы:

1. Bricker AO, Avutu B, Mohammed TL, et al. Valsalva sinus aneurysms: findings at CT and MR imaging. *Radiographics*. 2010;30:99-110. doi:10.1148/rg.301095719.
2. Chang CW, Chiu SN, Wu ET, et al. Transcatheter closure of a ruptured sinus of valsalva aneurysm. *Circ J*. 2006;70:1043-7.
3. Feldman DN, Roman MJ. Aneurysms of the sinuses of valsalva. *Cardiology*. 2006;106:73-81.
4. Hanna MF, Malguria N, Saboo SS, et al. Cross-sectional imaging of sinus of Valsalva aneurysms: lessons learned. *Diagn Interv Radiol*. 2017;23:339-46. doi:10.5152/dir.2017.16522.
5. Weinreich M, Yu PJ, Trost B. Sinus of Valsalva aneurysms: review of the literature and an update on management. *Clin Cardiol*. 2015;38(3):185-9. doi:10.1002/clc.22359. Epub 2015 Mar 10.



# Пожилой коморбидный пациент с фибрилляцией предсердий: что важно знать, и на что необходимо обращать внимание при назначении антикоагулянтов?



САМАРСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ

Т.В. Павлова

Самарский государственный медицинский университет Россия

Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) и сопутствующими заболеваниями является сложной клинической задачей. Высокий риск кардиоэмболических инсультов и системных тромбоемболических осложнений, исходно характерный для пациентов ФП, еще более возрастает при сочетании с такими заболеваниями, как ишемическая болезнь сердца и хроническая болезнь почек (ХБП). С другой стороны, наличие коморбидности повышает и риск кровотечений. Пожилой возраст также является фактором, увеличивающим вероятность развития как тромботических, так и геморрагических осложнений. Вследствие этого выбор конкретного антикоагулянта должен основываться на наличии серьезной доказательной базы, полученной при проведении рандомизированных клинических исследований (РКИ) и в условиях ежедневной клинической практики. Оральный антикоагулянт прямого действия ривароксабан по результатам РКИ ROCKET AF в подгруппе больных в возрасте 75 лет и старше продемонстрировал тенденцию к снижению риска тромбоемболических осложнений на 20% по сравнению с варфарином. Безопасность ривароксабана оценивалась в программе XANTUS POOLED. По итогам наблюдения в течение 12 мес более чем у 96 % пациентов не наблюдалось ни одного нежелательного явления, а количество пациентов с развившимися большими кровотечениями составило 1,5 %. К настоящему моменту опубликованы данные нескольких больших мета-анализов, которые свидетельствуют о снижении у пациентов частоты развития сердечно-сосудистых осложнений при приеме ривароксабана. В исследовании ROCKET AF у пациентов с ХБП была изучена специальная доза ривароксабана – 15 мг/сут. Этот подход не только позволил доказать эффективность и безопасность ривароксабана в данной когорте пациентов, но и в дальнейшем, в условиях реальной клинической практики, обеспечить простой и удобный алгоритм подбора дозы этого препарата у больных ХБП.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, коморбидность, пожилой возраст, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь почек, когнитивные нарушения, ривароксабан, апиксабан, дабигатран.

Для цитирования: Павлова Т.В. Пожилой коморбидный пациент с фибрилляцией предсердий: что важно знать и на что необходимо обращать внимание при назначении антикоагулянтов? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2020;16(6):1031-1038. DOI:10.20996/1819-6446-2020-12-05.

**An Elderly Comorbid Patient with Atrial Fibrillation: What is Important to Know and What Should be Considered When Prescribing Anticoagulants?**

Tatiana V. Pavlova\*

Samara State Medical University Aerodromnaya ul. 43, Samara, 443070 Russia

Anticoagulant therapy in elderly patients with atrial fibrillation and concomitant diseases is often the challenge for clinicians. The high risk of stroke is inherent in atrial fibrillation, and it increases when combined with coronary heart disease and chronic kidney disease. On the other hand, the comorbidity increases the risk of bleeding. Older age is also the risk factor of thrombotic and hemorrhagic complications. As a consequence, the choice of specific anticoagulant should be based on a solid evidences, obtained both from randomized clinical trials and from daily clinical practice. In the ROCKET AF trail the direct oral anticoagulant rivaroxaban showed a tendency to reduce the risk of thromboembolism by 20 % compared with warfarin in the patients aged 75 years and older. The safety of rivaroxaban has been evaluated in the XANTUS POOLED program. According to the follow-up results for 12 months, more than 96 % of patients didn't have any adverse event, and the number of patients with major bleeding was 1.5 %. Several meta-analyzes reported a reduction of cardiovascular complications in patients

treated by rivaroxaban. In the ROCKET AF trial, a “renal” dose of rivaroxaban (15 mg OD) was studied in patients with chronic kidney disease. The efficacy and safety of rivaroxaban were validated in this patients, and a simple algorithm for selecting the dose of this drug in patients with chronic kidney disease was provided.

**Keywords:** atrial fibrillation, comorbidity, elderly, cardiovascular therapy, chronic kidney disease, cognitive deterioration, rivaroxaban, apixaban, dabigatran.

For citation: Pavlova T.V. An Elderly Comorbid Patient with Atrial Fibrillation: What is Important to Know and What Should be Considered When Prescribing Anticoagulants? Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2020;16(6):1031-1038. DOI:10.20996/1819-6446-2020-12-05.

\*Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): ptvsam63@mail.ru

### Введение

В 2020 г. ежегодный конгресс Европейского общества кардиологов (ESC) впервые проходил в онлайн-формате в связи с пандемией COVID-19. Однако на конгрессе традиционно были представлены несколько обновленных руководств, в том числе и по ведению пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) [1]. Данный документ предлагает обозначать концепцию лечения больных ФП акронимом «CC To ABC». Первая буква «С» (Confirm) означает необходимость верификации ФП, и в рекомендациях впервые определены точные критерии диагностики данной аритмии (эпизод нерегулярного ритма с отсутствием зубцов Р, зарегистрированный на 12-канальной электрокардиограмме (ЭКГ) и продолжающийся  $\geq 30$  секунд – класс рекомендаций I, уровень доказательств – B). Вторая буква «С» (Characterise) обозначает необходимость детальной характеристики ФП посредством оценки следующих четырех пунктов:

1. Риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО) с использованием шкалы CHA2DS2-VASc;
2. Тяжести симптомов ФП по шкале EHRA;
3. Бремни ФП, что подразумевает характеристику причин возникновения пароксизмов, их продолжительность, а также оценку факторов, способствующих их прекращению;
4. Тяжести сопутствующих заболеваний и факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Проводить такую оценку рекомендуется у всех пациентов с ФП. Следующие буквы – «To ABC» обозначают необходимость старта тера-

пии ФП (T – Treat), которая включает три обязательных компонента – ABC. Первый из них «А» (anticoagulation/avoid stroke) – назначение антикоагулянтной терапии при повышенном риске развития ТЭО. Второй компонент «В» (better symptom control) – тщательный контроль симптомов аритмии. И третий компонент «С» (comorbidities/cardiovascular risk factor management) – контроль сопутствующих заболеваний и факторов риска. При этом эксперты делают акцент на совместном принятии решений о выборе терапии врачом и пациентом.

Таким образом, новая версия европейских рекомендаций рассматривает процесс ведения пациентов с ФП с точки зрения холистического подхода к диагностике и лечению, при этом оценка коморбидности и целостный подход к защите пациента являются ключевыми в улучшении прогноза. Влияние на клинические исходы в первую очередь оказывают такие факторы, как пожилой возраст и связанные с ним когнитивные нарушения, а также некоторые сопутствующие заболевания, зачастую встречающиеся у пациентов старших возрастных групп – ишемическая болезнь сердца и хроническая болезнь почек. Вследствие этого выбор конкретного антикоагулянтного препарата в каждом случае должен быть сделан на основании доказательств его эффективности и безопасности. В данной статье представлен обзор литературных источников по данной проблеме.

### Особенности выявления бессимптомной ФП в пожилом возрасте

К настоящему моменту опубликованы результаты ряда исследований, которые свидетельствуют о

значительной распространенности бессимптомных форм ФП, в том числе среди лиц старших возрастных групп. Так, целью шведского популяционного скринингового регистра STROKESTOP являлось определение распространенности нелеченой ФП с использованием периодических записей ЭКГ среди лиц в возрасте 75-76 лет и изучение возможности начала лечения оральными антикоагулянтами [2]. В целом в исследование было включено 7173 жителя в возрасте 75-76 лет, что составило половину населения данной возрастной группы в двух регионах Швеции. На момент обследования ФП уже была диагностирована у 9,3 % больных (n = 666), однако 149 из них не получали лечения оральными антикоагулянтами (ОАК). Участникам без предшествующего диагноза ФП выполнялись периодические записи ЭКГ в течение 2 нед. Было установлено, что 218 человек (3,0%) имели бессимптомную ФП, которая была диагностирована впервые. Однако только у 37 из них ФП была выявлена при записи первой ЭКГ. Использование повторной записи ЭКГ увеличивало вероятность обнаружения бессимптомной ФП в 4 раза. Более 90 % участников с ранее не диагностированной ФП согласились на инициацию терапии ОАК. По итогам исследования STROKESTOP общая распространенность ФП в возрастной популяции 75-76 лет составила 12,3 %.

Целью следующего этапа исследования STROKE-STOP II было изучение распространенности не диагностированной ФП у лиц высокого риска в возрасте 75-76 лет с использованием N-концевого натрийуретического пептида В-типа (NT-proBNP) и записи ЭКГ [3]. Все

лица в возрасте 75-76 лет из Стокгольмского региона ( $n = 28712$ ) были рандомизированы в соотношении 1:1 для приглашения на программу скрининга ФП или для использования в качестве контрольной группы. Участникам без известной ФП определяли уровень NT-proBNP, на основании которого обследованные лица были распределены на две группы – низкого и высокого риска ФП (уровень NT-proBNP  $<125$  нг/л и  $\geq 125$  нг/л, соответственно). Группе высокого риска был предложен расширенный ЭКГ-скрининг, тогда как в группе низкого риска запись ЭКГ выполнялась однократно, и только в одном отведении. Всего в данном этапе исследования приняли участие 6868 человек. Наиболее частой сопутствующей патологией являлись артериальная гипертензия (АГ; 57,2 %) и другие ССЗ (15,0 %), при этом в группе высокого риска ФП они встречались чаще, чем в группе низкого риска (соответственно 52,4 % и 49,1 % для АГ,  $p = 0,009$  и 15,3 % и 10,8 % для других ССЗ,  $p < 0,001$ ). Впервые ФП была обнаружена у 2,6 % всех участников, при этом в группе высокого риска ФП была диагностирована у 4,4 % обследованных лиц, из них у 18 % – уже на первой ЭКГ. В группе низкого риска ФП на индексной ЭКГ была диагностирована только у одного пациента. Лечение ОАК было начато у 94,5 % участников с впервые диагностированной ФП.

Результаты исследований STROKESTOP I и STROKE-STOP II наглядно демонстрируют целый ряд закономерностей, характерных для популяции лиц старших возрастных групп: это и высокая распространенность ФП, и отсутствие адекватного лечения. При этом у значительной части больных ФП протекает бессимптомно и может быть диагностирована только при активном обследовании. Однако необходимо помнить, что вероятность регистрации пароксизма ФП увеличивается при использовании серии записей ЭКГ, а также при проведении дли-

тельного мониторинга ЭКГ. Важнейшим итогом обоих исследований является высокая готовность пожилых пациентов с ФП принимать ОАК с целью защиты от ТЭО. Кроме того, исследование STROKESTOP II еще раз подтвердило, что при наличии сопутствующего сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) встречаемость ФП повышается.

Необходимость активного выявления пациентов с асимптомной формой ФП диктуется и современными статистическими данными о том, что у этой группы больных прогноз значительно хуже в сравнении с пациентами с типичными формами ФП. Для асимптомной ФП установлено трехкратное увеличение отношения шансов (ОШ) развития ССО (ОШ 3,12; 95 % доверительный интервал [ДИ] 1,50-6,45), а также более чем двукратное повышение риска общей смертности (ОШ 2,96; 95 % ДИ 1,89-4,64) [4,5]. Однако однократного измерения ЭКГ может быть недостаточно для выявления у пациента имеющейся ФП, а это значит, что «не диагностированные» пациенты не начнут вовремя принимать антикоагулянтную терапию и, следовательно, не будут защищены от инсульта. Именно поэтому в Европейских клинических рекомендациях по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (2019) указано, что систематический ЭКГ скрининг для выявления ФП может быть использован у пациентов с высоким риском инсульта или в возрасте старше 75 лет (класс рекомендаций IIb, уровень доказательств – В) [6]. В руководстве ESC [1] класс данной рекомендации повышен до уровня IIa.

Пациентам, которые уже перенесли транзиторную ишемическую атаку (ТИА) или ишемический инсульт, рекомендован скрининг ФП с помощью регистрации кратковременной ЭКГ с последующим мониторингом ЭКГ в течение как минимум 72 ч (класс рекомендаций I, уровень доказательств – В) [1,6]. Опубликованы результаты нескольких работ, которые подтверж-

дают данные о том, что частота выявления ФП при длительном холтеровском мониторинге выше, чем при суточном наблюдении [7,8]. Таким образом, к настоящему моменту клиническая польза длительного мониторинга ЭКГ в выявлении не диагностированной ФП у лиц, перенесших ТИА или инсульт, не вызывает сомнения. Диагностическая ценность данного исследования в других популяциях пациентов изучена недостаточно. В данном контексте интересными представляются результаты работы, выполненной М. Jawad-Ul-Qamar с соавт. [9]. В исследование было включено 476 пациентов (средний возраст  $54,6 \pm 17$  лет) без установленного диагноза ФП, направленных на ЭКГ исследование из первичного звена здравоохранения врачами различных специальностей. Впервые ФП была обнаружена у 8,8 % пациентов, и 95,2 % из них была начата терапия ОАК. Многомерный логистический анализ с поправкой на возраст, пол и продолжительность мониторинга установил, что с впервые выявленной ФП ассоциированы следующие клинические параметры: АГ (ОШ 2,54; 95 % ДИ 1,08-8,61;  $p = 0,034$ ), анамнез инсульта или ТИА (ОШ 4,14; 95 % ДИ 1,81-13,01;  $p = 0,001$ ), пороки аортального или митрального клапанов (ОШ 5,07; 95 % ДИ 2,48- 18,70;  $p < 0,001$ ), наличие жалоб на сердцебиение (ОШ 2,86; 95 % ДИ 1,33 до 10,44;  $p = 0,015$ ). Таким образом, верификация диагноза ФП является непременным условием успешной терапии и, соответственно, своевременного назначения ОАК, что особенно важно для пожилых пациентов и больных с сопутствующими заболеваниями.

### **Эффективность и безопасность ривароксабана у пожилых пациентов с ФП**

Пожилым возраст является фактором риска развития как ТЭО, так и геморрагических осложнений. Доля пациентов старших возрастных групп была максимальной в рандомизированном

клиническом исследовании (РКИ) ROCKET AF с ПОАК ривароксабаном:  $\geq 65$  лет – 77 %,  $\geq 75$  лет – 44 %. Медиана возраста пациентов в данном РКИ составила 73 года [10]. Ривароксабан в популяции безопасности на фоне лечения в сравнении с антагонистом витамина К (АВК) варфарином снижал риск инсульта и системных ТЭО на 21% (отношение рисков [ОР] 0,79; 95 %ДИ 0,65-0,95;  $p$  (для превосходства) = 0,02) при сопоставимом риске больших или клинически значимых малых кровотечений (ОР 1,03; 95 %ДИ 0,96-1,11;  $p$  = 0,44). Фатальные кровотечения регистрировались реже на 50 % в группе ривароксабана по сравнению с группой варфарина (ОР 0,50; 95 %ДИ 0,31-0,79;  $p$  = 0,003). Частота внутричерепных кровотечений была также статистически значимо ниже в группе ривароксабана, чем в группе АВК варфарина – на 33 % (ОР 0,67; 95 %ДИ 0,47-0,93;  $p$  = 0,02). При этом профили эффективности и безопасности ривароксабана не зависели от возраста пациентов.

В исследовании ROCKET AF изначально был запланирован вторичный анализ эффективности и безопасности ривароксабана в подгруппе больных в возрасте  $\geq 75$  лет, где ривароксабан продемонстрировал тенденцию к снижению риска инсульта и системных ТЭО на 20 % по сравнению с варфарином (ОР 0,80; 95 %ДИ 0,63-1,02). У больных ФП моложе 75 лет ОР инсульта и системных ТЭО составил 0,95 (95 %ДИ 0,76-1,19;  $p$  = 0,31), а риск больших кровотечений был схожим у пациентов в возрасте  $< 75$  лет и  $\geq 75$  лет, и был сопоставим с таковым в группе варфарина (ОР 0,96; 95 %ДИ 0,78-1,19 и ОР 1,11; 95 %ДИ 0,92-1,34, соответственно;  $p$  = 0,34) [11]. Таким образом, благоприятный профиль ривароксабана при сравнении с варфарином сохраняется по мере увеличения возраста пациентов.

Результаты, полученные в РКИ ROCKET AF, были подтверждены данными из реальной клинической практики. Исследовательская

программа XANTUS POOLED включала 11121 пациента с ФП из 47 стран, средний возраст которых составил  $70,5 \pm 10,5$  лет. Необходимо особо отметить, что дизайн этого исследования был проспективным, что говорит о высокой степени убедительности и надежности полученных данных. Проспективные исследования позволяют оценить, насколько данные РКИ могут быть воспроизведены в реальной практике, при этом по сравнению с ретроспективными наблюдательными исследованиями имеют низкий риск систематических ошибок. В качестве первичных исходов в исследовании XANTUS POOLED оценивались большие кровотечения, нежелательные явления (НЯ)/серьезные НЯ и смерть от всех причин. В итоге более чем у 96 % пациентов за весь период терапии (12 мес) не наблюдалось ни одного негативного исхода, а количество пациентов с развившимися большими кровотечениями составило 1,5 % [12]. Приверженность к лечению ривароксабаном была высокой – 77,4 % пациентов принимали препарат более года, что могло быть связано с простой и удобной схемой приема (1 р/сут). По данным опросника, заполнявшегося в ходе исследования, около 73 % пациентов были удовлетворены лечением. Высокая приверженность к лечению пациентов может быть еще одним подтверждением благоприятного профиля эффективности и безопасности ривароксабана. Еще одно проспективное исследование SAFIR AC включало 1045 пациентов с ФП, получавших ривароксабан, средний возраст которых составил 86 лет. Результаты показали, что в данной возрастной группе ривароксабан статистически значимо снижал риск больших кровотечений – на 47 % (ОР 0,53; 95 %ДИ 0,33-0,85;  $p$  < 0,01) и внутричерепных кровотечений – на 74 % (ОР 0,26; 95 %ДИ 0,09-0,80; < 0,05) в сравнении с АВК [13].

C.I. Coleman и соавт. выполнили ретроспективный анализ электронных баз данных US

MarketScan data за период с ноября 2011 г. по март 2016 г. с целью оценки эффективности и безопасности ривароксабана в условиях реальной клинической практики у пациентов старше 80 лет (средний возраст – 84 года). Риск развития инсультов и системных ТЭО был ниже в группе ривароксабана (ОР 0,61; 95 %ДИ 0,39-0,93), а частота больших кровотечений была сопоставима с группой варфарина (ОР 0,96; 95 %ДИ 0,74-1,23) [14]. Анализ, проведенный В.К. Martinez с соавт., также был выполнен на основании электронных баз данных US MarketScan data за период с ноября 2011 г. по декабрь 2016 г., однако он включал «хрупких» пациентов с ФП, не получавших ранее ОАК [15]. Больные, принимавшие апиксабан ( $n$  = 2700), дабигатран ( $n$  = 2784) и ривароксабан ( $n$  = 5270), сравнивались с пациентами, принимавшими варфарин, в соотношении 1:1. По результатам двухлетнего наблюдения ни апиксабан, ни дабигатран не показали снижения риска развития инсульта и системной эмболии (ОР 0,78; 95 %ДИ 0,46-1,35 и ОР 0,94; 95 %ДИ 0,60-1,45) или большого кровотечения (ОР 0,72; 95 %ДИ 0,49-1,06 и ОР 0,87; 95 %ДИ 0,63-1,19) в сравнении с варфарином. При этом применение ривароксабана было ассоциировано со статистически значимым снижением ОР возникновения инсульта или системной эмболии через 2 года на 32 % (ОР 0,68; 95 %ДИ 0,49-0,95) без значимого изменения риска развития большого кровотечения (ОР 1,07; 95 %ДИ 0,81-1,32). Особо следует подчеркнуть, что средний возраст больных данной группы составил 85 лет.

Таким образом, эффективность и безопасность ривароксабана у пожилых пациентов с ФП, в том числе и в возрастной группе  $> 80$  лет, доказаны как в РКИ ROCKET AF, так и в целом ряде исследований из реальной клинической практики, включая проспективные исследования, что говорит о надежности и высоком качестве полученных данных. Тем не ме-

нее, несмотря на убедительные данные о пользе антикоагулянтной терапии, практикующие врачи зачастую избегают назначения препаратов данного класса или необоснованно снижают их дозу, чаще всего из-за пожилого возраста пациентов или высокого риска кровотечений [16]. Однако одна из новых рекомендаций, принятых ESC в 2020 г., утверждает, что в отсутствие абсолютных противопоказаний к приему ОАК, уровень риска кровотечений не должен сам по себе влиять на принятие решения о назначении терапии ОАК для профилактики инсульта (класс рекомендаций III) [1]. Данная рекомендация основана на том, что выраженность риска развития инсульта, как правило, превалирует над риском кровотечений, особенно у пожилых пациентов. Так, согласно данным шведского когортного исследования, включавшего 159013 пациентов с ФП, принимавших ОАК, даже при высоких баллах по шкале HAS-BLED риск ТЭО был выше, чем риск кровотечений [17]. Поэтому большое количество баллов по шкале HAS-BLED само по себе не должно быть причиной для отказа от лечения ОАК. С целью снижения риска геморрагических осложнений рекомендуется своевременно выявлять факторы, провоцирующие развитие кровоточивости, и модифицировать их (класс рекомендаций IIa) [1].

### **Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов с ФП и ИБС**

Лечение пожилых больных с ФП является сложной задачей, и подразумевает анализ множества параметров, влияющих на течение заболевания. Прогноз пациента зависит от различных факторов риска, и необходимо помнить о том, что пациенты старших возрастных групп нуждаются в защите не только от инсульта, но и от коронарных эпизодов, прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) и других неблагоприятных событий, связанных с сопутствующими заболеваниями.

Именно поэтому одним из важных компонентов целостного подхода к лечению ФП является оценка коморбидности пациента, наличие которой в том числе может влиять и на выбор антикоагулянтной терапии.

Одним из заболеваний, наиболее часто сопутствующих ФП, является ишемическая болезнь сердца (ИБС). Согласно метаанализу четырех РКИ, изучавших ОАК прямого действия (ПОАК) у 71683 пациентов с ФП, летальные исходы были зарегистрированы у 6206 больных, при этом в 46 % случаев – вследствие заболевания сердца [18]. Также было установлено, что умершие пациенты были старше, и имели такие сопутствующие заболевания, как сердечная недостаточность, сахарный диабет и хроническая болезнь почек. Следовательно, целесообразным следует считать выявление среди всех пациентов с ФП тех больных, у которых вероятность развития ССО особенно высока. Провести подобный скрининг позволяет шкала 2МАСЕ, которая была создана по результатам проспективного наблюдательного когортного исследования с участием 1019 больных с ФП [19]. Шкала включает 5 пунктов с балльной оценкой каждого из них: наличие в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда и/или реваскуляризации миокарда (1 балл), метаболический синдром (2 балла), возраст  $\geq 75$  лет (2 балла), хроническая сердечная недостаточность с фракцией выброса левого желудочка  $\leq 40$  % (1 балл), анамнез ТЭО (1 балл). Возможный диапазон набранных баллов – от 0 до 7. Наилучшее сочетание специфичности и чувствительности в прогнозировании риска развития ССО у больных с ФП было получено при достижении  $\geq 3$  баллов (ОР 3,92; 95 %ДИ 2,41-6,40;  $p < 0,001$ ). Использование данной шкалы в ежедневной клинической практике поможет выявить пациентов с ФП, подверженных риску ССО, и назначить им антикоагулянт с доказанным благоприятным кардиоваскулярным профилем. Одна-

ко практикующим врачам очень важно помнить, что из всех ПОАК наиболее убедительные данные в снижении сердечно-сосудистых рисков как у больных с синусовым ритмом и атеросклеротическим поражением артерий различных локализаций, так и при сочетанном течении ИБС и ФП имеются именно у ривароксабана. Результаты нескольких мета-анализов убедительно свидетельствуют о наличии у ривароксабана способности влиять на частоту развития ССО. Метаанализ, выполненный К.Н. Мак и соавт., включал 138948 больных с разными нозологическими формами из 28 РКИ (в том числе, 6 с участием пациентов с ФП) и оценивал влияние нескольких антикоагулянтов (ксимелагратран, дабигатран, ривароксабан и апиксабан) на риск развития инфаркта миокарда (ИМ) или острого коронарного синдрома (ОКС) [20]. По результатам исследования было установлено, что в сравнении с компаратором риск развития ИМ/ОКС был выше у пациентов, принимавших дабигатран (ОШ 1,30; 95 %ДИ 1,04-1,63,  $p = 0,021$ ), в то время как назначение ривароксабана сопровождалось снижением риска возникновения ИМ/ОКС на 22 %, ОР 0,78, 95 %ДИ 0,69-0,89;  $p < 0,001$ . Метаанализ, выполненный S. Chatterjee и соавт., включал 53827 пациентов с разными нозологическими формами из 9 РКИ (в том числе 1 с участием пациентов с ФП). Его результаты показали, что на фоне применения ривароксабана риск возникновения ИМ был статистически значимо ниже по сравнению с препаратами, использованными в контрольной группе (ОР 0,82; 95 %ДИ 0,72-0,94;  $p = 0,004$ ) [21]. Метаанализ Y.K. Loke и соавт. включал 24410 пациентов из 27 РКИ, включая 4 исследования у пациентов с ФП. Полученные данные свидетельствуют о том, что применение ривароксабана по сравнению с контрольной группой (плацебо, гепарин или АВК) было связано с более низким коронарным риском (ОР 0,8; 95% ДИ 0,72-0,93) [22].

Ривароксабан также способен оказывать протективное действие на сердечно-сосудистую систему и в сравнении с варфарином. Данный эффект объясняется тем, что АВК подавляют не только активацию витамина К-зависимых факторов свертывания крови, но также и синтез целого ряда функциональных внепеченочных витамин К-зависимых белков, что сопровождается нежелательными побочными эффектами. В частности, блокада К-зависимого матричного Gla-белка приводит к нарушению обмена кальция, следствием чего является системная кальцификация сосудов. К настоящему моменту целый ряд исследований подтверждает наличие данной закономерности [23-25]. Например, в РКИ, выполненном J. Lee с соавт. [25], применение варфарина в сравнении с приемом ривароксабана у пациентов с ФП было статистически значимо ассоциировано с увеличением общего объема атеросклеротической бляшки (коэффициент регрессии 45,33; 95 %ДИ 9,15-81,52;  $p = 0,015$ ) и степенью ее кальцификации (коэффициент регрессии  $\beta$  24,25; 95 %ДИ 2,95-45,55;  $p = 0,026$ ), независимо от возраста, пола, индекса массы тела, наличия сопутствующих заболеваний (АГ, сахарный диабет), исходного уровня липидов низкой плотности, курения в настоящее время, семейного анамнеза и приема статинов. Таким образом, у пациентов с ФП и установленным ССЗ, а также с высоким риском развития ССО целесообразным представляется назначение ривароксабана, что может благоприятно влиять на прогноз данных больных.

#### Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов с ФП и хронической болезнью почек

Одним из заболеваний, достаточно часто сопутствующих ФП, является хроническая болезнь почек (ХБП). В ряде популяцион-

ных исследований было показано, что частота ФП повышается пропорционально ухудшению функции почек. Например, среди участников исследования REGARDS ( $n = 26\ 917$ ; популяционная когорта афроамериканцев и белых жителей США >45 лет) распространенность ФП составила 1 % у лиц без ХБП, 2,8 % – у пациентов с ХБП 1-2 стадии, 2,7 % – при ХБП 3 стадии, 4,2 % – при ХБП 4-5 стадии, а ОШ развития ФП, скорректированное по возрасту, расе и полу, составило 2,67 (95 %ДИ 2,04-3,48), 1,68 (95 %ДИ 1,26-2,24) и 3,52 (95 %ДИ 1,73-7,15), соответственно [26]. В исследовании ARIC было включено 10328 пациентов, которые наблюдались в среднем в течение 10 лет [27], по итогам наблюдения развитие ФП было зарегистрировано у 788 пациентов (7,6 %). После корректировки по таким факторам риска, как возраст, систолическое артериальное давление, индекс массы тела, сахарный диабет, ОР развития ФП при ХБП 2, 3 и 4 стадий составил 1,29 (95 %ДИ 1,05-1,58), 1,70 (95 %ДИ 1,31-2,20) и 3,41 (95 %ДИ 2,18-5,32), соответственно, в сравнении с лицами без дисфункции почек. Кроме того, сочетанное течение ХБП и ФП сопровождается повышением риска смерти на 66 % в сравнении с пациентами с ФП без ХБП [28], при этом основными причинами были осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы [29].

Следует подчеркнуть, что изначально только дизайн РКИ ROCKET AF с ривароксабаном предусматривал назначение специальной «почечной» дозировки препарата при уровне клиренса креатинина <50 мл/мин. Данный подход не только позволил доказать эффективность и безопасность ривароксабана в когорте пациентов с ХБП, но и в дальнейшем, в условиях реальной клинической практики, обеспечить простой и удобный алгоритм подбора дозы этого препарата у больных с ХБП. Кроме того,

в РКИ ROCKET AF была выделена группа больных (26,3 %), у которых в течение исследования произошло снижение клиренса креатинина более чем на 20 % от исходного уровня, то есть было зарегистрировано ухудшение фильтрационной функции почек [30]. Пациенты с ухудшением фильтрационной функции почек в сравнении с больными с сохраненной функцией почек имели повышенный риск сосудистой смерти (ОР 1,47; 95 %ДИ 1,05-2,06;  $p = 0,026$ ), комбинированной конечной точки, включавшей инсульт, системные эмболии, сосудистую смерть и ИМ (ОР 1,40; 95 %ДИ 1,13-1,73;  $p = 0,0023$ ), а также смерти от всех причин (ОР 1,49; 95%ДИ 1,12-1,98;  $p = 0,0067$ ), при этом различия по частоте кровотечений не было.

Представленные выше данные подтверждают появившиеся в последние годы сообщения о негативном влиянии варфарина на почечную функцию. Более того, в клиническую практику был введен термин «варфарин-ассоциированная нефропатия», под которой подразумевают увеличение уровня креатинина  $\geq 0,3$  мг/дл ( $\geq 26,535$  мкмоль/л) при повышении в пределах недели после повышения МНО >3 без очевидных признаков кровотечения [31]. Среди основных причин ее развития рассматриваются геморрагическое повреждение почечных канальцев с последующим развитием их некроза, и нарушение обмена кальция, приводящее к кальцификации почечных артерий [32,33]. Преимущество ПОАК в сравнении с варфарином в отношении влияния на почечную функцию было подтверждено исследованием X. Yao с соавт., целью которого было сравнение влияния четырех ОАК (апиксабан, дабигатран, ривароксабан и варфарин) на следующие почечные исходы: снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) на  $\geq 30$  %, удвоение уровня креатинина сыворотки крови, острое повреждение почек (ОПП) и раз-

витие терминальной ХБП [34]. В анализ было включено 9769 пациентов с ФП, которые начали принимать один из ОАК с 1 октября 2010 г. по 30 апреля 2016 г. Длительность наблюдения составила 2 года. Объединенный анализ влияния ПОАК на изучаемые почечные показатели установил, что их прием уменьшает риск снижения рСКФ на  $\geq 30\%$  (ОР 0,77; 95%ДИ 0,66-0,89;  $p < 0,001$ ), удвоения креатинина (ОР 0,62; 95%ДИ 0,40-0,95;  $p = 0,03$ ) и ОПП (ОР 0,68; 95%ДИ 0,58-0,81;  $p < 0,001$ ) по сравнению с варфарином. Однако сопоставление каждого из прямых ОАК с варфарином показало, что ривароксабан обладал максимальным протекторным действием на почечную функцию: на фоне его приема преимущество было установлено по трем из четырех изучаемых параметров (снижение рСКФ  $\geq 30\%$ , удвоение креатинина в сыворотке и ОПП). При этом дабигатран ассоциировался с более низким риском снижения рСКФ и ОПП на  $\geq 30$ , а апиксабан не имел статистически значимой связи ни с одним из почечных исходов. Следовательно, учитывая накопленные к настоящему времени данные о результатах применения ривароксабана у пациентов с ФП и ухудшением фильтрационной функции почек у пациентов с ХБП целесообразно рассмотреть применение ривароксабана. Эти результаты отражены в рекомендациях АСС по ФП (2019) [35].

### Антикоагулянтная терапия у пожилых пациентов с ФП и когнитивной дисфункцией

У лиц пожилого возраста достаточно часто выявляется когнитивная дисфункция разной степени выраженности. Кроме того, ФП является независимым предиктором развития когнитивной дисфункции и деменции, что подтверждено данными многочисленных исследований [36,37]. Механизмы развития когнитивных нарушений, формирующихся на фоне ФП, включают изменение гемодинамики, приводящее к гипоперфузии головного мозга,

активацию процессов воспаления сосудистой стенки, бессимптомную церебральную ишемию вследствие субклинических микроэмболий, а также частое сочетание ФП с АГ, сердечной недостаточностью, сахарным диабетом и перенесенным инсультом [38]. Наличие когнитивной дисфункции и деменции у пациентов с ФП снижает вероятность успешной терапии вследствие забывчивости и, следовательно, ведет к низкой приверженности к приему рекомендованных лекарственных препаратов, что было установлено в ряде исследований [39,40]. Эти особенности пожилых пациентов с когнитивной дисфункцией необходимо учитывать при выборе антикоагулянта. Однократный режим дозирования ривароксабана может повысить приверженность пожилых пациентов с ФП к лечению, а календарная упаковка помогает как не пропустить очередной прием данного препарата, так и не принять его дважды в течение суток. Учитывая то, что высокая приверженность пациентов с ФП антикоагулянтному лечению является необходимым условием эффективной и безопасной профилактики инсульта и системных ТЭО, наличие данных возможностей является чрезвычайно важным для улучшения прогноза больных данного профиля.

### Заключение

В течение последних десятилетий отмечается неуклонный рост заболеваемости ФП, что обусловлено увеличением продолжительности жизни населения в большинстве стран мира, а также широкой распространенностью факторов риска развития данной аритмии. Соответственно, нарастает и частота наиболее грозных осложнений ФП – инсультов и системных ТЭО. Ситуацию усугубляет и достаточно высокая встречаемость бессимптомных форм ФП, что не только значительно затрудняет верификацию диагноза, но и ухудшает прогноз таких больных. Обновленная версия рекомендаций Европейского общества кардиологов, опубликованная в августе 2020 г., рассматри-

вает ведение пациентов с ФП с точки зрения холистического подхода, и содержит ответы на целый ряд вопросов по диагностике и лечению данного контингента больных. В частности, рекомендации констатируют, что уровень риска кровотечений не должен сам по себе влиять на принятие решения о начале антикоагулянтной терапии для профилактики инсульта. В случае высокого риска развития геморрагических осложнений необходимо выявлять и модифицировать факторы, способствующие их возникновению. Выбор конкретного антикоагулянта должен основываться на наличии серьезной доказательной базы, полученной как при проведении рандомизированных клинических исследований, так и в условиях ежедневной клинической практики. Кроме того, у каждого из лекарственных средств должна быть серьезная доказательная база в отношении таких сложных подгрупп пациентов, как пожилые лица, больные с высоким риском ССО, сниженной почечной функцией, наличием когнитивных нарушений. Все эти факторы должны быть учтены при выборе конкретного антикоагулянтного препарата. Оральный антикоагулянт прямого действия ривароксабан показал преимущества по эффективности и безопасности в сравнении с варфарином в отношении таких сложных с точки зрения длительного ведения групп пациентов, как пожилые больные, имеющие большое количество сопутствующих заболеваний – ИБС или высокий риск развития ССО, заболевания периферических артерий, ХБП. Кроме того, однократный режим дозирования и календарная упаковка способны повысить приверженность к лечению ривароксабаном даже у пациентов с ФП и когнитивными нарушениями, и, следовательно, улучшить их прогноз.

Конфликт интересов. Публикация статьи поддержана компанией Байер, что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов. ■

**Список литературы:**

- Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Eur Heart J. 2020;ehaa612. DOI:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Svennberg E., Engdahl J., Al-Khalili F., et al. Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation: The STROKESTOP Study. Circulation. 2015;131(25):2176-84. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014343.
- Gudmundsdottir K., Fredriksson T., Svennberg E., et al. Stepwise mass screening for atrial fibrillation using N-terminal B-type natriuretic peptide: the STROKESTOP II study. Europace. 2020;22(1):24-32. DOI:10.1093/europace/euz255.
- Boriani G., Laroche C., Diemberger I., et al. Asymptomatic atrial fibrillation: clinical correlates, management, and outcomes in the EORP-AF Pilot General Registry. Am J Med. 2015;128:509-518. DOI:10.1016/j.amjmed.2014.11.026.
- Siontis K.C., Gersh B.J., Killian J.M., et al. Typical, atypical, and asymptomatic presentations of new-onset atrial fibrillation in the community: characteristics and prognostic implications. Heart Rhythm. 2016;13:1418-24. DOI:10.1016/j.hrthm.2016.03.003.
- Golitsyn S.P., Panchenko E.P., Kropacheva E.S., et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Eurasian Cardiology Journal. 2019;(4):4-85 (In Russ.) [Голицын С.П., Панченко Е.П., Крощачева Е.С., с соавт. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Евразийский Кардиологический Журнал. 2019;(4):4-85].
- Grond M., Jauss M., Hamann G., et al. Improved Detection of Silent Atrial Fibrillation Using 72-Hour Holter ECG in Patients With Ischemic Stroke. 2013;44(12):3357-64. DOI:10.1161/STROKEAHA.113.001884
- Wachter R., Gröschel K., Gelbrich G., et al. Holter-electrocardiogram-monitoring in patients with acute ischaemic stroke (Find-AF RANDOMISED): an open-label randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2017;16(4):282-90. DOI:10.1016/S1474-4422(17)30002-9.
- Jawad-Ul-Qamar M., Chua W., Purmah Y., et al. Detection of unknown atrial fibrillation by prolonged ECG monitoring in an all-comer patient cohort and association with clinical and Holter variables. Open Heart. 2020;7:e001151. DOI:10.1136/openhrt-2019-001151.
- Patel MR., Mahaffey KW., Garg J., et al, for the ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:883-91. DOI:10.1056/NEJMoa1009638.
- Halperin J.L., Hankey G.J., Wojdyla D.M., et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in 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). Circulation. 2014;130(2):138-46. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005008.
- Kirchhof P., Radaideh G., Kim YH., et al. Global Prospective Safety Analysis of Rivaroxaban. JACC. 2018;72(2):141-53. DOI:10.1016/j.jacc.2018.04.058.
- Hanon O., Vidal J.S., Pisica-Donose G., et al. Bleeding risk with rivaroxaban compared with vitamin K antagonists in patients aged 80 years or older with atrial fibrillation. Heart. 2020 Dec 1;heartjnl-2020-317923. DOI:10.1136/heartjnl-2020-317923.
- Coleman C.I., Weeda E.R., Nguyen E., et al. Effectiveness and safety of rivaroxaban vs. warfarin in patients 80+ years of age with non-valvular atrial fibrillation. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2018;4(4):328-9. DOI:10.1093/ehjqcco/qcx044.
- Martinez B.K., Sood N., Bunz T., et al. Effectiveness and Safety of Apixaban, Dabigatran, and Rivaroxaban Versus Warfarin in Frail Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. J Am Heart Assoc. 2018;7(8):e008643. DOI:10.1161/JAHA.118.008643.
- Yao X., Shah N., Sangaralingham L., et al. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2017;69(23):2779-90. DOI:10.1016/j.jacc.2017.03.600.
- Friberg L., Rosenqvist M., Lip G., Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation: a report from the Swedish atrial fibrillation cohort study. Circulation. 2012;125(19):2298-307. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055079.
- Gómez-Outes A., Lagunar-Ruiz J., Terleira-Fernández AI., et al. Causes of Death in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. Am Coll Cardiol. 2016;68(23):2508-21. DOI:10.1016/j.jacc.2016.09.944.
- Pastori D., Farcomeni A., Poli D., et al. Cardiovascular risk stratification in patients with non-valvular atrial fibrillation: the 2MACE score. Intern Emerg Med. 2016;11(2):199-204. DOI:10.1007/s11739-015-1326-1.
- Mak K.H. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. BMJ Open. 2012;2(5):pii:e001592. DOI:10.1136/bmjopen-2012-001592.

*Полный список литературы находится в редакции*

**About the author:**

*Tatiana V. Pavlova* – MD, Professor, Chair of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Samara State Medical University

**Сведения об авторе:**

*Павлова Татьяна Валентиновна* – д.м.н., профессор, кафедра кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ИПО, СамГМУ

PP-XAR-KZ-0348-1

*Впервые опубликовано в журнале «Рациональная фармакотерапия в кардиологии» 2020;16(6):1031-1038*



# Краткая инструкция по медицинскому применению препарата КСАРЕЛТО®

## Международное непатентованное наименование:

ривароксабан.

## Лекарственная форма:

таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 2,5/ 10/ 15/ 20 мг ривароксабана микронизированного.

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, инфаркта миокарда и тромбоза стента у пациентов после острого коронарного синдрома (ОКС), протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой или с ацетилсалициловой кислотой и тиенопиридинами – клопидогрелем или тиклопидином (для таблеток 2,5 мг);
- профилактика инсульта, инфаркта миокарда и смерти вследствие сердечно-сосудистых причин, а также профилактика острой ишемии конечностей и общей смертности у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) или заболеванием периферических артерий (ЗПА) в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой (для таблеток 2,5 мг);
- профилактика венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов после планового протезирования тазобедренного или коленного сустава (для таблеток 10 мг);
- лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а так же профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА у взрослых (для таблеток 10 мг);
- профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и одним или более факторами риска, такими как застойная сердечная недостаточность, гипертонзия, возраст  $\geq 75$  лет, сахарный диабет, ранее перенесенные инсульт или транзиторная ишемическая атака (для таблеток 15/20 мг);
- лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а так же профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА у взрослых (для таблеток 15/20 мг).

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

повышенная чувствительность к ривароксабану или вспомогательным веществам препарата; активное клинически значимое кровотечение; нарушение или состояние, считающееся значимым фактором риска большого кровотечения (например, язва желудочно-кишечного тракта, злокачественные новообразования с высоким риском кровотечения, недавняя травма головного или спинного мозга, недавнее хирургическое вмешательство на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные аномалии развития, сосудистые анев-

ризмы или патология крупных сосудов спинного или головного мозга); сопутствующая терапия любыми другими антикоагулянтами, такими как нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, далтепарин и т.д.), производные гепарина (фондапаринукс и т.д.), пероральные антикоагулянты (варфарин, дабигатрана этексилат, апиксабан и т.п.), за исключением особых случаев перехода на другой антикоагулянт или когда НФГ вводится в дозах, необходимых для поддержания 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 Ларр-лактазы, мальабсорцией глюкозы-галактозы. Дополнительно для таблеток 2,5 мг: сопутствующая антитромбоцитарная терапия ОКС у пациентов, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку; сопутствующая терапия ИБС/ЗПА ацетилсалициловой кислотой у пациентов, перенесших геморрагический или лакунарный инсульт, а также любой инсульт в течение месяца; Дополнительно для таблеток 15/20 мг: - детский и подростковый период до 18 лет (безопасность и эффективность в данной возрастной группе не установлены).

## С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:

- При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения.
- При лечении больных с тяжелой почечной недостаточностью с клиренсом креатинина 15-29 мл/мин.
- Применение Ксарелто® 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
- Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом, итраконазолом, вориконазолом и позаконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром).
- При назначении Ксарелто® пациентам, получающим лекарственные препараты, влияющие на гемостаз, например, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), ацетилсалициловую кислоту (АСК) и ингибиторы агрегации тромбоцитов или селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинеффрина (СИОЗСН). Пациентам, имеющим риск развития язвенной болезни желудочно-кишечного тракта, следует рассмотреть вопрос о проведении соответствующего профилактического лечения.
- Пациенты, получающие лечение Ксарелто® в сочета-

нии с АСК или Ксарелто® и АСК плюс клопидогрел/тиклопидин, должны получать длительную терапию НПВС только в случаях, когда польза превышает имеющийся риск кровотечения.

- Ксарелто® не следует использовать для тромбопрофилактики у пациентов, недавно перенесших транскатетерную замену аортального клапана (TAVR).
- При проведении нейроаксиальной (спинальной/эпидуральной) анестезии или спинальной/эпидуральной пункции.
- Если необходимо проведение инвазивной процедуры или хирургического вмешательства.

Дополнительно для таблеток 2.5/ 10 мг: Ксарелто®, так же, как и другие антитромботические препараты, не рекомендуется использовать при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения, а именно с такими состояниями как: врожденные или приобретенные нарушения, связанные с кровотечениями; неконтролируемая тяжелая артериальная гипертензия; другие заболевания желудочно-кишечного тракта без активного изъязвления, которые могут осложняться кровотечениями (например, воспалительные заболевания кишечника, эзофагит, гастрит, гастроэзофагеальный рефлюкс); сосудистая ретинопатия; бронхоэктазы или легочное кровотечение в анамнезе.

Пациентам, с тромбозом в анамнезе, у которых диагностирован антифосфолипидный синдром, не рекомендуется назначать пероральные антикоагулянты прямого действия, включая ривароксабан.

Дополнительно для таблеток 10 мг: Ксарелто® не рекомендуется применять в качестве альтернативы нефракционированного гепарина у пациентов с ТЭЛА и нестабильностью гемодинамики или у которых возможно проведение тромболитика или легочной эмболиэктомии.

Дополнительно для таблеток 2.5 мг: Необходимо соблюдать осторожность при назначении Ксарелто® у пациентов с ОКС и ИБС/ЗПА в возрасте 75 лет и старше, получающих Ксарелто® в сочетании с ацетилсалициловой кислотой или в сочетании с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем/тиклопидином; с низкой массой тела, получающих Ксарелто® в сочетании с ацетилсалициловой кислотой или в сочетании с ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем/тиклопидином; ИБС с тяжелой симптоматической сердечной недостаточностью.

#### ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:

Учитывая фармакологический механизм действия Ксарелто®, применение его может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Признаки, симптомы и тяжесть (включая летальный исход) варьируют в зависимости от локализации и степени тяжести или массивности кровотечения и/или анемии. В клинических исследованиях кровотечения из слизистых оболочек (например, носовое, десневое, желудочно-кишечное, из мочеполового тракта включая патологическое вагинальное и усиленное менструальное кровотечение) и анемия часто отмечались при длительном лечении Ксарелто® в сравнении с лечением антагонистами витамина К (АВК).

Риск развития кровотечения может быть повышен у некоторых групп пациентов, например, с неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензией и/или получающих сопутствующее лечение препаратами, влияющими на гемостаз. Менструальные кровотечения могут быть более длительными и интенсивными. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, голо-

вокружением, головной болью, необъяснимой припухлостью, одышкой или необъяснимым шоковым состоянием. В некоторых случаях, вследствие анемии наблюдались симптомы ишемии миокарда такие как боли в груди или стенокардия.

При применении Ксарелто® вследствие тяжелого кровотечения регистрировались и такие известные осложнения как компартмент-синдром и почечная недостаточность в результате гипоперфузии. Поэтому при оценке состояния любого пациента, получающего антикоагулянты, следует рассматривать возможность кровоизлияния.

Часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ):

- анемия (включая соответствующие лабораторные параметры);
- головокружение, головная боль;
- кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву);
- артериальная гипотензия, гематома;
- носовое кровотечение, кровохарканье;
- десневое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта и животе, диспепсия, тошнота, запор<sup>А</sup>, диарея, рвота<sup>А</sup>;
- зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимозы, кожные и подкожные кровоизлияния;- боли в конечностях<sup>А</sup>;
- кровотечение из урогенитального тракта (в том числе гематурия и меноррагия<sup>В</sup>), почечная недостаточность (в том числе повышение уровня креатинина в крови, повышение уровня мочевины в крови)<sup>А</sup>;
- лихорадка<sup>А</sup>, 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<sup>А</sup>.

<sup>А</sup> наблюдались у взрослых пациентов при проведении профилактики ВТЭ после эндопротезирования коленного или тазобедренного суставов. <sup>В</sup> наблюдались как «очень частые» при лечении ТГВ, ТЭЛА и профилактике их рецидива у женщин в возрасте  $< 55$  лет.

#### Регистрационный номер:

для таблеток 2,5 мг: РК-ЛС-5№020533.  
Актуальная версия инструкции от 22.12.2020 г.;  
для таблеток 10 мг: РК-ЛС-5№014326.  
Актуальная версия инструкции от 13.02.2020 г.;  
для таблеток 15/ 20 мг: РК-ЛС-5№019005,  
РК-ЛС-5№019006.  
Актуальная версия инструкции от 19.06.2020.

**Производитель:** Байер АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкциях по применению

**Наименование, адрес и контактные данные организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:**

ТОО «Байер КАЗ», ул. Тимирязева, 42, павильон 15, офис 301, 050057, Алматы, Республика Казахстан; тел: +7 701 715 78 46 (круглосуточно), тел:+7 727 258 80 40, вн. 106 (в рабочие часы), факс: +7 727 2588 039, e-mail: pv.centralasia@bayer.com.

# Хроническая сердечная недостаточность и частота приема нестероидных противовоспалительных средств: возможные риски по данным локального регистра



Е.И. Тарловская, Ю.В. Михайлова  
ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет  
Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

**Цель.** Изучить частоту приема нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и возможные нежелательные явления у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и хронической сердечной недостаточностью (ХСН), госпитализированных в городской центр лечения ХСН (г. Нижний Новгород).

**Материал и методы.** По данным локального регистра в исследование включены 336 больных (156 – мужчин и 180 – женщин, средний возраст – 71 (63; 80), госпитализированных в городской центр лечения ХСН г. Нижний Новгород с 1 февраля до 1 ноября 2019 г. Обследование и лечение пациентов проводили согласно действующим клиническим рекомендациям и стандартам. По результатам эхокардиографии сердечная недостаточность (СН) с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) диагностирована у 70 % больных, СН с промежуточной фракцией выброса – у 20 %, низкой фракцией выброса – у 10 % пациентов. По факту приема НПВС амбулаторно больных распределили на 2 группы: НПВС+ (n = 63) и НПВС– (n = 273).

**Результаты.** Среди госпитализированных пациентов 18,7 % принимали НПВС амбулаторно, самостоятельно без назначения врача, чаще неселективные, преимущественно внутрь, для купирования артралгий. Частота экстренных госпитализаций в связи с острой декомпенсацией ХСН в зависимости от приема НПВС достоверно не различалась. В группе приема НПВС в 3 раза чаще диагностировали острое повреждение почек и в 10 раз чаще при приеме НПВС  $\geq 1$  раза/нед. Анемию диагностировали с большей частотой в группе НПВС+, при приеме НПВС  $\geq 1$  раза/нед. В группе приема НПВС значимо чаще диагностировали анемию 2–4 степени тяжести.

**Заключение.** Ни один из пациентов не принимал рекомендованные НПВС с минимальным риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Пациенты, принимающие НПВС, чаще имели в анамнезе фибрилляцию предсердий и острое нарушение мозгового кровообращения. В группе приема НПВС были выше частота острого повреждения почек и анемии.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, нестероидные противовоспалительные средства, гипертрофия левого желудочка, острое повреждение почек, анемия.

Отношения и деятельность: нет.

Тарловская Е.И. – д.м.н. профессор, зав. кафедрой терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-9659-7010,

Михайлова Ю.В.\* – ординатор кафедры терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-0942-6070.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sailor94mihailova@yandex.ru

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, ОПП – острое повреждение почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СН – сердечная недостаточность, СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ХБП – хроническая болезнь почек, ХС – хроническая сердечная недостаточность.

Для цитирования: Тарловская Е.И., Михайлова Ю.В. Хроническая сердечная недостаточность и частота приема нестероидных противовоспалительных средств: возможные риски по данным локального регистра. Российский кардиологический журнал. 2020;25(1):3677

**Chronic heart failure and the frequency of taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a register-based study on the possible risks**

Tarlovskaya E.I., Mikhailova Yu.V. Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia.

**Aim.** To study the frequency of taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and possible adverse events in patients with cardiovascular diseases and heart failure (HF) hospitalized in the Heart Failure Therapy Center (Nizhny Novgorod).

**Material and methods.** According to the local register, the study included 336 patients (men – 156 and women – 180, average age – 71 (63; 80)), hospitalized in Heart Failure Therapy Center in Nizhny Novgorod from February 1 to November 1, 2019. Examination and treatment of patients was performed based on current clinical practice guidelines and standards. According to the results of echocardiography, HF with preserved ejection fraction was diagnosed in 70 % of patients, HF with mid-range ejection fraction – in 20 %, and HF with reduced ejection fraction – in 10 %. Based on data on the outpatient NSAIDs taking, all participants were divided into 2 groups: NSAID+ (n = 63) and NSAID- (n = 273).

**Results.** Among hospitalized patients, 18,7 % of patients took NSAIDs on an outpatient basis, without a doctor's prescription, more often non-selective, mainly by mouth, for stopping arthralgia. The frequency of emergency hospitalizations due to acute HF decompensation depending on the NSAIDs taking did not significantly differ. In the NSAID+ group, acute kidney injury was diagnosed 3 times more often and 10 times more often when NSAIDs were taken  $\geq 1$  times a week. Anemia was diagnosed more often in the NSAID+ group, when taking NSAIDs  $\geq 1$  times a week. In the NSAID+ group, grade 2-4 anemia was significantly more often diagnosed. **Conclusion.** None of the patients took the recommended NSAIDs with a low cardio-vascular risk. Patients taking NSAIDs were more likely to have a history of atrial fibrillation and acute cerebrovascular accident. Patients from the NSAID+ group had the higher incidence of acute kidney injury and anemia.

**Key words:** heart failure, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, left ventricular hypertrophy, acute kidney injury, anemia.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются одними из наиболее часто назначаемых лекарств в мире. Более 30 млн человек в мире ежедневно принимают НПВС, причем 40 % этих пациентов имеют возраст старше 60 лет [1]. Суммарно за 2017 г. объем продаж НПВС в России составил 125 млн упаковок, среди которых 91,74 млн пришлось на таблетки и капсулы, а 22,67 млн – на инъекционные формы [2].

Использование НПВС может быть связано с широким спектром нежелательных явлений, затрагивающих сердечно-сосудистую, цереброваскулярную и желудочно-кишечную системы, почки, печень и кожу.

Хотя абсолютный риск, связанный с НПВС, может быть относительно низким, широкое распространение этих препаратов делает их влияние на сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) серьезной проблемой в клинической практике во всем мире. В 2015 г. Food and Drug Administration (FDA) в США усилила существующее предупреждение о том, что НПВС увеличивают вероятность сердечного приступа или инсульта, развития сердечной недостаточности (СН), в котором было указано, что риск может возникнуть уже в первые недели использования НПВС и может возрасти при более длительном применении и при более высоких дозах [3].

Согласно современным клиническим рекомендациям, применение НПВС не рекомендовано пациентам с хронической СН (ХСН), пациентам, получающим низкие

дозы аспирина, принимающим антикоагулянты. Тем не менее, в реальной клинической практике эти рекомендации не соблюдаются, так, в ряде исследований показано, что среди пациентов старше 65 лет, получающих аспирин, 66 % принимают НПВС 1 раз/нед., а 34 % пациентов – ежедневно [4]. В литературе имеется мало данных регистров пациентов с СН, которые оценивали бы частоту приема НПВС и осложнения, связанные с приемом НПВС пациентами с СН.

В связи с этим целью настоящего исследования являлось изучить частоту приема НПВС и возможные нежелательные явления у пациентов с ССЗ и ХСН, госпитализированных в городской центр лечения ХСН (г. Нижний Новгород).

### Материал и методы

По данным локального регистра в исследование включены 336 больных (156 – мужчин и 180 – женщин, средний возраст – 71 (63;80)), госпитализированных в городской центр лечения ХСН г. Нижний Новгород с 1 февраля до 1 ноября 2019 г.

Всем больным выполняли клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (глюкоза, общий белок, трансаминазы, билирубин, липидограмма, креатинин, электролиты, коагулограмма); кал на скрытую кровь; записывали электрокардиограмму, выполняли рентгенографию органов грудной клетки и эхокардиографию; использовали шкалу оценки клинического состояния (ШОКС) больного при ХСН (модификация Мареева В.Ю., 2000);

тест 6-минутной ходьбы. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле СКФСКД-ЕРІ. Все пациенты, включенные в исследование (локальный регистр), подписывали одобренную локальным этическим комитетом Нижегородской региональной медицинской ассоциации форму добровольного информированного согласия на участие в исследовании. Ограничением исследования (локального регистра) можно считать количество пациентов в группах с различной частотой приема НПВС амбулаторно в зависимости от фракции выброса левого желудочка (СНсФВ в сравнении с СНпФВ и СНнФВ).

Диагноз устанавливали в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества (РКО), Российского научного общества терапевтов (РНМОТ) и рекомендациями Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН). Все больные ХСН получали терапию, соответствующую клиническим рекомендациям РКО, РНМОТ и ОССН. Электронная база данных исследования была создана с помощью Microsoft Office Excel 2019 с учетом требований, предъявляемых к современным реляционным базам данных. Статистическую обработку осуществляли с помощью специализированного пакета прикладных программ STATISTICA 10.0. В качестве теста на нормальность распределения признаков использовали критерий Колмогорова-Смирнова и тест Шапиро-Уилка. Рассчитывали: Me (медиана) (Q25; Q75). В качестве уровня достоверности нулевой гипотезы

тезы при сравнении 3 независимых групп данных была принята мульти-групповая величина  $p_{mg} < 0,017$ . При сравнении количественных показателей в 3 группах и ненормальном распределении использовали критерий Крускалла-Уоллиса. Сравнение дискретных величин (качественных показателей) проводили с использованием критерия  $\chi^2$  с поправкой на непрерывность по Йетсу. Если число случаев в одной из сравниваемых групп было  $< 5$ , использовали двусторонний критерий Фишера (F-критерий). Результаты представлены в виде Me (медиана) (Q25; Q75), в %.

### Результаты

СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) диагностирована у 235 (70 %) больных, СН с промежуточной ФВ (СНпФВ) – у 68 (20 %), СН с низкой ФВ (СНнФВ) – у 33 (10 %) пациентов.

Таблица 1. Частота приема аспирина и антикоагулянтов в зависимости от частоты приема НПВС

Препараты	1 группа НПВС $\geq 1$ раза/нед. (n = 13), n/%	2 группа НПВС $< 1$ раза/нед. (n = 50), n/%	p
Аспирин	5/38,4	20/40	0,828
Антикоагулянт	4/30,7	16/32	1,0

По факту и частоте приема НПВС больных распределили на 3 группы: 1 группа – НПВС+ прием  $\geq 1$  раз/нед. (n = 13), 2 группа – НПВС+  $< 1$  раз/нед. (n = 50) и 3 группа – НПВС- (n = 273).

Среди госпитализированных пациентов 18,75 % принимали НПВС амбулаторно; преимущественно внутрь (80 %), самостоятельно без назначения врача (82,5 %), чаще ситуационно (79 %), безрецептурные неселективные (97 %), для купирования, преимущественно, артралгий (остеоартрит – 82 %, подагра – 12 %, анкилозирующий спондилит

– 6 %). Ни один из пациентов не принимал рекомендованные НПВС с минимальным риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

Из 63 пациентов, принимавших НПВС амбулаторно, каждый второй (49,2 %) продолжил прием НПВС в стационаре, по назначению врача, в связи с сохраняющимся болевым синдромом.

В группе НПВС+ амбулаторно почти каждый третий пациент принимал аспирин (39,7 %) или антикоагулянт (31,7 %), преимущественно из группы новых оральных антикоагулянтов (80 %) (табл. 1).

Таблица 2. Характеристика больных в зависимости от приема НПВС и варианта СН

Заболевания	СНсФВ (n = 235)				СНпФВ и СНнФВ (n = 101)			
	1 группа НПВС $\geq 1$ раза/нед. n = 10/%	2 группа НПВС $< 1$ раза/нед. n = 33/%	3 группа НПВС- n = 192/%	p <sub>mg</sub>	1 группа НПВС $\geq 1$ раза/нед. n = 3/%	2 группа НПВС $< 1$ раза/нед. n = 17/%	3 группа НПВС- (n = 81) n/%	p <sub>mg</sub>
ПИКС	4/40	9/27,2	47/24,4	0,480	2/66,6	8/47	41/50,6	0,731
Стенокардия (II-IV КФК)	7/70	23/69,6	93/48,4	0,370	1/33,3	13/76,4	41/50,6	0,285
ФП/ТП	1/10	-	1/0,5	0,003	-	3/17,6	31/38,2	0,08
ГБ	10/100	31/93,9	171/89	0,820	3/100	16/94,1	79/97,5	0,916
ЧСС, в мин	84 (76;125)	74 (60;89)	80 (65,7;98,5)	0,100	84 (60;120)	78 (72;90)	80 (68;98,5)	0,317
САД, мм рт.ст.	125 (110;130)	140 (130;167)	130 (120;150)	0,326	150 (120;150)	130 (110;150)	130 (110;140)	0,443
ДАД, мм рт.ст.	70 (70;90)	81 (80;97)	80 (70;90)	0,114	90 (90;100)	80 (70;90)	80 (70;90)	0,257
ДКМП	-	-	7/3,6	-	-	3/17,6	16/19,7	0,625
ТЭЛА	-	-	-	-	1/33,3	-	1/1,2	0,07
ОНМК	3/30	2/6	8/4,1	0,001	-	1/5,8	9/11,1	0,820
ХОБЛ/БА	1/10	7/21,2	37/19,2	0,721	-	4/23,5	11/13,5	0,152
СД	6/60	15/45,4	60/31,2	0,021	1/33,3	6/35,2	31/38,2	0,652
ЯБ	1/10	2/6	10/5,2	0,716	1/33,3	-	6/7,4	0,121
Онкозаболевания	4/40	2/6	27/14	0,046	-	2/11,7	18/22,2	0,370
Заболевания печени	-	2/6	26/13,3	0,408	-	7/41,1	14/17,2	0,355
Заболевания почек	3/30	8/24,2	23/11,9	0,196	-	5/29,4	17/20,9	0,633
ХБП 3-5 стадий	4/40	-	14/7,2	0,063	3/100	1/5,8	9/11,1	0,145
Заболевания суставов	-	10/30,3	11/5,7	0,061	3/100	3/17,6	3/3,7	0,132

Сокращения: ГБ – гипертоническая болезнь, ДАД – диастолическое артериальное давление, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, САД – систолическое артериальное давление, СД – сахарный диабет, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, ФП/ТП – фибрилляция/трепетание предсердий, ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ/БА – хроническая обструктивная болезнь легких/бронхиальная астма, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 3. Параметры клинического анализа крови и уровни креатинина в зависимости от частоты приема НПВС

Показатели	1 группа НПВС+ ≥1 раза/нед. (n = 13)	2 группа НПВС+ <1 раза/нед. (n = 50)	3 группа НПВС- (n = 273)	pmg p1-2 p1-3 p2-3
Гемоглобин, г/л	109,5 (84,5;136,7)	131 (118;137)	130 (116,3;142)	pmg = 0,017 p1-20,046 p1-30,026
Гематокрит, %	31 (24,35;36,2)	37,8 (34,3;41,3)	37,8 (33,8;41,5)	pmg = 0,005 p1-20,007 p1-30,001
Креатинин, мкмоль/л	101,75 (83,8;196,5)	70,05 (65,2;116,8)	90,15 (78,4;111,02)	pmg = 0,017 p1-20,015 p2-30,02
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> СКД-ЕРІ	52,3 (32,3;83,4)	69,7 (50;82,6)	62,59 (47,5;81,9)	pmg = 0,193

Пациенты с СНсФВ, принимающие НПВС ≥1 раза/нед., чаще в анамнезе имели фибрилляцию предсердий и острое нарушение мозгового кровообращения (табл. 2).

Уровень креатинина был выше у тех, кто принимал НПВС ≥1 раза/нед. (p = 0,015), различия по расчетной скорости клубочковой фильтрации были статистически не значимы (табл. 3). Острое повреждение почек (ОПП) диагностировали у 6,25 % госпитализированных больных, почти в 3 раза чаще диагностировали в группе НПВС+ (12,6 % против 4,7 %; p = 0,002), в 10 раз чаще при приеме НПВС ≥1 раза/нед. рис. 1). ОПП развилось в стационаре (госпитальное), прerenальное, на фоне комбинированной диуретической терапии и приеме НПВС, преимущественно 1-й стадии, на фоне хронической болезни почек (ХБП) 3-5 стадий (рис. 1).

Анемия была диагностирована в целом у каждого третьего пациента (31,25 % из 336). Анемию чаще диагностировали у пациентов с СНсФВ, принимающих НПВС амбулаторно (p = 0,030). В группе пациентов, принимавших НПВС ≥1 раза/нед., наблюдался более низкий уровень гемоглобина и гематокрита (табл. 3). Анемия 2-4 степени тяжести (по ВОЗ) чаще встречалась у пациентов, принимающих НПВС (рис. 2).

Больных в группах НПВС+ и НПВС- госпитализировали в стационар по экстренным показаниям с одинаковой частотой (82,5 и 80,5 %; p = 0,810). Причинами экстренных госпитализаций были как острая декомпенсация СН (25,3 %/25,6 %), так и urgentные нарушения ритма (пароксизм фибрилляции/трепетания предсердий – 60,3 %/55,3 %). Различия в частоте и причинах экстренных госпитализаций между группами в зависимости от приема НПВС были недостоверны (рис. 3).

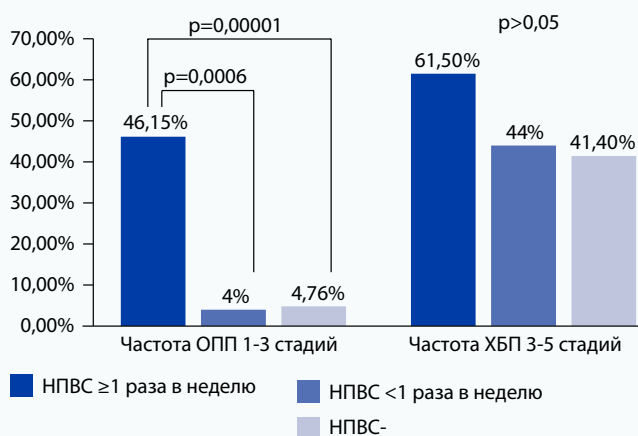


Рисунок 1. Частота ОПП и ХБП в зависимости от приема НПВС

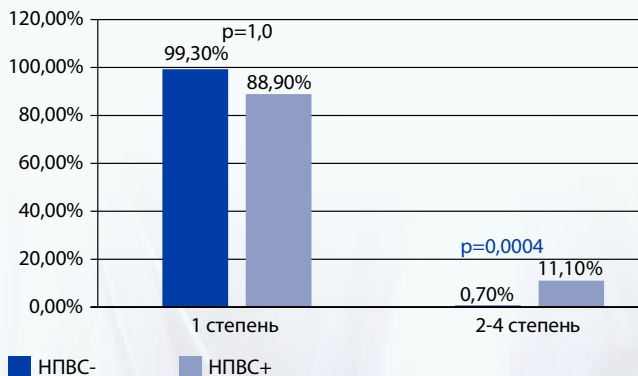


Рисунок 2. Частота и тяжесть анемии в зависимости от приема НПВС

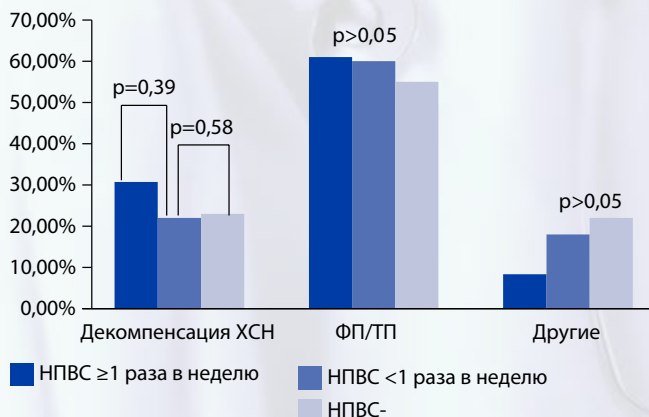


Рисунок 3. Частота и причины экстренных госпитализаций в зависимости от приема НПВС

## Обсуждение

По данным нашего регистра 18,7 % пациентов с тяжелой СН принимали НПВС. Негативное влияние НПВС на течение ХСН обычно связывают с задержкой натрия и воды, вторичной по отношению к снижению синтеза простагландинов E2 (PGE2) и PGI2 [5]. Эти простагландины локально синтезируются с участием фермента циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) в клетках почечной коры и юкстагломерулярных клетках. Таким образом, ингибирование фермента ЦОГ-2 НПВС может привести к увеличению объема крови, что приводит к клинически выраженной СН, особенно, у тех, у кого уже имеется желудочковая дисфункция.

По данным исследования, основанного на реальных данных почти 10 млн пациентов, принимающих НПВС, из 4 европейских стран, использование селективных и неселективных НПВС связано с повышенным риском СН, причем величина риска варьируется между отдельными НПВС и в соответствии с предписанной дозой [6].

Один из последних метаанализов 7 исследований, в которых участвовало 7543805 пациентов, принимающих НПВС по любым показаниям, показал, что использование НПВС было связано с более высоким риском развития СН, с коэффициентом риска 1,17 (95 % ДИ 1,01-1,36). В другом метаанализе общий риск СН был также увеличен до 1,18 (95 % ДИ 0,24-5,71) [7]. По данным нашего исследования среди пациентов, принимавших НПВС, каждый третий одновременно принимал или аспирин, или оральные антикоагулянты. Подобное сочетание является крайне нежелательным. В среднем, при комбинации НПВС с аспирином, ежегодный риск возникновения язв составляет 5,6 %, а если НПВС представлены «коксибами», то еще больше – 7,5 % [8].

Согласно данным субанализа исследования RE-LY (Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy) при приеме НПВС одновременно с антикоагулянтом (варфарин или дабигатран) риск большого кро-

вотечения был значительно повышен (ОР 1,68; 1,40-2,02;  $p < 0,0001$ ), частота инсульта или системной эмболии была значительно выше (ОР 1,50; 1,12-2,01;  $p = 0,007$ ), были чаще госпитализации (ОР 1,64; 1,51- 1,77;  $p < 0,0001$ ) [9].

По данным нашего регистра, у пациентов, принимавших НПВС, чаще имела место анемия, причем значительно чаще наблюдалась тяжелая анемия, был ниже уровень гематокрита и гемоглобина, особенно, у больных, принимавших НПВС  $\geq 1$  раза/нед. Связь приема НПВС с анемией была показана в метаанализе исследований, где потеря фекальной крови измерялась с использованием аутологических эритроцитов, меченных радиоактивным хромом. По данным метаанализа, у пациентов, принимавших НПВС  $\geq 7$  дней, наблюдалось увеличение потери фекальной крови от 1 до 2 мл/день по сравнению с 0,5 мл/день до приема препаратов. Причем 5 % из тех, кто принимал НПВС, имели ежедневную кровопотерю  $\geq 5$  мл, и 1 % имели ежедневную кровопотерю 10 мл или более [10].

Эксперты считают основной причиной железодефицитной анемии при приеме НПВС энтеропатию [11], что было подтверждено в исследовании с помощью видеокапсульной эндоскопии [12].

При опросе больных факт приема НПВС амбулаторно подтверждался в большинстве случаев лишь после выявления у них болевого синдрома и установления далее способа его купирования (НПВС: местно, внутрь или инъекционно), что следует учитывать при курации пациентов в стационаре.

В нашем исследовании обращало на себя внимание, что у пациентов, принимавших НПВС, чаще встречалась ХБП 3-5 стадий и был выше уровень креатинина, в сравнении с пациентами, не получавшими НПВС. В группе пациентов, принимавших НПВС, в 3 раза чаще диагностировали ОПП. Наиболее неблагоприятным был частый прием НПВС, так, у пациентов, принимавших эти препараты  $\geq 1$  раза/нед., ОПП регистрировали в 10 раз чаще,

чем у пациентов, не получавших НПВС. Есть данные, свидетельствующие, что использование НПВС может вызвать ОПП за счет ингибирования синтеза простагландинов и, следовательно, уменьшения притока крови к почкам и/или индуцирования интерстициального нефрита [13]. Коэффициенты риска ОПП при приеме неселективных НПВС варьируют от 1,58 до 2,11 [14]. В этом отношении большую роль играют лекарственные взаимодействия: при одновременном применении НПВС и диуретиков риск ОПП очень высок (ОР – 11,6, 95 % ДИ 4,2-32,2), также повышается риск при приеме НПВС и блокаторов кальциевых каналов (ОР 7,8; 95 % ДИ 3,0-20,5) [15].

Ограничения исследования. Исследование может быть продолжено в виде регистра, при анализе которого будут изучены проблемы, связанные с полипрагмазией и возможными побочными эффектами препаратов, в том числе НПВС.

## Заключение

Таким образом, несмотря на то, что прием НПВС не рекомендован пациентам с СН, среди госпитализированных пациентов с тяжелой СН 18,7 % принимали НПВС амбулаторно.

Ни один из пациентов не принимал рекомендованные НПВС с минимальным риском развития сердечно-сосудистых осложнений. В группе НПВС+ почти каждый 3-й пациент принимал аспирин или антикоагулянт. Пациенты, принимающие НПВС, чаще имели в анамнезе фибрилляцию предсердий и острое нарушение мозгового кровообращения, а также железодефицитную анемию, ХБП 3-5 стадии, и у них чаще развивалась ОПП во время госпитализации. Частота экстренных госпитализаций в связи с острой декомпенсацией ХСН в зависимости от приема НПВС достоверно не различалась.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье. ■

*Список литературы находится в редакции*

# Оценка эффективности перевода с сартанов на ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента у пациентов с недостаточным контролем артериального давления. Результаты региональной программы «SARA»

С.С. Якушин, С.В. Селезнев  
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Россия

**Цель.** Оценить дополнительную антигипертензивную эффективность и переносимость периндоприла в сравнении с сартанами в условиях реальной клинической практики.

**Материал и методы.** Спланировано исследование, в котором участвовали 208 пациентов. Основным критерием включения явилась артериальная гипертензия (АГ) с недостаточным контролем артериального давления (АД) на фоне лечения блокатором рецепторов ангиотензина (БРА) в монотерапии с 1 или 2 факторами риска по системе SCORE или на фоне терапии свободной комбинации БРА с другими классами. При включении в программу вместо БРА назначался периндоприл (Престариум А) 10 мг или его диспергируемая форма 10 мг утром. Длительность программы составила 3 месяца. Проводилась оценка снижения АД, достижение целевых цифр АД, ответ на лечение.

**Результаты.** На фоне лечения периндоприлом через 2 недели терапии зарегистрировано статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение АД, причем данная положительная динамика сохранялась в течение всего времени наблюдения. Целевое АД достигнуто у 42,4% пациентов. Оценка выполнения критериев эффективности программы SARA выявила у всех участников снижение АД относительно исходного уровня, медиана снижения систолического АД составила 30 [25;42] мм рт. ст., диастолического – 20 [10;20] мм рт. ст. Целевое АД достигнуто у 42,4 %.

**Заключение.** Перевод с неэффективной предшествующей терапии сартанами на периндоприл обеспечивает надежный контроль АД при высокой переносимости терапии. Такой подход может быть рекомендован для ведения пациентов в реальной клинической практике.

Российский кардиологический журнал 2017, 3 (143): 85–90  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-85-90>

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, Престариум А, периндоприл, эффективность.

Якушин С.С. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии,

Селезнев С. В.\* – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): sv.seleznev@gmail.com

АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, АГП – антигипертензивные препараты, иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, АК – антагонисты кальция, БАБ – бета-адреноблокаторы, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент.

## Evaluation of transition efficacy to angiotensine converting enzyme inhibitors in patients with insufficient blood pressure control. The results from regional program «SARA»

Yakushin S.S., Seleznev S.V. FSBEI HE RyazSMU of the Ministry of Health, Ryazan, Russia.

**Aim.** To evaluate an additional antihypertension efficacy and tolerability of perindopril comparing to sartans in real clinical practice. **Material and methods.** The study had been designed, that included 208 patients. Main inclusion criteria was arterial hypertension (AH) with insufficient blood pressure (BP) control on treatment by angiotensine receptor blocker (ARB) as monotherapy, with 1 or 2 risk factors by SCORE system and on treatment by a free ARB combination with other drugs classes. In inclusion to program, instead of ARB perindopril (Prestartium A) 10 mg was added or its dispersing form 10 mg in the morning. Duration of program lasted for 3 months. The evaluation of BP decrease was done, as the target BP levels reach and treatment response. **Results.** On treatment with perindopril, in 2 weeks there was statistically significant ( $p < 0,05$ ) decrease of BP, and this positive dynamics remained for all follow-up period. Target BP was reached in 42,4 % patients. Assessment of efficacy criteria of SARA program revealed in all participants BP decrease from baseline level, with median of systolic BP decrease as 30 [25;42] mmHg, diastolic – 20 [10;20] mmHg. Target BP was reached in 42,4 %. **Conclusion.** Transition from non-effective former sartans treatment to perindopril makes for successful BP control with high treatment tolerance. Such approach can be recommended for patient's management in real clinical practice.

Russ J Cardiol 2017, 3 (143): 85–90 <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-3-85-90>

**Key words:** arterial hypertension, Prestartium A, perindopril, efficacy.



Артериальная гипертензия (АГ) остается одной из наиболее значимых медицинских проблем в Российской Федерации [1] и самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием. Частота встречаемости АГ в большинстве стран составляет 25-40 % [2]. По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ РФ-2012 распространенность АГ в нашей стране составляет 43,5 % и ожидается дальнейший ее рост [3]. Опасность повышенного артериального давления (АД) заключается в увеличении числа таких неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, как инсульт, инфаркт миокарда, внезапная смерть, сердечная недостаточность и заболевания периферических артерий, а также тяжелой патологии почек [4]. Причем вероятность развития этих заболеваний начинает расти уже с относительно низких значений АД (для систолического АД с 110-115 мм рт. ст., для диастолического АД – с 70-75 мм рт. ст.) [1], поэтому чрезвычайно важен строгий контроль АД у пациентов с АГ. К сожалению, лишь около четверти всех пациентов, страдающих АГ, достигают целевых показателей АД [1].

В настоящее время для лечения АГ рекомендованы 5 основных классов антигипертензивных препаратов (АГП): ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты кальция (АК), бета-адреноблокаторы (БАБ), диуретики. В качестве вспомогательной терапии могут использоваться альфа-адреноблокаторы, агонисты имидазолиновых рецепторов, прямые ингибиторы ренина [1]. Результаты многочисленных исследований показали, что преимущества антигипертензивной терапии обусловлены снижением АД как такового и в основном не зависят от того, какие именно препараты для этого назначаются [1]. Выбор АГП определяется наличием сопутствующих заболеваний и индивидуальной переносимостью препарата.

Одну из ведущих позиций среди АГП занимают иАПФ. Меха-

низм действия этих лекарственных средств, несмотря на различную химическую структуру, включающую фосфонильную, карбоксиалкильную или сульфгидрильную группы, одинаков – подавление активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – одной из важнейших систем регуляции АД [5].

Препараты данной группы доказали свою эффективность: на фоне их приема уменьшается выраженность гипертрофии левого желудочка, микроальбуминурии, протеинурии, иАПФ предотвращают снижение функции почек. Также назначение препаратов данной группы предпочтительно при хронической сердечной недостаточности, сахарном диабете, атеросклерозе сонных артерий, метаболическом синдроме, пароксизмальной фибрилляции предсердий [1].

Одним из иАПФ является периндоприл (Престариум А, оригинальный препарат Les Laboratoires SERVIER). Периндоприл является пролекарством, активный метаболит которого образуется в печени. Биодоступность периндоприла составляет 75-95 %, не зависит от приема пищи [2]. Период полувыведения препарата равен 25 часам, что обеспечивает надежный круглосуточный контроль АД в течение суток [2]. Периндоприл сильно взаимодействует с ангиотензинпревращающим ферментом (АПФ). Константа ингибирования АПФ периндоприлом в несколько раз выше, чем у многих других иАПФ, что обуславливает его влияние на органы, способность проникновения в стенку сосудов и атеросклеротическую бляшку, возможность коррекции эндотелиальной дисфункции и атерогенеза. Также следует отметить, что возможность более полного ингибирования АПФ определяется липофильностью молекулы лекарственного препарата и его тканевым сродством [1]. Если сравнивать иАПФ по коэффициенту липофильности, то один из самых больших коэффициентов – 3,5 – имеет периндоприл [5]. Именно с таким свойством, как ли-

пофильность, связывают выраженность органопротективных эффектов, оказываемых иАПФ.

Для периндоприла было доказано снижение риска развития повторного инсульта [6], микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета, диабетической нефропатии [7]. Периндоприл улучшает прогноз у пациентов с ишемической болезнью сердца [8], что связано с повышением стабильности атеросклеротических бляшек и уменьшением риска коронарного тромбоза [9].

В последние 20 лет на фармацевтическом рынке появились препараты, которые так же, как и иАПФ блокируют ренин-ангиотензиновую систему, но не имеют недостатков, свойственных иАПФ – БРА: сухой кашель, “ускользание” действия иАПФ из-за увеличения образования ангиотензина II другими путями. В то же время, существуют результаты метаанализа, согласно которым БРА могут уступать иАПФ по профилактике инфаркта миокарда [10] и снижению общей смертности [11].

Цель исследования: оценить дополнительную антигипертензивную эффективность и переносимость Престариума А в сравнении с сартанами в условиях реальной клинической практики.

### Материал и методы

Спланирована региональная программа “SARA”, в которой участвовали 40 (ФИО врачей из г. Тамбов не указаны по их просьбе) врачей амбулаторно-поликлинического звена из 4 городов Российской Федерации: Рязань, Липецк, Тула, Тамбов. Это открытое, многоцентровое, обсервационное, несравнительное исследование, в котором участвовали 208 пациентов.

Критерии включения: возраст старше 18 лет, подписание информированного согласия, АГ с недостаточным контролем АД (систолическое АД более 140 мм рт. ст. и/или диастолическое АД более 90 мм рт. ст. на приеме у врача) на фоне лечения БРА в монотерапии с 1 или 2 факторами риска (менее 5 %

по системе SCORE) или на фоне терапии свободной комбинации БРА с другими классами. Критерии исключения: индивидуальная непереносимость или противопоказания к назначению периндоприла, симптоматическая АГ, инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения давностью менее 3 мес., нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса, сахарный диабет первого типа или декомпенсация сахарного диабета второго типа, любые тяжелые заболевания с развитием печеночно-почечной недостаточности.

При включении в программу вместо БРА назначался Престариум А 10 мг или его диспергируемая форма 10 мг утром. Длительность программы составила 3 месяца, контроль эффективности и переносимости терапии проводился через 2 недели, 1, 2 и 3 месяца лечения. В случае нецелевого АД к лечению добавляли АГП других фармакологических групп. Пациенты приходили на визит к врачу в утренние часы, с 8 до 10 часов утра. АД измерялось методом Короткова по методологии, описанной в действующих рекомендациях [1]. В день визита больной принимал лекарственные препараты сразу после измерения АД врачом. Для самоконтроля АД пациентам выдавался специальный дневник. Сопутствующее лечение определялось лечащим врачом.

Критерии эффективности:

- снижение АД,
- достижение целевых цифр АД,
- ответ на лечение (снижение систолического АД на 20 и более мм рт. ст., диастолического АД на 10 и более мм рт. ст.),
- частота развития нежелательных явлений.

Статистическая обработка материала проводилась при помощи программ Microsoft Excel 2012, Statsoft Statistica 10.0.

Проводился анализ вида распределения признаков. Распределение признака считалось нормальным, если для критерия Шапиро-Уилка уровень статистической значимости  $p > 0,05$ . Описание количествен-

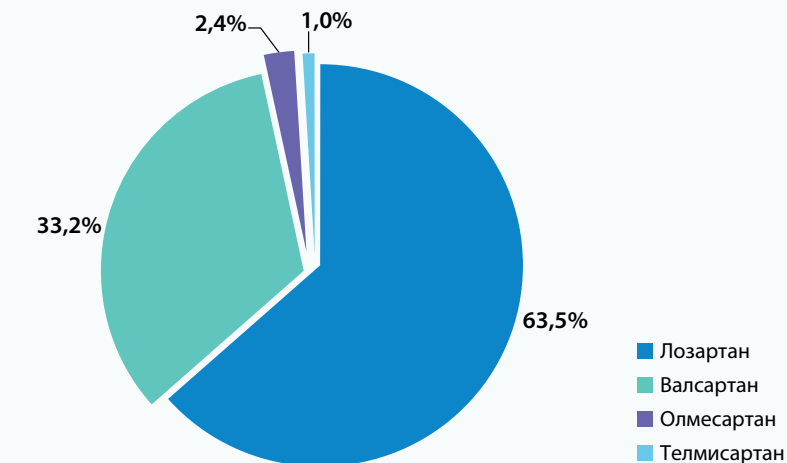


Рисунок 1. Исходная терапия БРА

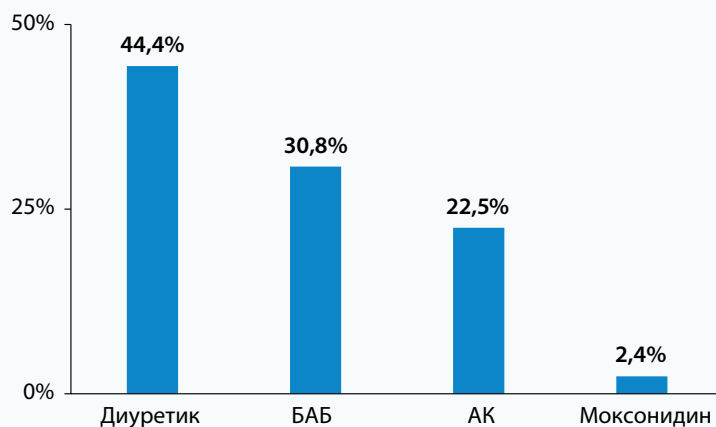


Рисунок 2. Исходная терапия помимо БРА

Таблица 1. Дозы БРА, получаемые пациентом до включения в программу SARA

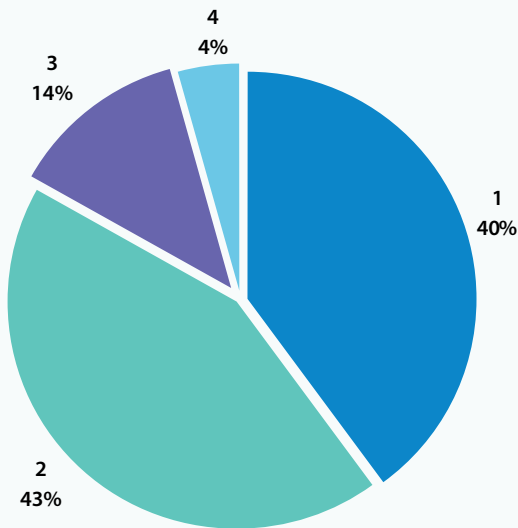
Препарат	Количество пациентов	Медиана дозы, мг
Лозартан	132 (63,5 %)	100 [50;100]
Валсартан	69 (33,2 %)	160 [80;160]
Олмесартан	5 (2,4 %)	20 [20;40]
Телмисартан	2 (1,0 %)	60 [40;80]

ных признаков, имеющих нормальное распределение, осуществлялось при помощи среднего значения и стандартного отклонения, представлялось в виде: М (SD). Для сравнения связанных групп по количественному признаку, имеющему нормальное распределение, использовался t-критерий Стьюдента для связанных групп. В случаях, когда распределение отличалось от нормального, значения переменных представлялись в виде медиан с указанием верхнего и нижнего квартилей их распределения, результаты представлялись в виде: Me (Q1;Q3).

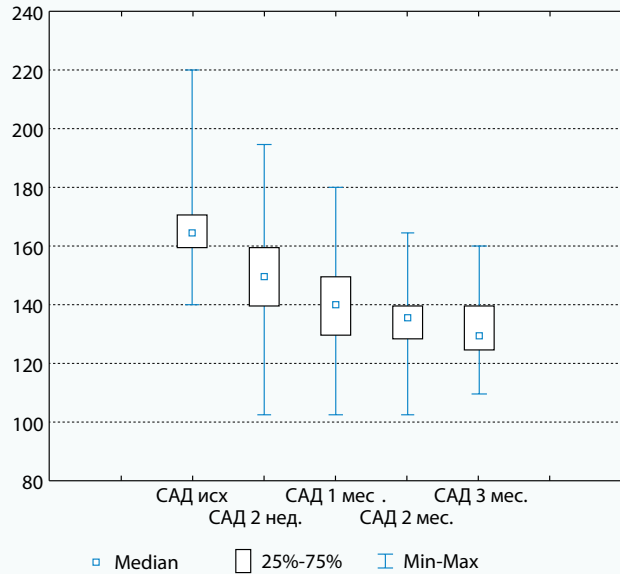
Для оценки статистической значимости различий двух связанных групп по количественному признаку при распределении признака, которое отличается от нормального, использован критерий знаков Вилкоксона. Для исследования статистической значимости динамики показателей для 3 связанных переменных использовался тест ANOVA по Фридмену, критерий Кокрана.

### Результаты и обсуждение

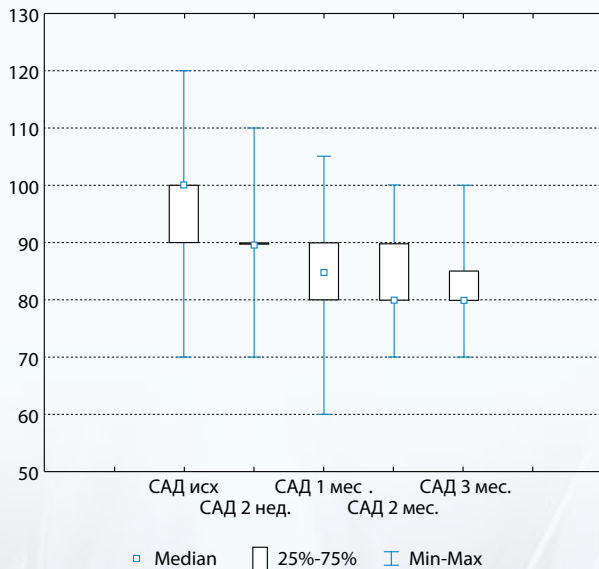
Средний возраст наблюдаемых больных составил 61,5 (10,5) лет, из них 93 (44,7 %) – мужчины. В сред-



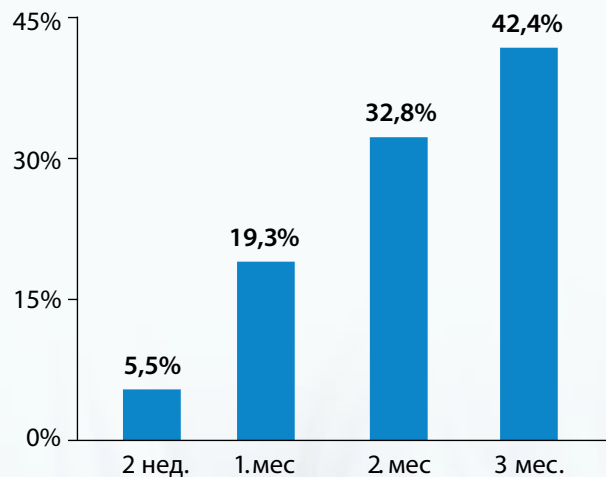
**Рисунок 3.** Распределение пациентов в зависимости от количества назначенных АГП при включении в программу SARA



**Рисунок 4.** Динамика систолического АД на фоне лечения



**Рисунок 5.** Динамика диастолического АД на фоне лечения



**Рисунок 6.** Доля пациентов, достигших целевого АД за время участия в программе SARA

нем длительность АГ составила 10,9 (2,3) лет. Большинство пациентов (63,5 %) находились на терапии БРА лозартаном (рис. 1). Количество пациентов, получавших различные БРА и их дозы представлены в таблице 1.

Почти каждый второй пациент помимо БРА получал терапию диуретиком, каждый третий – БАБ, каждый четвертый – антагонист кальция (АК), в 2,4 % назначен моксонидин (рис. 2).

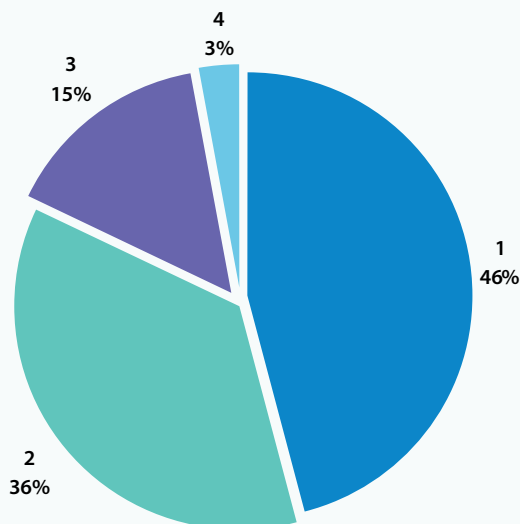
Медиана числа АГП, получаемых пациентом при включении в программу, составляла 2 [1;2]. Распределение пациентов в зависимости от

количества назначенных АГП представлено на рисунке 3. Следует отметить, что на терапии только лишь БРА находились 40 % больных, 2 и более АГП получали 60 % пациентов.

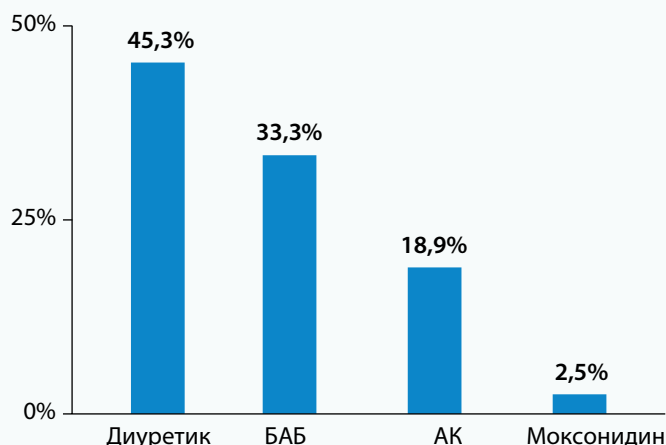
Медиана систолического АД при включении составила 165,0 [160,0;170,5], диастолического АД – 100,0 [90,0;100,0]. Как уже было описано выше, вместо БРА всем пациентам назначался Престариум А в стартовой дозе 10 мг. Другой АГП добавлялся при неэффективности Престариума.

Динамика САД и ДАД в течение 3 месяцев участия в программе SARA представлена на рисунках 4, 5.

На фоне лечения Престариумом А уже через 2 недели терапии зарегистрировано статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение АД, причем данная положительная динамика сохранялась в течение всего времени наблюдения в программе SARA. Медиана снижения систолического АД составила 30 [25;42] мм рт. ст., диастолического – 20 [10;20] мм рт. ст. Систолическое АД снизилось более чем на 20 мм рт. ст. у 78 % пациентов, диастолическое АД снизилось более чем на 10 мм рт. ст. у 68 %; целевое АД достигнуто у 42,4 % пациентов, причем у 19,3 % это произошло в



**Рисунок 7.** Распределение пациентов в зависимости от количества назначенных АГП через 3 месяца участия в программе SARA



**Рисунок 8.** Препараты других фармакологических групп в исследовании SARA

течение 1 месяца после назначения Престариума А (рис. 6).

Пациентам, которые не достигли целевого АД через 2 недели приема Престариума А, дополнительно назначались АГП из других фармакологических групп (рис. 7). Анализ АГТ на момент завершения программы SARA показал, что 46 % пациентов находились на монотерапии Престариумом А, 36 % получали два, 15 % – три, 3 % – четыре АГП (рис. 7).

Через 3 месяца лечения почти 45 % пациентов получали диуретик, каждому третьему был назначен БАБ, около 19 % больных принимали АК, 2,5 % пациентов использовали моксонидин (рис. 8).

Оценка выполнения критериев эффективности программы SARA выявила у всех участников снижение АД относительно исходного уровня, медиана снижения систолического АД составила 30

[25;42] мм рт. ст., диастолического – 20 [10;20] мм рт. ст.; систолическое АД снизилось более чем на 20 мм рт. ст. у 78 % пациентов, диастолическое АД снизилось более чем на 10 мм рт. ст. у 68 %; целевое АД достигнуто у 42,4 % пациентов, причем у 19,3 % это произошло в течение 1 месяца после назначения Престариума А.

Следует также отметить хорошую переносимость антигипертензивной терапии. Лишь 11 (5,3 %) пациентов отметили сухой кашель, выраженность его была незначительной и отмены Престариума А не потребовалось. Других нежелательных явлений, в том числе гипотонии после приема первой дозы, зарегистрировано не было.

### Заключение

По результатам программы SARA можно заключить, что перевод с неэффективной предшеству-

ющей терапии сартанами на Престариум А обеспечивает надежный контроль АД при высокой переносимости терапии. Такой подход может быть рекомендован для ведения пациентов в реальной клинической практике.

**Благодарности.** В программе SARA принимали участие следующие практикующие врачи: г. Рязань: Шукшова Е.А., Сучкова Е.И., Чапор Е.А., Шелонина Ю.С., Варламова Л.А., Сергеева Л.П., Старостина Н.Н., Львова С.М., Жарикова Л.В., Грушецкая И.С., г. Липецк: Бабушкина Т.И., Мухамедов А.Э., Ртищев П.В., Беляева Л.Ю., Тюрин А.А., Рязанцева Е.Н., Мельник Е.В., Чернова Н.А., Худзиева Е.А., Боева Л.В., г. Тула: Бочарникова Л.О., Горчалов К.С., Юносова К.И., Медведь Н. И., Попова Н. В. Авторы выражают им огромную признательность. ■

### Список литературы:

1. Chazova IE, Ratova LG, Boytsov SA, et al. Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. *Sistemnye gipertenzii* 2010; 3: 5-26. Russian (Чазова Е. И., Ратова Л. Г., Бойцов С. А. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов). *Системные гипертензии* 2010, 3: 5-26).
2. Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS. Concomitant cardiovascular diseases and antihypertensive treatment in outpatient practice (by the RECVASA registry data). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016; 1: 4-15. Russian (Лукьянов М. М., Бойцов С. А., Якушин С. С. и др. Сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и антигипертензивное лечение у больных с артериальной гипертонией в амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра РЕКВАЗА). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016; 1: 4-15).
3. Chazova IE, Zhernakova Yu V, Oschepkova EV. Prevalence of risk factors for cardiovascular diseases in the Russian population of patients with hypertension. *Cardiology* 2014; 10: 4-12. Russian (Чазова И. Е., Жернакова Ю. В., Ощепкова Е. В. и др.

Распространенность ФР сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертонией. Кардиология. 2014; 10: 4-12).

4. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: meta-analyses of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360: 1129-34.
5. Kukes VG. Clinical pharmacology. 4th edition. Moscow: Geotar-Media, 2008. p 395. Russian (Кукес В. Г. Клиническая фармакология Изд. 4-е. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. с. 395).
6. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo- controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet 2003; 362: 782-8.
7. Strauss MH, Hall AS. Do angiotensin receptor blockers increase risk of myocardial infarction? Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction: Unraveling paradox. Circulation 2006; 114: 828-54.
8. The ADVANCE Collaborative Group: Rationale and design of the ADVANCE Study: a randomised trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in high risk individuals with type 2 diabetes mellitus. J. Hypertens 2001; 19: 21-8.
9. Ranadive SA, Chen AX, Serajuddin AT. Relative lipophilicities and structural- pharmacological considerations of various angiotensin-converting enzyme inhibitors. Pharm Res 1992; 9 (11): 1480-6.
10. The PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood- pressure-lowering among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358: 1033-41.
11. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray JJ, et al. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. Eur. Heart J. 2004; 25: 1454-70.

*Впервые опубликовано в журнале «Российский кардиологический журнал», 2017, 3 (143): 85–90*

# Особенности иммунного ответа у больных внебольничной пневмонией с сочетанной сердечно-сосудистой патологией



Профессор О.Н. Титова<sup>1</sup>, д.м.н. Н.А. Кузубова<sup>1</sup>, профессор А.Л. Александров<sup>1</sup>, профессор В.Е. Перлей<sup>1</sup>, К.А. Тихонова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>СПб ГБУЗ «Введенская больница», Санкт-Петербург

**Цель исследования:** выявить особенности иммунного статуса у больных внебольничной пневмонией (ВП) с сочетанной сердечно-сосудистой патологией (ССП) и его влияние на клиническое течение, легочно-сердечную гемодинамику и прогноз заболевания. **Материал и методы:** обследовано 58 больных, которые были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 43 пациента с ВП (74 %), имеющих клинически значимую коморбидную СП (средний возраст –  $62 \pm 10$  лет). 2-ю группу составили 15 пациентов с ВП (26 %) без сопутствующих заболеваний (средний возраст –  $56 \pm 15$  лет).

**Результаты исследования:** у больных 1-й группы определен более низкий уровень гемоглобина ( $117,04 \pm 6,05$  г/л) и более низкие значения сывороточных интерлейкинов ИЛ-8 и -6 – в 2 и 2,3 раза соответственно, в то время как среднее значение величины ИЛ-17 было почти в 2 раза выше, чем у больных 2-й группы. Установлено наличие прямых сильных достоверных связей между увеличенным значением ИЛ-17 и содержанием нейтрофилов и молодых форм лейкоцитов ( $r = 0,85$  и  $r = 0,91$  соответственно,  $p < 0,05$ ). У больных 1-й группы выявлена прямая средней силы связь, приближающаяся к сильной, между уровнем ИЛ-17 в сыворотке крови и временем достижения максимальной скорости выброса в выносящем тракте правого желудочка ( $r = 0,61$ ,  $p < 0,05$ ), а также прямая сильная связь с диаметром нижней полой вены ( $r = 0,86$ ,  $p < 0,05$ ).

**Заключение:** выявленная корреляция между ИЛ-17, миелопероксидазой и эхокардиографическими показателями у этих больных свидетельствует о том, что нарастающий уровень провоспалительного цитокина обусловлен не только развитием воспалительного процесса, но и наличием сопутствующей СП. Динамика уровня ИЛ-17 в сыворотке крови больных ВП может служить прогностическим критерием степени выраженности патологического процесса и функционального состояния легочно-сердечного кровообращения.

**Ключевые слова:** внебольничная пневмония, коморбидная сердечно-сосудистая патология, провоспалительные цитокины, интерлейкин, миелопероксидаза, легочно-сердечная гемодинамика.

Для цитирования: Титова О.Н., Кузубова Н.А., Александров А.Л. и др. Особенности иммунного ответа у больных внебольничной пневмонией с сочетанной сердечно-сосудистой патологией. РМЖ. 2020;11:59–63.

## Immune response characteristics in patients with community-acquired pneumonia and comorbid cardiovascular pathology

O.N. Titova<sup>1</sup>, N.A. Kuzubova<sup>1</sup>, A.L. Alexandrov<sup>1</sup>, V.E. Perley<sup>1</sup>, K.A. Tikhonova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Research Institute of Pulmonology of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg

<sup>2</sup>Vvedenskaya City Clinical Hospital, Saint-Petersburg

**Aim:** to identify the characteristics of the immune status in patients with community-acquired pneumonia (CAP) and comorbid cardiovascular pathology (CCP), and its effect on the clinical course, cardiopulmonary hemodynamics and disease prognosis.

**Patients and Methods:** 58 patients, were examined and divided into two groups. The first group included 43 patients with CAP (74 %) who had clinically significant CCP (average age  $62 \pm 10$  years). The second group consisted of 15 patients with CAP (26 %) without concomitant diseases, (average age  $56 \pm 15$  years).

**Results:** a lower hemoglobin level was determined in group 1 ( $117.04 \pm 6.05$  g/l), lower values of serum IL-8 and IL-6 – 2 and 2.3 times, respectively, while the average IL-17 values were almost more than two times higher than in group 2. The presence of direct, strong, reliable associations between the increased value of IL-17 and the content of neutrophils and young forms of WBC ( $r = 0.85$ , and  $r = 0.91$ , respectively,  $p < 0.05$ ) was established. In group 1, there was a direct medium-strong association, between the level of serum IL-17 and the time to reach the maximum ejection rate in the right ventricular outflow tract ( $r = 0.61$ ,  $p < 0.05$ ), as well as a direct strong association with the diameter of the inferior vena cava ( $r = 0.86$ ,  $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** the revealed correlation between IL-17, myeloperoxidase and echocardiographic parameters in these patients indicated that the increasing level of pro-inflammatory cytokine was not only due to the development of the inflammatory process but also to the presence of concomitant CCP. The dynamics of the serum IL-17 level in patients with CAP can serve as a prognostic criterion for the severity of the pathological process and the functional state of the cardiopulmonary circulation.

**Keywords:** *community-acquired pneumonia, comorbid cardiovascular pathology, proinflammatory cytokines, interleukin, myeloperoxidase, cardiopulmonary hemodynamics.*

For citation: Titova O.N., Kuzubova N.A., Alexandrov A.L. et al. Immune response characteristics in patients with community-acquired pneumonia and comorbid cardiovascular pathology. RMJ. 2020;11:59–63.

## Введение

Внебольничная пневмония (ВП) остается в ряду наиболее актуальных болезней, занимая 4-е место в структуре смертности (после сердечно-сосудистых, цереброваскулярных заболеваний и злокачественных новообразований) [1]. В России среди лиц старше 18 лет регистрируются 3,9 смертельного случая на 1000 человек в год [2]. Этот показатель значительно возрастает у людей старше 70 лет – 25–44 случая на 1000 человек в год. Наличие сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, особенно осложненной хронической сердечной недостаточностью, является неизменным фактором риска неблагоприятного течения и прогноза ВП [3].

В патогенезе ВП существенная роль отводится иммунологической реактивности организма, в первую очередь это относится к состоянию местной неспецифической защиты легких. Для адекватного иммунного ответа необходим определенный цитокиновый уровень. В норме спектр биологически активных веществ в крови сравнительно узок, а регуляторное действие ограничено специфическими ингибиторами. При развитии патологического процесса количественный и качественный состав цитокинов, обладающих местной и дистантной регуляторной активностью, расширяется [4].

Известно, что нарушения адекватного ответа иммунной системы вызывают осложненное и затяжное течение ВП [4]. Вместе с тем данные о состоянии иммунного ответа при воспалительном процессе у различных групп пациентов с ВП фрагментарны и требуют дальнейшего изучения. В этой связи представляет интерес изучение цитокинов, регулирующих силу, продолжительность иммунного ответа и характер воспалительного процесса, обеспечи-

вая тем самым позитивную или негативную иммунорегуляцию [5–7]. Согласно данным M.S. Paats (2013), системные уровни интерлейкинов ИЛ-6 и -10 были достоверно выше у больных тяжелой ВП в отличие от пациентов с нетяжелой ВП и имели достоверную корреляцию с индексом тяжести пневмонии [8]. Ряд авторов выявили существенно возрастающие уровни ИЛ-1α, -6, -10, фактора некроза опухоли α по мере нарастания тяжести течения ВП [7, 8].

Ранее была выявлена зависимость концентрации некоторых цитокинов от этиологического фактора ВП. Так, во время заболеваний, вызванных *Staphylococcus aureus*, наблюдается повышение экспрессии ИЛ-12 [9–11].

Однако до сих пор не установлена роль таких не менее значимых цитокинов, как ИЛ-8, -17, воспалительных белков (миелопероксидазы (МПО), эозинофильного катионного белка (ЭКБ)) в контексте иммунопатогенеза ВП, осложненной сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), что также требует дальнейших исследований.

Так, провоспалительный ИЛ-17 активно участвует в индукции нейтрофильно-опосредованного защитного ответа, способствует клиренсу бактериальных агентов нейтрофилами, что может наблюдаться и при отсутствии специфических антител. Также ИЛ-17 участвует в развитии специфического антительного ответа на вторжение *Streptococcus pneumoniae* – самого частого возбудителя пневмонии [12, 17].

В связи с этим разработка новых и более эффективных лабораторных способов оценки тяжести ВП и нарушений иммунного статуса, безусловно, позволит с большей вероятностью прогнозировать течение ВП даже у больных с сопутствующими

ССЗ. Поэтому дальнейшее изучение влияния провоспалительных цитокинов и иммунного гомеостаза на течение и исход ВП, особенно осложненной сердечно-сосудистой патологией, является весьма своевременным.

Цель исследования: выявить особенности иммунного статуса у больных ВП с сочетанной сердечно-сосудистой патологией и его влияние на клиническое течение, легочно-сердечную гемодинамику и прогноз заболевания.

## Материал и методы

Исследование проводилось на клинической базе НИИ пульмонологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России в СПб ГБУЗ «Введенская больница». Было обследовано 58 больных ВП (средний возраст –  $60 \pm 18$  лет), среди них было 30 мужчин (средний возраст –  $60 \pm 12$  лет) и 28 женщин (средний возраст –  $55 \pm 18$  лет). Все больные были госпитализированы в пульмонологическое отделение с подтвержденным рентгенологическим диагнозом и разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 43 пациента с ВП (74 %), имеющих клинически значимую коморбидную сердечно-сосудистую патологию (средний возраст –  $62 \pm 10$  лет). 2-ю группу составили 15 пациентов с ВП (26 %) без сопутствующих заболеваний (средний возраст –  $56 \pm 15$  лет).

Пациенты включались в данное исследование только после подписания ими информированного согласия.

При опросе больных анализировались жалобы, длительность настоящего заболевания, перенесенные ранее заболевания, наличие сопутствующей патологии, проведение вакцинации от гриппа и пневмококковой инфекции, физикальные данные. Проводились клинический

анализ крови, биохимическое исследование сыворотки крови. Этиологическая принадлежность пневмонии устанавливалась по данным бактериологического, вирусологического, серологического методов исследования.

Всем пациентам было проведено исследование крови на пневмококковую бактериемию методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, вирусологическое исследование мазков из носоглотки методом ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени (Rotor-Gene 6000, Corbett Research, Австралия) с ПЦР-комплектами варианта «АмплиСенс Influenzae virus A/B-FL», «АмплиСенс Influenzae virus A-тип-FL», «Ампли-Сенс ОРВИ-скрин-FRT» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). Всем пациентам была проведена рентгенография легких в прямой и боковой проекциях при поступлении и после курса терапии при помощи аппарата Digital Radiography System Model QXR-9 (Vieworks, Китай) [13]. Для измерения уровня сатурации кислородом капиллярной крови всем пациентам проводилась пульсоксиметрия (SpO<sub>2</sub>). Определение тяжести заболевания и риска летального исхода – факторов, определяющих место лечения, объем диагностических процедур и тактику ведения пациентов, проводили по шкале CRB-65 для оценки 4 критериев: нарушения сознания (confusion), уровня азота мочевины в сыворотке крови (urea), частоты дыхания (respiratory rate), артериального давления (blood pressure), а также возраста пациента ( $\geq 65$  лет) [14, 15].

Исследование уровня цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17), МПО в сыворотке крови больных ВП при поступлении в стационар проводилось количественно-иммуноферментным методом с использованием стандартных тест-систем.

Исследование центральной гемодинамики осуществлялось методом эходоплеркардиографии с помощью ультразвуковой диагностической системы экспертного класса GEVIVID 7 Dimension (General

Electrics, США) и с использованием матричного мультимодального датчика 2–4 МГц. Исследование проводили в М- и В-режимах. Рассчитывались, в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества (2015), основные показатели, характеризующие глобальную функцию правых и левых отделов сердца [16].

Математическая обработка результатов исследования проводилась с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica for Windows V .7,0. Определение числовых характеристик переменных с вычислением средней арифметической и средней квадратической ошибки было проведено с помощью методов описательной статистики. С целью выявления взаимосвязи между переменными рассчитывался коэффициент корреляции Пирсона (r). Для оценки достоверности различий сравниваемых показателей пользовались критерием Стьюдента, различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Степень тяжести течения ВП устанавливалась по шкале CRB-65. У пациентов 1-й группы средний балл составил 1,71, у больных 2-й группы – 1,40 ( $p < 0,05$ ), что свидетельствовало о более тяжелом течении заболевания пациентов с ССЗ и обоснованности стационарного лечения.

При оценке клинических данных у больных 1-й группы на момент поступления интоксикационный синдром был менее выражен. Средняя температура тела у них составила  $38,1 \pm 1,2$  °С, тогда как у больных ВП без ССЗ –  $38,8 \pm 0,8$  °С ( $p < 0,05$ ). Время от манифестации симптомов до поступления в стационар у пациентов с ССЗ составило  $12 \pm 4$  дня, у больных без сопутствующих ССЗ –  $6 \pm 4$  дня, т.е. клиническая симптоматика у больных 1-й группы развивалась постепенно, и, как следствие этого, наблюдалась поздняя диагностика заболевания (спустя 72 ч и более от момента появления первых симптомов).

По данным бактериологического исследования мокроты, у 7 % боль-

ных ( $n = 4$ ) была выделена *Klebsiella pneumoniae*, у 9 % ( $n = 5$ ) – *S. aureus*, у 2 % ( $n = 1$ ) – *Pseudomonas aeruginosa*. У 45 % ( $n = 26$ ) пациентов микроорганизмы определялись в клинически незначимой концентрации, у 34 % ( $n = 20$ ) рост патологической микрофлоры не был выявлен. Хотя по данным опубликованного международного исследования, проведенного в странах Европы в 2005–2012 гг., было показано, что *Str. pneumoniae* является виновником развития ВП в 12,0–85,0 % случаев [17, 18], в данном исследовании этот возбудитель определялся лишь у 1 пациента (2 %). Ни у кого из обследованных пациентов не было выявлено пневмококка в крови методом ПЦР в реальном времени.

При исследовании мазков из носоглотки у 11 больных были выделены вирусы: у 3 (27 %) – вирус гриппа А/Н3N2, у 2 (18 %) – респираторно-синцитиальный вирус, у 4 (37 %) – риновирус, у 2 (18 %) – коронавирус.

У пациентов 1-й группы при поступлении имелись ограничения в этиологической диагностике ввиду того, что у большинства из них отсутствовал продуктивный кашель, а получаемые образцы мокроты были контаминированы орофарингеальными микроорганизмами, лишь у 4 больных (9 %) удалось выявить инфекционный агент при бактериологическом исследовании мокроты: у 2 пациентов это был *S. aureus*, у 1 – вирус гриппа А, у 1 – *K. pneumoniae*. Результаты рентгенологического исследования у больных ССЗ выявили превалирование нижнедолевой локализации патологического процесса (86 %), у половины из них (49 %) – с обеих сторон.

Сравнительные данные средних значений общего анализа крови при поступлении представлены в таблице 1.

Обращает на себя внимание снижение уровня гемоглобина и более высокий показатель тромбоцитов у больных 1-й группы. Анемию у этих больных, вероятно, можно связать с гиперпродукцией гепцидина в печени, появляющейся во время инфекции и воспаления. Этот процесс инициируется провоспалительными



ми цитокинами, которые блокируют выход железа из макрофагов и абсорбцию его в кишечнике, что приводит к гипоферремии и в дальнейшем – к анемии при воспалительном процессе [19–23].

Биохимический анализ крови у пациентов 2-й группы при поступлении показал более высокое значение величины С-реактивного белка. В то же время уровень трансаминаз, глюкозы и креатинина у них был ниже, чем у больных 1-й группы, что, вероятно, связано с более выраженным генерализованным ответом на инфекционную альтерацию (табл. 1).

Статистически достоверных различий средних величин показателей фибриногена и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) между 2 группами больных не было выявлено (табл. 1).

Определено повышение протромбинового индекса и международного нормализованного отношения (МНО) у больных ВП 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы, что свидетельствует о коагуляционной дестабилизации крови. Поскольку МНО обратно пропорционально времени свертываемости плазмы, т.е. чем больше МНО, тем меньше в плазме протромбина и факторов свертываемости, то повышенное значение МНО может оказать положительное влияние на течение коморбидных ССЗ у больных 1-й группы.

При сравнении показателей сывороточного ИЛ-6 в исследуемых группах было выявлено повышение уровня этого цитокина в 2,3 раза у пациентов 2-й группы (табл. 1). ИЛ-6 характеризует отсутствие адекватного ответа адаптивной иммунной системы, индуцирует острофазовый воспалительный ответ, который ассоциируется с гиперэкспрессией цитокина в печени, что проявляется увеличением синтеза острофазовых белков (С-реактивного белка, фибриногена, сывороточного амилоидного белка А, α-антитрипсина и гаптоглобина) и нарушением метаболизма липидов и липопротеидов крови – независимых предикторов сердечно-сосудистых осложнений [7]. Следовательно, низкая про-

Таблица 1. Показатели клинического, биохимического анализа крови, гемостаза и цитокинов у больных внебольничной пневмонией при поступлении в стационар

Показатель	1-я группа (n = 43)	2-я группа (n = 15)
<b>Клинический анализ крови</b>		
Гемоглобин, г/л	117,04 ± 6,05	129,93 ± 3,15*
Тромбоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	308,68 ± 24,99	259,97 ± 23,59*
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> /л	12,36 ± 1,45	9,41 ± 1,07*
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	20,71 ± 2,8	16,77 ± 2,59
<b>Биохимический анализ крови</b>		
С-реактивный белок, мг/л	131,91 ± 15,02	149,15 ± 12,96*
Аланинаминотрансфераза, ЕД/л	38,30 ± 5,26	26,73 ± 2,58*
Аспаратаминотрансфераза, ЕД/л	34,21 ± 3,88	29,61 ± 3,16
Глюкоза, моль/л	7,95 ± 0,42	6,35 ± 0,27
Креатинин, ммоль/л	94,83 ± 4,23	82,06 ± 3,47*
<b>Показатели гемостаза</b>		
Фибриноген, г/л	6,68 ± 0,31	7,48 ± 0,4
Протромбиновый индекс	80,45 ± 3,64	57,65 ± 11,35*
Активированное частичное тромбопластиновое время, с	32,91 ± 1,19	37,57 ± 3,43
МНО	1,44 ± 0,05	1,28 ± 0,06*
<b>Значения цитокинов</b>		
ИЛ-6, пг/мл	12,19 ± 1,79	28,36* ± 9,59*
ИЛ-8, пг/мл	174,15 ± 49,62	349,19 ± 78,45*
ИЛ-17, пг/мл	36,3 ± 7,59	19,78 ± 1,94*

Примечание. \* – p < 0,05.

дукция ИЛ-6 у больных 1-й группы может привести к дополнительному благоприятному влиянию на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, в то время как повышение уровня этого показателя у пациентов 2-й группы создает условия для возникновения возможных нежелательных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Средний уровень ИЛ-8 у пациентов 2-й группы был почти в 2 раза выше, чем у больных 1-й группы. Повышенный уровень цитокина характеризует развитие выраженной воспалительной реакции у больных 2-й группы. М.Е. Меняйло и др. (2017) иммуноферментным методом исследовали гепаринизированную венозную кровь 14 условно здоровых доноров обоего пола в возрасте от 21 до 35 лет и установили, что ИЛ-8 принимает участие в механизмах, регулирующих формирование долговременной иммунной памяти, вызывает направленную миграцию нейтрофилов и лимфоцитов в очаг воспаления [24, 25]. Повышенный

уровень ИЛ-8 у больных 2-й группы объясняется более выраженным интоксикационным синдромом при поступлении.

При корреляционном анализе у пациентов 2-й группы была выявлена прямая сильная достоверная связь между ИЛ-8 и МНО (r = 0,85, p < 0,05), т.е. чем более выраженный воспалительный процесс, тем большее значение приобретает показатель МНО, а, следовательно, тем ниже будет содержание протромбина и факторов свертываемости крови, что, в свою очередь, может благоприятным образом сказаться на функциональном состоянии сердечно-сосудистой системы.

Среднее значение величины ИЛ-17 у пациентов 1-й группы было практически в 2 раза выше, чем у больных 2-й группы. Повышение уровня цитокина у пациентов 1-й группы происходит, во-первых, за счет развития воспалительного процесса, хоть и вялотекущего. У этих больных при поступлении определялся маловыраженный ин-

токсикационный синдром, наблюдалось медленное развитие клинической симптоматики, определялись более низкие значения величин острофазовых белков воспаления и ИЛ-6, чем у больных 2-й группы. Во-вторых, повышение уровня цитокина у пациентов 1-й группы происходит за счет имеющихся коморбидных ССЗ, в формировании и развитии которых ИЛ-17 играет немаловажную роль, значительно ухудшая течение сопутствующего заболевания.

При изучении корреляции между уровнем ИЛ-17 в сыворотке крови и маркерами воспаления у пациентов 1-й группы установлено наличие сильных прямых достоверных связей между увеличенным значением ИЛ-17, содержанием нейтрофилов и молодых форм лейкоцитов ( $r = 0,85$  и  $r=0,91$ ,  $p < 0,05$ ), что свидетельствует о ключевой роли этого цитокина в защите организма от внеклеточных бактериальных инфекций [26].

При расчете корреляции между цитокинами, МПО и эхокардиографическими показателями у больных 1-й группы выявлена прямая, средней силы связь, приближающаяся к сильной между уровнем ИЛ-17 в сыворотке крови и временем достижения максимальной скорости выброса в выносящем тракте правого желудочка ( $r = 0,61$ ,  $p < 0,05$ ), а также прямая сильная связь с диаметром нижней полой вены ( $r = 0,86$ ,  $p < 0,05$ ). У больных 1-й группы ИЛ-17 способствовал развитию легочной гипертензии (систолическое давление в легочной артерии возросло до  $43 \pm 13,0$  мм рт. ст.). Все указанное может служить свидетельством того, что у больных ВП с ССЗ повышенный уровень ИЛ-17 способствует развитию недостаточности правых отделов сердца. Это подтверждается исследованиями М.А. Saleh (2016), установившими, что при ингибировании передачи сигналов ИЛ-17 с помощью моноклональных антител к ИЛ-17А или ИЛ-17РА в эксперименте снижалось систолическое давление на 30 мм рт. ст. [27]. М. Orejudo et al. (2020) считают, что ИЛ-17А уча-

ствует в формировании аутоиммунных хронических воспалительных процессов и сердечно-сосудистых заболеваний, главным образом, посредством регуляции провоспалительных факторов. Кроме того, этот цитокин может играть существенную роль в регуляции системного артериального давления, в ремоделировании и жесткости мелких артерий. Механизм действия ИЛ-17А связывают с развитием гипертрофии гладкомышечных волокон сосудистой стенки и изменением фенотипа при отсутствии накопления белков внеклеточного матрикса [28]. Можно предположить, что на фоне развивающейся начальной декомпенсации правого желудочка у этих больных формируется иммунный ответ, опосредуемый активацией системы ИЛ-17. Однако вопрос о степени заинтересованности ИЛ-17 в развитии поражения сосудистой стенки и необратимости развития патологических процессов остается дискуссионным [29].

При вычислении корреляции между уровнем МПО и ЭхоКГ-показателями у больных 1-й группы обнаружена прямая сильная связь с индексом эксцентриситета левого желудочка ( $r = 0,79$ ,  $p < 0,05$ ) и обратная, приближающаяся к сильной – с диаметром нижней полой вены ( $r = -0,69$ ,  $p < 0,05$ ). МПО – фермент лизосом нейтрофилов, обладающий неспецифическим бактерицидным действием за счет образования гипохлорит-аниона, который является сильным окислителем. По мере деструктуризации нейтрофилов концентрация МПО постепенно возрастает, а миокард по мере уменьшения воздействия инфекционно-токсического фактора начинает восстанавливать сократительную способность, при этом застой крови в большом круге кровообращения постепенно снижается и диаметр нижней полой вены уменьшается, т.е. возрастающий уровень МПО создает условия для улучшения кардиогемодинамики.

Таким образом, степень активности воспалительного процесса может

оказывать существенное влияние на состояние легочно-сердечного кровообращения у больных ВП с коморбидными ССЗ, а динамическое наблюдение за изменением провоспалительных цитокинов и иммунного гомеостаза расширяет возможности суждения о функциональном состоянии легочно-сердечной гемодинамики, позволяет своевременно начать кардиопротекторную терапию и осуществлять контроль за ее эффективностью.

#### Выводы:

1. У больных ВП с коморбидными ССЗ определена менее выраженная, чем у больных 2-й группы, активация иммунной системы, проявляющаяся в маловыраженном интоксикационном синдроме, медленном нарастании клинической симптоматики, низкой продукции острофазовых белков и провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, -8).
2. На фоне начального развития декомпенсации правого желудочка у больных 1-й группы формируется иммунный ответ, опосредуемый активацией системы ИЛ-17. Повышенный уровень цитокина обусловлен не только развитием воспалительного процесса, но и наличием сопутствующих ССЗ. Динамика уровня ИЛ-17 в сыворотке крови больных ВП может служить прогностическим критерием степени выраженности патологического процесса и функционального состояния легочно-сердечного кровообращения.
3. Дальнейшее изучение динамики уровней провоспалительных цитокинов и острофазовых белков при ВП у пациентов с клинически значимыми ССЗ является перспективным, т.к. направлено на разработку новых подходов к диагностике, раннее распознавание осложнений, проведение адекватной терапии и оценку эффективности лечения. ■

*Список литературы находится в редакции*

*Впервые опубликовано в журнале «РМЖ», 2020 № 11*

# Безопасность статинов: мифы и реальность

Из разговора с доктором:

«Я статины очень не люблю... в крайнем случае маленькие дозы симвастатина назначаю. Причем смотрю, если бабушка хорошая, мне ее жалко, я ей 10 мг назначаю, а если вредная – 20 мг, пусть она печень сажает...»



**А.В. Родионов** – врач-кардиолог, к.м.н.,  
доцент кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета  
ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России

Реальная история, 2014 г.

Гиполипидемические препараты из группы ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы, в клинической медицине традиционно называемые статинами, оказались препаратами с очень непростой судьбой. Несмотря на то, что статины представляют собой одну из наиболее изученных групп препаратов, а ключевые исследования в области гиполипидемической терапии (ASCOT-LLA, TNT, PROVE-IT, JUPITER и др.) были завершены более десяти лет назад, эти препараты по-прежнему окружены множеством мифов и легенд. С учетом того, что статины доказано улучшают прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ошибки в применении этих препаратов (неназначение, применение недостаточных доз, отмена по надуманным показаниям) могут в прямом смысле стоить больным жизни.

Рассмотрим основные заблуждения, связанные с применением статинов в клинической практике.

## Миф №1.

### Статины вызывают осложнения со стороны печени (повышение АСТ и АЛТ).

Когда мы в очередной раз слышим реплики коллег на тему «я боюсь назначать статины, потому что они разрушают печень», складывается впечатление, что печень – это самый главный орган нашего пациента. Не сердце, не головной мозг, а именно печень. Между тем, такой «осторожный» врач сознательно отказывает пациенту в профилактике инфаркта миокарда и инсульта во имя мифического благополучия гепатоцитов.

На самом деле при обсуждении вопроса о влиянии статинов на функцию печени нужно принимать во внимание два ключевых аспекта:

1. Повышение АЛТ и АСТ, достоверно связанное с приемом статинов, встречается нечасто. По

данным исследований, в которых максимальную дозу аторвастатина (80 мг) назначали на протяжении 5 лет (PROVE-IT, SPARCLE, TNT, IDEAL), частота клинически значимого (т.е. >3 верхних границ нормы) повышения печеночных ферментов составляла 1,2–3,3%. При анализе рутинной клинической практики частота тяжелой печеночной недостаточности, связанной с применением статинов, составляла 0,5–1 случай на 100 000 пролеченных пациентов в год. При этом в мире не зарегистрировано ни одного случая трансплантации печени из-за лечения статинами. В рекомендации ESC по лечению дислипидемии 2019 г. рутинный мониторинг уровня трансаминаз более не рекомендуется.

2. Повышение трансаминаз гораздо чаще вызвано другими причинами, нежели приемом статинов. На первом месте стоит неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), за ней следуют вирусные гепатиты и алкогольная болезнь печени. Очень важно своевременно выявлять эти заболевания и назначать соответствующее лечение. Более того, в исследовании GREACE на фоне приема аторвастатина 20–30 мг в сутки произошло снижение исходно повышенного уровня трансаминаз у пациентов с НАЖБП, что сопровождалось снижением риска сердечно-сосудистых событий на 68%.

Согласно рекомендациям, точка принятия решения о неназначении статинов, снижении их дозы либо отмене – 3 верхних границы нормы. «Мягкая» гиперферментемия не препятствует назначению гиполипидемических препаратов и даже не всегда требует коррекции дозы. Имеются данные о том, что терапия статинами хорошо переносится пациентами с неалкогольным стеатогепатитом, первичным билиарным циррозом и вирусным гепатитом С.

Таким образом, наличие у пациента заболевания печени с небольшим повышением АСТ и АЛТ требует более тщательного мониторинга безопасности (контроль ферментов через 1 месяц), но в целом не препятствует назначению статинов.

#### Миф №2.

#### Статины нельзя назначать пациентам, у которых есть заболевания почек.

Наоборот – не только можно, но и, как правило, нужно. Статины – это группа препаратов, обладающих доказанным нефропротективным действием. Пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) входят в группы высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, а, следовательно, нуждаются в интенсивном снижении ЛНП (до 1,8 ммоль/л и 1,4 ммоль/л, соответственно [рекомендации ESC 2019]). Применение статинов у пациентов с ХБП 3 стадии позволяет замедлить прогрессирование почечной недостаточности – в этом единомышленны и кардиологи, и нефрологи. Особенно это касается тех случаев, когда ХБП обусловлена артериальной гипертензией, сахарным диабетом и атеросклерозом. Необходимость применения гипохолестеремической терапии отмечается не только в рекомендациях Европейского общества кардиологов, но и в рекомендациях международной нефрологической ассоциации KDIGO.

Важную роль в статинотерапии у пациентов с ХБП играет правильный выбор препарата. Так, в серии исследований PLANET у пациентов с диабетической и недиабетической нефропатией на фоне применения аторвастатина 80 мг продемонстрировано достоверное снижение микроальбуминурии и сохранение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), тогда как в группах пациентов, получавших розувастатин 10 и 40 мг, отмечалось сохранение микроальбуминурии и снижение СКФ. Кроме того, у пациентов, получавших розувастатин, частота удвоения уровня креатинина и развития острой почечной недостаточности была выше, чем в группе аторвастатина. Таким образом, у больных с почечной недостаточностью предпочтительно применение аторвастатина, что связано с его преимущественно внепочечным путем элиминации.

#### Миф №3.

#### Статины вызывают развитие сахарного диабета 2 типа.

Вызывают ли статины сахарный диабет? Формально, да. Однако число больных, которых необходимо пролечить для того, чтобы развился один новый случай сахарного диабета (number need to harm, NNH), составляет 255 пролеченных пациентов в течение 4 лет. Эти данные были получены и в исследованиях JUPITER и PROVE-IT и впоследствии подтверждены в ряде метаанализов.

Можно ли считать этот статистический феномен клинически значимым? Очевидно, нет. Соотношение риск-польза явно смещается в сторону продолжения терапии: на 1 экстра-случай сахарного диабета приходится 5–6 спасенных жизней или предотвращенных сердечно-сосудистых катастроф. В 2016 году выявлены основные предикторы диабетогенности статинов – это гипертриглицеридемия, увеличение индекса массы тела (ИМТ >27 кг/м<sup>2</sup>) и гипергликемия натощак, т.е. фактически портрет пациента, предрасположенного к развитию сахарного диабета, – это «метаболический синдром». Впрочем, и это не означает, что пациентам с метаболическим синдромом, нуждающимся в гипохолестеремической терапии, следует отказываться в назначении статинов. Это лишь свидетельствует о необходимости более тщательного фокуса на немедикаментозную модификацию факторов риска у таких больных.

Гораздо более странным выглядит утверждение, что «препарат с диабетогенным действием» противопоказан пациентам с уже имеющимся сахарным диабетом. По-видимому, эта идея восходит к практике применения старых бета-блокаторов и высоких доз тиазидных диуретиков. Подобная аналогия совершенно неуместна, поскольку статины не только не ухудшают гликемический контроль, но и жизненно необходимы каждому больному сахарным диабетом 2 типа. На сегодняшний день консолидированное мнение Европейского общества кардиологов и Европейского общества по изучению сахарного диабета заключается в том, что каждый пациент, страдающий диабетом, должен получать статины (как правило, высокодозовую терапию) до достижения целевого уровня ЛНП <1,4–1,8 ммоль/л в зависимости от группы риска.

#### Миф №4.

#### Статины при длительном применении могут вызвать деменцию и болезнь Альцгеймера.

Этот миф основан на патофизиологических представлениях о том, что статины якобы нарушают миелинизацию нервных волокон. Как правило, этот миф активно поддерживается неврологами, которые все чаще видят очень пожилых пациентов, которые доживают до возраста 80+ благодаря активной фармакотерапии, в т.ч. с применением гипохолестеремических препаратов. Однако многочисленные субанализы и метаанализы клинических исследований не выявили достоверной связи между гипохолестеремической терапией и деменцией.

В 2016 г. появились две серьезные публикации, которые позволяют прекратить споры на эту тему. Во-первых, это результаты американского проспективного наблюдения за 400 000 пациентами старше 65 лет, получавшими терапию статинами в период 2006–2013 гг., в котором не только не выявлено уве-

личения частоты болезни Альцгеймера у пациентов, получавших статины, но даже отмечено небольшое ее снижение. Во-вторых, опубликованы данные суб-анализа исследования HOPE-3 по влиянию низких доз розувастатина на когнитивную функцию, в котором также не выявлено увеличения частоты деменции у пациентов пожилого возраста.

#### **Миф №5. Статины провоцируют развитие онкологических заболеваний.**

Миф о канцерогенности статинов уходит корнями в глубокую древность; трудно сказать, в каком из наблюдательных исследований 90-х годов впервые прозвучала эта идея. Несмотря на то, что ни в одном из крупных исследований 2000-х гг. по аторвастатину и розувастатину не было отмечено роста частоты онкологических заболеваний, тем не менее, эти соображения время от времени звучат из уст коллег.

В метаанализе 2013 г., в который включено 174 149 пациентов из 27 рандомизированных клинических исследований с медианой продолжительности 4,9 лет, повышения смертности от онкологических заболеваний не выявлено.

В середине 2016 г. британские исследователи представили результаты 14-летнего исследования ASCALM, в которое включено 929 552 (!) пациентов. Среди них выделены группы пациентов с раком легких, раком молочной железы, раком предстательной железы и раком кишечника. Показано, что смертность среди пациентов с этими онкологическими заболеваниями, получавших статины по поводу дислипидемии, была достоверно ниже, чем у пациентов, которые не получали гиполипидемическую терапию.

Таким образом, на сегодняшний день нет опасений, что статины могут провоцировать злокачественные новообразования, равно как и онкологические заболевания не рассматриваются как противопоказание к терапии статинами.

#### **Миф №6. Статины могут вызывать эректильную дисфункцию.**

Среди причин эректильной дисфункции (ЭД) атеросклероз занимает второе место, уступая лишь психогенной ЭД. Существует представление, что ИБС и ЭД – это практически равноценные проявления атеросклероза различных сосудистых бассейнов, в основе которых лежит воспаление и эндотелиальная дисфункция. Однако пенильная артерия имеет меньший диаметр, нежели коронарные, церебральные и периферические артерии, поэтому атеросклероз в этом бассейне проявляется гораздо раньше, нежели традиционные сосудистые заболевания. Логично предпо-

ложить, что все традиционные методы профилактики атеросклероза, включая гипотензивную и гиполипидемическую терапию, будут благотворно влиять на течение ЭД, что подтверждается соответствующим мет-анализом клинических исследований, в которых статины достоверно улучшали эректильную функцию по сравнению с плацебо.

#### **Миф №7. И все же назначать высокие дозы статинов как-то страшновато...**

Внедрение информационных технологий в мировую медицинскую практику привело к тому, что теперь исследователи могут получать статистический анализ реальной клинической практики практически «одним нажатием клавиши». В конце 2016 г. в журнале JAMA опубликованы данные проспективного наблюдения в реальной клинической практике под названием «Взаимосвязь между интенсивностью статинотерапии и смертностью больных с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями», в которое вошли более полумиллиона пациентов с клинически выраженным атеросклерозом (>80% выборки – пациенты с ИБС). Авторы пришли к довольно очевидному выводу: чем выше доза статинов, тем ниже общая смертность, т.е. продолжительность жизни пациентов, получавших 40–80 мг аторвастатина в итоге была выше, чем у пациентов, принимавших аторвастатин в дозе 10–20 мг.

Клиническая практика свидетельствует о том, что у пациентов очень высокого риска, на протяжении многих лет получающих максимальные дозы статинов (80 мг аторвастатина, 40 мг розувастатина), в большинстве случаев терапия переносится хорошо, а необходимость в снижении дозы или отмене препаратов по соображениям безопасности не превышает 5%.

Подводя итоги, следует вспомнить, что именно активная гиполипидемическая терапия на рубеже веков позволила значительно снизить смертность от ИБС в развитых странах. Четкое следование клиническим рекомендациям, использование препаратов в адекватных дозировках и достижение целевых значений ЛНП в зависимости от степени риска позволит существенно улучшить прогноз пациентов с множественными факторами риска и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие конфликта интересов при подготовке публикации. ■

*Впервые опубликовано в журнале «Современная Кардиология», №1 (03), 2017 г., с авторской правкой 2019 год.*

## НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**Липримар, 10 мг**, таблетки, покрытые пленочной оболочкой  
**Липримар, 20 мг**, таблетки, покрытые пленочной оболочкой  
**Липримар, 40 мг**, таблетки, покрытые пленочной оболочкой  
**Липримар, 80 мг**, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

- снижение риска инфаркта миокарда;
  - снижение риска инсульта;
  - снижение риска процедур реваскуляризации и стенокардии.
- У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и без клинически выраженной коронарной болезни сердца, но с наличием нескольких факторов риска ее развития, таких как ретинопатия, альбуминурия, курение или артериальная гипертензия, Липримар® показан к применению в следующих целях:
- снижение риска инфаркта миокарда,
  - снижение риска инсульта

### Гиперлипидемия

для снижения повышенных уровней общего холестерина, ХС-ЛПНП, триглицеридов и повышения уровня ХС-ЛПВП у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (гетерозиготной наследственной и ненаследственной) и Смешанной дислипидемией

- для снижения уровней общего холестерина и ХС-ЛПНП у пациентов с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией

### СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:

Гиперлипидемия и смешанная дислипидемия - рекомендуемая начальная доза Липримар® составляет 10 мг или 20 мг Один раз в сутки. Пациенты, нуждающимся в значительном снижении уровня ХС-ЛПНП (более 45 %), могут начинать лечение с дозы 40 мг один раз в сутки. Диапазон доз Липримар® составляет от 10 мг до 80 мг один раз в сутки. Липримар® можно принимать в однократной дозе в любое время суток независимо от приема пищи.

После начала терапии и/или во время подбора дозы Липримар® следует проводить анализ уровней липидов в течение 2-4 недель и соответствующим образом корректировать дозу.

Гетерозиготная наследственная гиперхолестеринемия у пациентов детского возраста (10-17 лет) - рекомендуемая начальная доза Липримар® составляет 10 мг/сут.; максимальная рекомендуемая доза - 20 мг/сут. Коррекцию дозы следует проводить с интервалами 4 недели или более.

Пациенты с нарушением функции почек  
Заболевания почек не влияют на концентрации Липримар® в плазме крови или снижение уровней ХС-ЛПНП; поэтому коррекция дозы у пациентов с дисфункцией почек не требуется.

### ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ): головная боль, назофарингит, гипергликемия боль в глотке и гортани, носовое кровотечение, диспепсия, тошнота, запор, метеоризм, диарея, артралгия, боль в конечностях, судороги мышц, миалгия, опухание суставов, боль в спине, отклонение от нормы биохимических показателей функции печени, повышенный уровень креатинкиназы в крови, аллергические реакции.

У пациентов детского возраста (часто): головная боль, боль в животе, повышение уровней аланинаминотрансферазы и сывороточной креатинфосфокиназы (КФК)

### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, активное заболевание печени, включая повышение активности трансаминаз сыворотки  
неясного генеза, беременность и период лактации, а также у женщин репродуктивного возраста, не пользующихся адекватными методами контрацепции, наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактозы Лап па, мальабсорбция глюкозы-галактозы.

## ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

**Липримар, 10 мг**, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар  
**Липримар, 20 мг**, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар  
**Липримар, 40 мг**, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар  
**Липримар, 80 мг**, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

### ҚОЛДАНЫЛУЫ:

Жүрек-қантaмыр ауруларының профилактикасы

- миокард инфаркті қаупінің төмендеуі;
- инсульт қаупінің төмендеуі;
- реваскуляризация және стенокардия емшаралары қаупінің төмендеуі.

2-типті қант диабеті бар және клиникалық айқындалған коронарлық жүрек ауруы жоқ, бірақ ретинопатия, альбуминурия, шылым шегу немесе артериялық гипертензия сияқты оның дамуының бірнеше қауіп факторлары бар ересек пациенттерде Липримар® мына мақсатта қолданылады:

- миокард инфаркті қаупінің төмендеуі;
- инсульт қаупінің төмендеуі.

### Гиперлипидемия

Бастапқы гиперхолестеринемиясы (гетерозиготалық тұқым қуалайтын және тұқым қуаламайтын) және аралас дислипидемиясы бар пациенттерде жалпы холестерин, ХС-ТТЛП, триглицеридтер жоғары деңгейлерін төмендету және ХС-ТЖЛП деңгейінің жоғарылауы үшін;

- гомозиготалық тұқым қуалайтын гиперхолестеринемиясы бар пациенттерде жалпы холестерин мен ХС-ТТЛП деңгейлерін төмендету үшін;

### ҚОЛдану ТӘСІЛІ ЖӘНЕ ДОЗАЛАРЫ

Липримар® препаратының ұсынылатын бастапқы дозасы тәулігіне бір рет 10 мг немесе 20 мг құрайды. ХС-ТТЛП деңгейінің елеулі төмендеуін (45 %-дан жоғары) қажет ететін пациенттер емді тәулігіне бір рет 40 мг дозадан бастай алады. Липримар® дозасының ауқымы тәулігіне 10 мг-ден 80 мг-ге дейінді құрайды. Липримар® препаратын ас ішуге байланыссыз тәуліктің кез келген уақытында бір реттік дозада қабылдауға болады.

Емді бастағаннан кейін және/немесе Липримар® дозасын таңдаған кезде 2-4 апта бойы липидтер деңгейіне талдау жүргізу және тиісінше дозаны түзету керек.

Пациент балалардағы (10-17 жас) гетерозиготалық тұқым қуалайтын гиперхолестеринемия  
Липримар® препаратының ұсынылатын бастапқы дозасы тәулігіне 10 мг құрайды; ең жоғарғы ұсынылатын доза - тәулігіне 20. Дозаны түзетуді 4 апталық немесе одан көп аралықпен жүргізу керек.

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер  
Бүйрек ауруы қан плазмасында Липримар® концентрациясына ХС-ТТЛП деңгейінің төмендеуіне әсер етпейді; сондықтан бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде дозаны түзету қажет емес.

### ЖАҒЫМСЫЗ ӘСЕРЛЕРІ

Жиі ( $\geq 1/1000$ -нан  $< 1/100$  дейін): бас ауыруы, назофарингит, гипергликемия, жұтқыншақ пен көмейдігі ауыру, ұрыннан қан кету, диспепсия, жүрек айнуы, іш қату, метеоризм, диарея артралгия, аяқ-қолдың ауыруы, бұлшықеттің тартылуы, миалгия, буындардың ісінуі, арқаның ауыруы, бауыр функциясының биохимиялық көрсеткіштерінің нормадан ауытқуы, қандағы креатинкиназа деңгейінің жоғарылауы, - аллергиялық реакциялар

Мынадай жағымсыз әсерлер балалар жасындағы пациенттерде байқалған (жиі): бас ауыруы, іштің ауыруы, - аланинаминотрансфераза және сарысу креатинфосфокиназа (КФК) деңгейінің жоғарылауы

### ҚОЛдануға БОЛМАЙТЫН ЖАҒДАЙЛАР

препарат компоненттерінің кез келгеніне жоғары сезімталдық, шығу тегі белгісіз сарысу трансаминазалары белсенділігінің жоғарылауын қоса, белсенді бауыр ауруы, жүктілік және лактация кезеңі, сондай-ақ контрацепцияның адекваттық әдістерін пайдаланбайтын ұрпақ өрбіту жасындағы әйелдерде, тұқым қуалайтын лактоза көтере алмаушылық, Лапп лактаза тапшылығы, глюкоза-галактоза мальабсорбциясы.

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Риск развития миопатии во время лечения статинами повышается при одновременном применении производных фиброевой кислоты, ниацина в дозах, модифицирующих уровни липидов, циклоспорина или сильных ингибиторов CYP 3A4 (например, кларитромицин, ингибиторов протеазы ВИЧ и итраконазола).

В случае применения Липримара® в комбинации с ниацином может повышаться риск влияния на скелетные мышцы; в этом случае следует рассмотреть возможность снижения дозы Липримара®.

В связи с повышенным риском миопатии/рабдомиолиза при одновременном приеме ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы с гемфиброзилем следует избегать их одновременного приема.

Липримар® следует применять с осторожностью одновременно с другими фибратами. При приеме пациентами, проходящими долгосрочное лечение варфарином, Липримар® не оказывал клинически значимого влияния на протромбиновое время.

## ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Терапию Липримара® следует временно или полностью прекратить у любого пациента с острым серьезным состоянием, которое может соответствовать миопатии, или у пациента с факторами риска, предрасполагающими к развитию почечной недостаточности, вызванной рабдомиолизом.

Если при лечении Липримаром® возникает серьезное поражение печени с клиническими симптомами и/или гипербилирубинемией либо желтухой, немедленно прервите терапию. Особые указания в отношении детей, беременных женщин, а также в период кормления грудью.

Липримар® противопоказан беременным женщинам и женщинам, которые могут забеременеть.

Липримар® следует назначать женщинам, способным к деторождению, только при чрезвычайно малой вероятности наступления у них беременности и их осведомленности о потенциальных опасностях.

Период лактации  
Способность аторвастатина проникать в женское грудное молоко не установлена.

Женщинам, нуждающимся в лечении Липримаром®, следует рекомендовать не кормить младенцев грудью.

## УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству данного продукта и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

Представительство компании «Пфайзер Эйч Си Пи Корпорэйшн» (США) г. Алматы, ул. Фурманова, 100/4  
Тел.: (727) 250-09-16  
Факс: (727) 250-42-09  
Электронная почта: PfizerKazakhstan@pfizer.com

## РЕГИСТРАЦИОННЫЕ УДОСТОВЕРЕНИЯ:

Липримар 10 мг РК-ЛС-5N°-018154,  
Липримар 20 мг РК-ЛС-5N°-018155,  
Липримар 40 мг РК-ЛС-5N°018156,  
Липримар 80 мг РК-ЛС-5018157  
от 29.08.2016 г. без ограничения срока действия

## САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ОПАСНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ  
С ИНСТРУКЦИЕЙ

## ДӘРІЛЕРМЕН ӨЗАРА ӘРЕКЕТТЕСУІ

Миопатия даму қаупі статиндермен емдеген кезде фиброй қышқылының туындыларын, липидтер деңгейін модифициялайтын дозада ниацинді, циклоспоринді немесе CYP 3A4 күшті тежегіштерін (мысалы, кларитромицин, АИТВ протеаза тежегіштері және итраконазол) бір мезгілде қолданғанда артады.

Липримар® препаратын ниацинмен біріктіріп қолданған жағдайда қаңқа бұлшықеттеріне әсер ету қаупі артады; бұл жағдайда Липримар® дозасын төмендету мүмкіндігін қарастыру керек.

Миопатия/рабдомиолиз қаупінің жоғарылауына байланысты ГМГ-КоА-редуктаза тежегіштерін гемфиброзилмен бір мезгілде қабылдағанда Липримар® препаратын гемфиброзилмен бір мезгілде қабылдаудан аулақ болу керек.

Липримар® препаратын басқа фибраттармен бір мезгілде сақтықпен қолдану керек.  
Варфаринмен ұзақ емделген пациенттер қабылдаған кезде Липримар® протромбидік уақытқа клиникалық елеулі әсер көрсеткен жоқ.

## АЙРЫҚША НҰСҚАУЛАР

Миопатиямен сәйкес келетін жедел күрделі жай-күйі бар кез келген пациенттер немесе рабдомиолиз туғызған бүйрек жеткіліксіздігінің дамуына бейім қауіп факторы бар пациентте

Егер Липримар® препаратымен емдеген кезде клиникалық симптомдарымен және/немесе гипербилирубинемиясымен немесе сарғаюмен бауырдың күрделі зақымдануы туындаса, дереу емді тоқтатыңыз. Айрықша нұсқаулары қолданылуы Пациент балаларда, Жүктілік, Лактация кезеңі

Липримар® препаратын жүкті әйелдерге және жүкті болуы мүмкін әйелдерге қолдануға болмайды.

Липримар® препаратын жүкті болу ықтималдығы өте аз болғанда және олар зор қауіптілігі туралы хабардар болғанда ғана бала тууға қабілетті әйелдерге тағайындауға болады.

Лактация кезеңі  
Аторвастатиннің әйелдің емшек сүтіне өту қабілеті анықталмаған

Липримар® препаратымен емдеуді қажет ететін әйелдерге бала емізуді тоқтатуды ұсыну керек.

## ДӘРІХАНАЛАРДАН БОСАТЫЛУ ШАРТТАРЫ

Рецепт арқылы

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан осы өнімнің сапасына қатысты шағымдарды қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның мекенжайы:

«Пфайзер Эйч Си Пи Корпорэйшн» (АҚШ) компаниясының өкілдігі  
Алматы қ., Фурманов к-сі, 100/4  
Тел.: (727) 250-09-16  
Факс: (727) 250-42-09  
Электронды поштасы: PfizerKazakhstan@pfizer.com

## ТІРКЕУ КУӘЛІГІ:

Липримар 10 мг ҚР-Д3-5N°018154,  
Липримар 20 мг ҚР-Д3-5N°018155,  
Липримар 40 мг ҚР-Д3-5N°018156,  
Липримар 80 мг ҚР-Д3-5N°018157  
29.08.2016 ж. қолданылу мерзімі шектеусіз

## ӨЗІН-ӨЗІ ЕМДЕУ СІЗДІҢ ДЕНСАУЛЫҒЫҢЫЗ ҮШІН ҚАУІПТІ БОЛУЫ МҰМКІН

ТАҒАЙЫНДАУ ЖӘНЕ ҚОЛДАНУ АЛДЫНДА  
НҰСҚАУЛЫҚПЕН МҰҚИЯТ ТАНЫСЫҢЫЗ

# Современные аспекты комплексного подхода первичной профилактики инсульта. Фокус на медикаментозный подход



**Г.А. Джунусбекова**, д.м.н., ассоциированный профессор, Президент Общества специалистов по артериальной гипертонии и кардиоваскулярной профилактике, профессор кафедры кардиологии КазНМУ имени С.Д. Асфендиярова

**Инсульт – одна из наиболее частых причин смерти и основная причина стойкой и приобретенной инвалидности у взрослых во всем мире. Учитывая демографические изменения, ожидается дальнейшее увеличение частоты инсультов. Более того, ожидается, что инсульт будет чаще поражать более молодых пациентов. Всемирная организация здравоохранения называет инсульт надвигающейся эпидемией 21 века. Поэтому в настоящее время стратегии профилактики инсульта имеют первостепенное значение, особенно с учетом недавних исследований, предполагающих, что 85% всех инсультов можно предотвратить [1].**

Изменение образа жизни представляет особый интерес для профилактики инсульта, поскольку за последние 30 лет частота инсульта снизилась на 42% в развитых странах, тогда как в развивающихся странах зарегистрировано увеличение более чем на 100% [2]. Это наблюдение указывает на важную роль образа жизни и диеты; распространенность таких факторов риска, как курение, гиперлипидемия или высокое кровяное давление значительно снизилась, что повысило осведомленность населения стран с высоким уровнем доходов. Однако в странах с низким уровнем доходов индустриализация привела к неблагоприятным изменениям в питании и образе жизни [2].

## Основные причины смерти в мире

На глобальном уровне в 2019 г. к неинфекционным заболеваниям относились семь из десяти основных причин смерти. Эти семь причин обусловили 44% от обще-

го количества смертей и 80% от количества смертей, вызванных десятью основными причинами смертности. При этом на все неинфекционные заболевания вместе взяты пришлось 74% от смертей, зарегистрированных в мире в 2019 г.

Инсульт является второй ведущей причиной смертности, на него приходится приблизительно 11% от общего числа смертей.

По данным официальной статистики, в 2015 г. более 40 тысяч казахстанцев перенесли инсульт, из них 24% со смертельным исходом. Заболеваемость инсультом в различных регионах страны составляет от 2,5 до 3,7 случаев на 1000 человек в год, а смертность – от 100 до 180 случаев на 100 тыс. человек. Мозговой инсульт является главной причиной инвалидизации в РК и составляет 104,6 на 100 000 населения [Жусупова А.С., 2012 г.].

Этот обзор направлен на обсуждение эффективных изменений образа жизни и медикаментозного вмешательства для оптимальной

профилактики инсульта. Обзор доказательств для рекомендаций представлен в таблице 1.

## Артериальная гипертензия

Гипертония – самый важный и поддающийся изменению фактор риска инсульта. Неконтролируемая гипертензия также является основной причиной когнитивных нарушений и деменции. Снижение систолического артериального давления (САД) на 2 мм рт. ст. было связано со снижением инсульта на 25%, в то время как снижение диастолического артериального давления (ДАД) приводило к уменьшению инсульта на 50% [3]. Связь между артериальным давлением и риском инсульта является линейной и непрерывной, поскольку снижение пограничной гипертензии (САД 130-140 мм рт. ст. и ДАД 85-89 мм рт. ст.) также было связано со снижением риска инсульта. Лечение изолированного САД у пожилых пациентов также является профилактическим: снижение САД > 160 мм рт. ст. до 145 мм рт.



ст. у пациентов старше 80 лет было связано со снижением инсульта на 30% в течение 2 лет [4].

Эффективное снижение артериального давления гораздо важнее для профилактики инсульта, чем выбор гипотензивных препаратов. Выбор класса препарата следует производить на основании сопутствующих заболеваний. Некоторые исследования и метаанализы предполагают положительную тенденцию в пользу антагонистов кальция и блокаторов рецепторов ангиотензина [5], тогда как бета-блокаторы у пациентов с гипертонией без сердечных заболеваний, по-видимому, менее эффективны для профилактики инсульта. Недавние исследования показывают, что высокая вариабельность артериального давления связана с более высоким риском инсульта, что снова поддерживает лечение антагонистами кальция [6]. Кроме того, пациенты с факторами метаболического риска, которые лечатся тиазидными диуретиками или бета-блокаторами, по-видимому, имеют более высокий риск начала сахарного диабета [7].

Показания к применению гипотензивных препаратов зависят от значений артериального давления и профиля сосудистого риска. Таким образом, лечение следует начинать раньше у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с высоким профилем сосудистого риска. У пациентов с низким профилем риска и пограничными значениями артериального давления следует использовать немедикаментозные методы лечения (например, диета с низким содержанием соли, физическая активность или снижение веса). Лечение антигипертензивными препаратами рекомендуется всем пациентам с артериальным давлением >140/90 мм рт. ст.

Анализ эффективности комбинации амлодипина и кандесартана у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: субанализ исследования HJ-CREATE показал, что комбинация амлодипина и кандесартана более эффективна для снижения

## Основные причины смерти в мире



Источник WHO Global Health Estimates

Рисунок 1. Основные причины смерти в мире

Таблица 1. Доказательства для рекомендаций по лечению и факторы образа жизни, связанные с инсультом

	Randomized trials	Observational studies
Arterial hypertension	x	
Diabetes mellitus	x	
Dyslipidemia	x	
Antithrombotics	x	
Atrial fibrillations	x	
Carotid stenosis	x	
Vitamin supplementation	x	
Dietary recommendations		x
Smoking		x
Physical activity		x
Alcohol		x
Overweight		x

основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ и ИБС по сравнению с неамлодипин-дигидропиридиновыми блокаторами кальциевых каналов в комбинированной терапии с кандесартаном [8].

Комбинированная терапия с фиксированными дозами кандесартана и амлодипина для лечения

АГ также изучалась в Японии, в результате исследования было доказано, что комбинация фиксированных доз кандесартана и амлодипина быстро и безопасно снижает АД, обеспечивая потенциальную возможность улучшить скорость контроля АД [9].

Появление на фармацевтическом рынке Казахстана высоко-

качественных комбинированных антигипертензивных средств по доступной цене повышает комплаентность пациентов с АГ, позволяет существенно повысить доступность терапии надежными комбинациями для лучшего контроля артериального давления и как следствие снижение СС осложнений и инсульта. Одной из новинок комбинированных препаратов является препарат ТАНСИФА® (производитель Нобел Илач Санаи ве Тиджарет, А.Ш., Турция), для удобства подбора выпускаемый в **двух дозировках** по 16 мг кандесартана/5 мг амлодипина и 16 мг/10 мг соответственно.

ТАНСИФА® показан взрослым пациентам с эссенциальной гипертензией, которые не могут надлежащим образом контролировать кровяное давление с помощью монотерапии кандесартаном или амлодипином.

#### Дислипидемия и статины

Связь между инсультом и гиперхолестеринемией менее ясна, хотя это установленный фактор риска инфаркта миокарда. Многие исследования указывают на повышенный риск ишемического инсульта при более высоком уровне холестерина в сыворотке крови (>7 ммоль/л), тогда как более низкий уровень холестерина у пациентов с артериальной гипертензией (САД >145 мм рт. ст.), как правило, связан с геморрагическим инсультом. Гиперхолестеринемия явно связана с атеросклерозом сонных артерий [10], тогда как уровень холестерина ЛПВП обратно пропорционален риску ишемического инсульта. Было показано, что статины заметно предотвращают инсульт у пациентов с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом или стенозом сонной артерии, в то время как при использовании фибратов этого не произошло. Предполагается, что действие статинов опосредуется плейотропными эффектами (противовоспалительным, иммуномодулирующим, стабилизатором бляшек, расширением сосудов) [11]. Хотя использование

статинов явно показано для вторичной профилактики после ишемического инсульта, вызванного атероматозом артерий, вопрос о том, могут ли статины снижать риск инсульта у здорового населения без сосудистых заболеваний, остается спорным [12]. Абсолютное снижение риска для здоровых людей кажется довольно низким (0,2% в год), поэтому использование статинов в целом не может быть рекомендовано.

#### Розувастатин в первичной профилактике инфаркта миокарда и инсульта

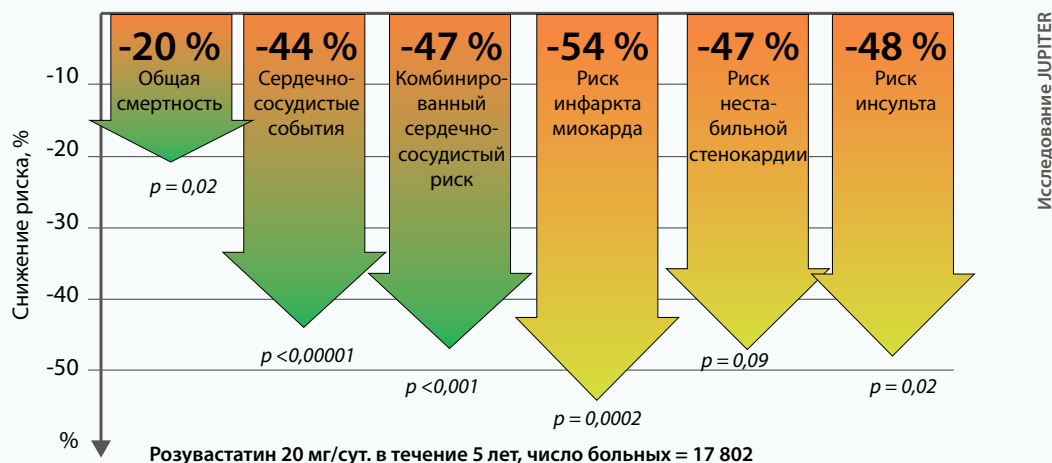
В последние годы получены убедительные данные об эффективности розувастатина в первичной профилактике сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий у лиц с низким риском развития осложнений. Это стало возможным благодаря рандомизированному двойному слепому плацебо-контролируемому клиническому исследованию 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 – <130 мг/дл (3,4 ммоль/л), но с повышенным уровнем высокочувствительного СРБ (hs-СРБ >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 инфаркт миокарда (ИМ), нефатальный инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, коронарная реваскуляризация или

смерть от сердечно-сосудистых причин. В исследование не включали пациентов, ранее принимавших гиполипидемические препараты, постменопаузальные заместительные гормональные средства, иммуносупрессанты (циклоспорины, глюкокортикоиды пролонгированного действия и др.); имеющих сахарный диабет, печеночную (уровни трансаминаз выше нормы в 2 раза, КФК – в 3 раза) или почечную (креатинин >179 мкмоль/л) дисфункции; лиц с неконтролируемой артериальной гипертензией (АД >190/100 мм рт. ст.), онкопатологией, некорректируемой тиреоидной гипофункцией, воспалительными заболеваниями суставов, кишечника, системной красной волчанкой, алкогольной или наркотической зависимостью. 16,6% участников исследования принимали ацетилсалициловую кислоту; 41,4% имели метаболический синдром. Исходные уровни липидов плазмы крови и hs-СРБ были практически одинаковы в обеих группах (розувастатина и плацебо).

Исследование было начато в феврале 2003 г. и планировалось к завершению в сентябре 2009 г. Однако независимый комитет по мониторингованию данных и безопасности выявил достоверное положительное влияние розувастатина на уменьшение сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости по сравнению с плацебо. Поэтому, руководствуясь полученными данными, 29 марта 2008 г. комитет рекомендовал прекратить исследование.

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 сердечно-сосудистых осложнений, включая ИМ, инсульт, нестабильную стенокардию, был достоверно меньше (рис. 2). Также в группе розувастатина была достоверно меньше общая смертность. При этом снижение



**Рисунок 2.** Розувастатин значительно снижает сердечно-сосудистый риск

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 наличия или отсутствия общепринятых сердечно-сосудистых факторов риска.

Таким образом, 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). Несмотря на то, что исходный уровень липидов у пациентов был оптимальным по имеющимся в настоящее время рекомендациям, в исследовании JUPITER зафиксировано снижение уровня ХС ЛПНП в среднем со 108 до 55 мг/дл уже через 12 мес. применения розувастатина, которое сохранялось до конца исследования; при этом эффективность розувастатина по снижению сердечно-сосудистых событий оказалась вдвое выше его прогнозируемой эффективности, рассчитанной на основании снижения только уровня ХС ЛПНП [13]

**УЛЬТРОКС®** (Производитель АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»), проверенный розувастатин на фармацевтическом рынке Казахстана, который зарекомендовал себя как эффективный препарат для снижения СС рисков с оптимальным соотношением цена-качество.

### Сахарный диабет

Пациенты с сахарным диабетом имеют более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Согласно проспективному наблюдательному исследованию, пациенты с диабетом 2 типа чаще страдали от инсульта, чем от инфаркта миокарда [14]. Диабет способствует развитию церебральной микроангиопатии и вызывает инсульты лакунарного типа. Текущие данные показывают, что метформин может быть полезным для профилактики инсульта при диабете [15]. Интенсивный контроль гипергликемии скорее снижает микрососудистые осложнения, тогда как влияние на макрососудистые осложнения, такие как инсульт, неясно [16]. Более того, было показано, что интенсивный контроль существующих факторов риска сосудов, таких как гипертония или дислипидемия, эффективно снижает риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с диабетом [17]. Кроме того, было показано, что использование статинов значительно снижает риск инсульта (на 21% на каждый 1 ммоль/л снижения холестерина ЛПНП).

### Каротидный стеноз

Распространенность бессимптомного стеноза сонной артерии >50% увеличивается с возрастом и у пациентов с ишемической болезнью сердца, курением и сахарным диабетом. С другой стороны, пациенты со стенозом сонной артерии имеют в 4 раза больший риск инфаркта миокарда, чем инсульта [18]. В то время как эндартерэктомия при симптоматическом стенозе сонной артерии является доказанным и полезным лечением для вторичной профилактики инсульта, ее ценность при бессимптомном стенозе остается спорной. Рандомизированные исследования девятилетних годов показали, что польза от хирургического вмешательства при бессимптомном стенозе сонной артерии составляет от ≥60% до ≥70% (снижение относительного риска на 50%), при условии, что риск периоперационных осложнений составляет менее 3% и ожидаемая продолжительность жизни пациентов ≥5 лет [19, 20]. Однако, учитывая абсолютное снижение риска на 1% в год, эффект от лечения был довольно низким. Более того, недавние исследования показали, что риск инсульта составляет <1% в год для пациентов с бессимптомным стенозом сонной артерии и получавших интенсивную медикаментозную терапию, что в первую очередь связано с регулярным приемом гипотензивных препаратов и статинов и изменением образа жизни. Это новое наблюдение

ние ставит под сомнение ценность хирургического вмешательства у бессимптомных пациентов [21]. Таким образом, текущие рандомизированные исследования, такие как SPACE-2, изучают абсолютную пользу бессимптомного стеноза сонной артерии. Чрескожное вмешательство путем стентирования считается оправданной альтернативой хирургическому вмешательству при симптоматическом стенозе сонной артерии, особенно у пациентов моложе 70 лет. Учитывая бессимптомный стеноз, имеющих данных недостаточно для того, чтобы рекомендовать стенты в качестве стандартной терапии.

### Внутричерепной стеноз

Текущие данные рекомендуют агрессивное медикаментозное лечение внутричерепного стеноза, поскольку ангиопластика и стентирование у пациентов с симптомами однозначно связаны с более высоким риском неблагоприятных исходов [22]. Антикоагуляция вызывала более высокую частоту внутричерепных кровоизлияний, чем антиагреганты, и не превосходила в предотвращении вторичного ишемического инсульта [23].

### Мерцательная аритмия

Распространенность фибрилляции предсердий увеличивается с возрастом (1% у 60-летних пациентов, 18% у пациентов старше 85 лет). Это основная причина инсульта у пожилых людей, связанная с крупными инфарктами и высокой смертностью. Кардиологические общества рекомендуют регулярную пальпацию пульса у пациентов старше 65 лет и электрокардиографию в случае аритмического сердечного ритма для выявления фибрилляции предсердий и предотвращения ишемического инсульта [24]. Решение о применении антикоагуляции при неклапанной фибрилляции предсердий принимается по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc [24]. По сравнению с прежним ЧАДС<sub>2</sub>-счет, в новой шкале больше внимания уделяется возрасту, полу и сопутствующим заболеваниям

сосудов пациентов и рекомендует-ся антикоагулянтная терапия с показателем  $\geq 1$  балла, за исключением женщин без каких-либо других факторов риска. Кроме того, повысилась специфичность определения пациентов из группы низкого риска; таким образом, этой группе не рекомендуется прием аспирина (оценка = 0 баллов). В целом аспирин менее эффективен для профилактики инсульта при фибрилляции предсердий. Антикоагуляция снижает риск инсульта на 70% при фибрилляции предсердий, а польза от лечения пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий намного превышает риск кровотечения, который можно оценить с помощью шкалы HAS-BLED [25, 26]. Однако исследования указывают на недостаточное использование антикоагулянтов из-за того, что врачи считают риск сильного кровотечения чрезмерно высоким из-за наличия таких клинических факторов риска, как падения. Было подсчитано, что риск субдуральной гематомы, которая возникает в результате падения, настолько мал, что люди со средним риском инсульта 5% в год должны падать примерно 300 раз в год, чтобы риски антикоагуляции перевесили ее преимущества [27]. По сравнению с антагонистами витамина К, новые антикоагулянты (ингибитор тромбина, антагонист фактора Ха) имеют основные преимущества, заключающиеся в простоте использования и более высоком профиле безопасности, в частности, меньшем риске внутричерепного кровоизлияния. С другой стороны, новые пероральные антикоагулянты могут иметь следующие недостатки по сравнению с антагонистами витамина К: короткая продолжительность действия, приводящая к повышенному риску инсульта в случае плохого соблюдения режима лечения, отсутствие контроля и антидота в случае неотложной хирургической операции или кровотечения, и более высокие затраты.

В рандомизированном контролируемом исследовании ROCKET AF одобрен к широкому примене-

нию при неклапанной ФП ривароксабан. Основные итоги этого исследования общеизвестны.

Клинические доказательства пользы применения ривароксабана при ФП, ставшие основой для его одобрения регулирующими инстанциями к применению по этому показанию на практике, были получены в крупном многоцентровом (1 178 лечебных учреждений в 45 странах) двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ROCKET AF, в которое рандомизировано 14 264 больных с наличием ФП в сочетании с сердечно-сосудистыми факторами риска [28]. Критерии включения были сформулированы таким образом, чтобы способствовать отбору больных с наиболее высоким риском инсульта. В итоге средний балл по шкале CHADS<sub>2</sub> составил 3,5; 87% больных имели 3 балла и выше, в 54% случаев в анамнезе отмечалось наличие инсульта, транзиторной ишемической атаки или системной (артериальной) тромбоэмболии. Среди критериев невключения – наличие гемодинамически значимого митрального стеноза или протеза клапанов сердца.

На сегодняшний день ривароксабан представляется приемлемой заменой варфарину у больных с фибрилляцией предсердий без гемодинамически значимого митрального стеноза и протезов клапанов сердца, когда клиренс креатинина не ниже 30 мл/мин и нет других противопоказаний. По сравнению с варфарином при как минимум равной (а по некоторым свидетельствам – большей) эффективности в предупреждении кардиоэмболических осложнений ривароксабан характеризуется меньшей частотой внутричерепных и других кровотечений с необратимыми клиническими последствиями. Приемлемая эффективность и безопасность ривароксабана 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. Определенным ограничением к использованию ривароксабана может стать увеличение риска крупных желудочно-кишечных кровотечений, однако в типичном случае польза заметно преобладает. Среди его особенностей, важных с практической точки зрения, – прием один раз в сутки, положительный опыт применения при коронарной болезни сердца, а также отсутствие влияния на частоту диспепсических расстройств и существенного взаимодействия с амиодароном, верапамилом и дилтиаземом.

Появление на фармацевтическом рынке Казахстана высококачественных генериков ривароксабана, характеризующихся более низкой стоимостью по сравнению с референтным препаратом, позволяет существенно повысить доступность терапии ПОАК. Первым отечественным ривароксабаном, биоэквивалентным оригинальному препарату, является РИВАРОКС (Производитель АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»). Его очевидным преимуществом является доступность для пациентов разных социальных групп.

### Нарушение дыхания во сне

Нарушение дыхания во время сна (SDB) все чаще признается независимым фактором риска инсульта [29, 30]. SDB может быть причиной и следствием инсульта [31, 32]. Высокая частота (50-70%) SDB у пациентов с инсультом, часто в форме обструктивного апноэ во сне (OSA), оправдывает рутинное внедрение таких инструментов скрининга, как респираторный полиграф или проверка апноэ. При тяжелом СОАС лечение постоянным положительным давлением в дыхательных путях (CPAP) может снизить сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, в то время как доказательства эффективности профилактики инсульта все еще ограничены [33, 34].

### Антитромботики

Для первичной профилактики

ки инсульта наиболее изученным антитромботическим препаратом является ацетилсалициловая кислота (аспирин). В исследовании «Здоровье женщин» сообщается об уменьшении количества инсультов на 17% у здоровых женщин, принимающих 100 мг аспирина каждые 2 дня, по сравнению с плацебо; однако разница была статистически незначимой [35]. В исследовании «Здоровье врачей» не наблюдалось профилактики инсульта у мужчин, получавших аспирин [36]. Недавний метаанализ с участием 95 000 участников не выявил связи между аспирином и первичной профилактикой инсульта ни у женщин, ни у мужчин, тогда как частота желудочно-кишечных кровотечений была значительно выше в группе аспирина [37]. Текущие данные не поддерживают общее использование аспирина для профилактики инсульта у здорового населения или у пациентов с сахарным диабетом [38]. С другой стороны, антитромботические средства, включая аспирин, клопидогрел и дипиридамол, однозначно показаны для вторичной профилактики инсульта у пациентов с ишемическим инсультом (снижение относительного риска на 20-25%).

### Изменение образа жизни Поваренная соль

Среднее потребление соли в большинстве западных стран близко к 10 г в день (и намного выше во многих странах Восточной Европы и Азии), тогда как международные рекомендации предполагают, что среднее потребление соли населением должно быть менее 5-6 г в день [39]. Потребление большего количества соли связано с более высоким риском ишемического и геморрагического инсульта [39]. Предполагается, что около 20% всех внутримозговых кровоизлияний возникает в результате добавления соли в пищу [40]. Более того, снижение потребления соли на половину чайной ложки было связано с уменьшением сердечно-сосудистых событий на 20% [41]. Предполагается, что риск возникает в результате повышения

артериального давления, приводящего к фиброзу артерий, почек и сердца [42]. Было показано, что снижение потребления соли с пищей на чайную ложку (равную 5-6 г соли) снижает систолическое и диастолическое артериальное давление на 7 и 4 мм рт. ст. значительно выше (систолическое на 23 мм рт. ст. и диастолическое на 9 мм рт. ст. соответственно) [43, 44]. Следует отметить, что многие люди потребляют полуфабрикаты, которые содержат много соли, и это затрудняет контроль за потреблением соли.

### Курение

Курение сигарет является независимым фактором риска инсульта и усиливает действие других факторов риска, таких как гипертония или заместительная гормональная терапия. Механизм обусловлен снижением эндогенного фибринолиза и повышенной активностью тромбоцитов. Недавние исследования также предполагают связь между пассивным курением и инсультом. Риск инсульта снизился на 50% через год после отказа от курения и был сопоставим с таковым у некурящих через 5 лет.

### Физическая активность

Регулярная физическая активность снижает риск инсульта на 25-30% за счет благоприятного воздействия на другие сосудистые факторы риска, такие как гипертония, гиперлипидемия и избыточный вес. Однако соотношение доза-эффект противоречиво. Таким образом, неясно, приводит ли максимальная физическая активность к максимальному сокращению инсульта.

### Избыточный вес

Было высказано предположение, что каждое увеличение индекса массы тела (ИМТ) увеличивает риск инсульта на 5%. Однако смертность от инсульта также увеличивается у пациентов с недостаточным весом. Сообщается, что маркеры абдоминального ожирения, такие как соотношение талии и бедер или окружность талии, лучше коррелируют с риском инсульта. Хотя ожирение является установленным фактором риска

возникновения инсульта, недавние исследования сообщают о снижении риска смертности у пациентов с инсультом с ожирением по сравнению с пациентами с нормальным весом («парадокс ожирения»). Однако на сегодняшний день отсутствуют рандомизированные исследования по изменению риска путем снижения веса.

#### **Алкоголь**

Связь между потреблением алкоголя и риском инсульта имеет J-образную форму: в то время как потребление алкоголя от слабого до умеренного ( $\leq 2$  порции в день для мужчин и  $\leq 1$  порции в день для женщин, соответственно) может снизить риск инсульта на 30%, более высокое потребление значительно увеличивает риск инсульта.

#### **Витамины**

Многие рандомизированные исследования подтверждают, что добавление витаминов А, С, Е или бета-каротина не снижает риск инсульта. Более того, наблюдается повышенный уровень смертности при регулярной замене бета-каротином и витаминами А и Е. Хотя гипергомоцистеинемия является известным фактором риска инсульта, а уровни гомоцистеина в сыворотке можно снизить путем лечения фолиевой кислотой и витамином В12 рандомизированные исследования не доказывают профилактику инсульта путем регулярного приема фолиевой кислоты [45]. В предыдущих исследованиях сообщалось, что витамин В3 (ниацин) снижает риск инсульта, тогда как статины не применялись регулярно. Добавки с ниацином повышали уровень холестерина ЛПВП у пациентов, получавших статины, но не снижали частоту инсультов [46].

#### **Калий**

Несколько обсервационных исследований и метаанализ показали, что более высокое потребление калия связано со снижением риска инсульта на 21% (относительный риск 0,79, 95% ДИ 0,60–0,90) [47]. Эффект, по-видимому, зависит от дозы: каждое увеличение потребления калия на 1 г в день при-

водило к снижению риска инсульта на 11% [48]. Вероятно, этот механизм частично опосредован снижением артериального давления [49].

#### **Кальций**

Рандомизированные исследования показали, что добавление кальция в дозе  $>500$  мг в день было связано со значительным риском инфаркта миокарда и тенденцией к учащению инсульта [50]. Метаанализ трех плацебо-контролируемых исследований, включающих  $>20\,000$  пациентов, показал аналогичные результаты для комбинированного приема кальция и витамина D [51].

#### **Жиры**

Текущие исследования указывают на отсутствие значительной связи между риском инсульта и количеством потребляемых жиров, их происхождением (животные или растительные) и типами жиров (насыщенные и полиненасыщенные) [52, 53]. Однако было показано, что потребление промышленных трансжиров или насыщенных жирных кислот увеличивает риск ишемической болезни сердца [55]. Хотя морские полиненасыщенные жирные кислоты омега-3 (из жирной рыбы, такой как лосось или сельдь), как сообщалось в нескольких рандомизированных исследованиях, значительно снижают риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, на сегодняшний день не было продемонстрировано значительного влияния на профилактику инсульта [56, 57]. С другой стороны, согласно данным наблюдательного исследования, потребление растительных полиненасыщенных жирных кислот омега-3 (из растительных масел, таких как грецкий орех, льняное семя или соевые бобы) снижает риск инсульта, хотя это необходимо подтвердить рандомизированными исследованиями [58].

#### **Белки и углеводы**

Количество потребляемого белка и тип белка (животный или растительный), по-видимому, не являются фактором риска развития инсульта [59]. Потребление продуктов и жидкостей с добавле-

нием сахара и высокими гликемическими индексами питания увеличивает риск избыточного веса, сахарного диабета и ишемической болезни сердца [60]. Сообщалось о повышенной смертности от инсульта среди японцев, потребляющих много углеводов [61].

#### **Еда и напитки**

Регулярное потребление рыбы было связано со снижением риска инсульта, как сообщается в нескольких обсервационных исследованиях [62], в то время как ежедневное потребление мяса увеличивает риск инсульта [63]. Повышенное потребление фруктов и овощей ( $>5$  порций в день) значительно снижает риск инсульта, тогда как потребление только овощей не предотвращает инсультов [1, 64]. Механизм точно не известен, хотя считается, что снижение артериального давления играет важную роль. Недавнее исследование показало, что высокие уровни ликопина в плазме (например, в томатах) были связаны со снижением риска инсульта на 50% [65]. Было показано, что умеренное употребление (3–4 чашки) кофе или чая снижает риск инсульта по сравнению с отсутствием потребления [66, 67]. Этот механизм может быть связан с их антиоксидантным действием и улучшенной функцией эндотелия. Употребление шоколада также было связано с более низкой частотой инсультов и сердечно-сосудистых заболеваний, возможно, опосредованными противовоспалительным и антитромботическим действием какао [68]. Наконец, известно, что средиземноморская диета снижает риск инсульта [69].

#### **Глобальное изменение образа жизни**

Было показано, что глобальное изменение образа жизни более полезно, чем лечение отдельных факторов риска. У пациентов, отвечающих всем 5 критериям образа жизни с низким уровнем риска (отказ от курения, регулярная физическая активность  $\geq 30$  минут в день, здоровое питание, умеренное потребление алкоголя,

ИМТ <25 кг / м<sup>2</sup>), риск инсульта был снижен на 80% по сравнению с пациентами, не удовлетворяющими ни одному из этих критериев [70].

### Выводы

Таким образом, риск инсульта можно существенно снизить с помощью медицинских мер, доказанных во многих рандомизированных исследованиях. Артериальная гипертензия на сегодняшний день является наиболее важным фактором риска инсульта, тогда как лечение дислипидемии статинами значительно снижает риск инсульта. Антикоагулянтная терапия при фибрилляции предсердий и эндартерэктомия сонной артерии при

симптоматическом стенозе сонной артерии высокой степени также очень эффективны в профилактике инсульта, тогда как общее применение аспирина, статинов или витаминов не может быть рекомендовано здоровым людям. Также немаловажным аспектом является экономическая составляющая медикаментозного лечения и профилактики, ведь доступность терапии повышает приверженность к ней. Данные наблюдений убедительно показывают, что такие изменения образа жизни, как здоровое питание, отказ от курения и чрезмерного употребления алкоголя, регулярная физическая активность и достижение нормальной массы

тела, полезны для профилактики инсульта. Тем не менее, следует учитывать, что большинство рекомендаций по образу жизни основаны на исследованиях случайного контроля и эпидемиологических исследованиях, которым может препятствовать предвзятость. Основная задача будет заключаться в просвещении и убеждении населения в преимуществах, которые можно ожидать от здорового образа жизни и питания, поскольку курение и некоторые пищевые привычки скорее могут считаться зависимостями. Таким образом, структурированные программы терапии могут быть оправданы во многих ситуациях. ■

### Список литературы:

1. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, et al: Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376:112-123.
2. Hankey GJ: Nutrition and the risk of stroke. *Lancet Neurol* 2012;11:66-81.
3. Sokol SI, Kapoor JR, Foody JM: Blood pressure reduction in the primary and secondary prevention of stroke. *Curr Vasc Pharmacol* 2006;4:155-160.
4. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, et al: Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-1898.
5. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS: Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-2544.
6. Rothwell PM: Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet* 2010;375:938-948.
7. Elliott WJ, Meyer PM: Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201-207.
8. Efficacy of the combination of amlodipine and candesartan in hypertensive patients with coronary artery disease: a sub-analysis of the HIJ-CREATE study Ryo Koyanagi I, Nobuhisa Hagiwara, Jun-ichi Yamaguchi, Eisa Kawada-Watanabe, Shoji Haruta, Atsushi Takagi, Hiroshi Ogawa, HIJ-CREATE Investig
9. Comparative Effectiveness of Angiotensin II Receptor Blockers in Patients With Hypertension in Japan – Systematic Review and Network Meta-Analysis – Tadashi Nakajima, MD, corresponding author Akinori Oh, BSc, Shun Saita, BSc, Takuo Yoshida, BSc, Mitsuru Ohishi, MD, PhD, and Nobuhiro Nishigaki, PhD
10. Wilson PW, Hoeg JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AM, Poehlmann H, O'Leary D, Wolf PA: Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *N Engl J Med* 1997;337:516-522.
11. Endres M: Statins and stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005;25:1093-1110.
12. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, et al: Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-2207.
13. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein Paul M Ridker 1, Eleanor Danielson, Francisco A H Fonseca, Jacques Genest, Antonio M Gotto Jr, John J P Kastelein, Wolfgang Koenig, Peter Libby, Alberto J Lorenzatti, Jean G MacFadyen, Børge G Nordestgaard, James Shepherd, James T Willerson, Robert J Glynn, JUPITER Study Group
14. Martin S, Schramm W, Schneider B, Neeser K, Weber C, Lodwig V, Heinemann L, Scherbaum WA, Kolb H: Epidemiology of complications and total treatment costs from diagnosis of Type 2 diabetes in Germany (ROSSO 4). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115:495-501.
15. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854-865.
16. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC Jr, Probstfield JL, Cushman WC, Ginsberg HN, Bigger JT, et al: Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011;364:818-828.

17. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-393.
18. Goessens BM, Visseren FL, Kappelle LJ, Algra A, van der Graaf Y: Asymptomatic carotid artery stenosis and the risk of new vascular events in patients with manifest arterial disease: the SMART study. *Stroke* 2007;38:1470-1475.
19. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. *JAMA* 1995;273:1421-1428.
20. Halliday A, Mansfield A, Marro J, Peto C, Peto R, Potter J, Thomas D: Prevention of disabling and fatal strokes by successful carotid endarterectomy in patients without recent neurological symptoms: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1491-1502.
21. Abbott AL: Medical (nonsurgical) intervention alone is now best for prevention of stroke associated with asymptomatic severe carotid stenosis: results of a systematic review and analysis. *Stroke* 2009;40:e573-e583.
22. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, Janis LS, Lutsep HL, Barnwell SL, Waters MF, et al: Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2011;365:993-1003.
23. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Kasner SE, Benesch CG, et al: Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:1305-1316.
24. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, et al: Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-2429.
25. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY: A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093-1100.
26. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492-501.
27. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A: Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med* 1999;159:677-685.
28. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al, for the ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 883-891.
29. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V: Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353:2034-2041.
30. Bradley TD, Floras JS: Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009;373:82-93.
31. Bassetti CL, Milanova M, Gugger M: Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. *Stroke* 2006;37:967-972.
32. Hermann DM, Bassetti CL: Sleep-related breathing and sleep-wake disturbances in ischemic stroke. *Neurology* 2009;73:1313-1322.
33. Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, de la Cruz-Moron I, Almeida-Gonzalez C, Catalan-Serra P, Montserrat JM: Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;156:115-122.
34. Barbe F, Duran-Cantolla J, Sanchez-de-la-Torre M, Martinez-Alonso M, Carmona C, Barcelo A, Chiner E, Masa JF, Gonzalez M, Marin JM, et al: Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:2161-2168.
35. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE: A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-1304.
36. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. *N Engl J Med* 1989;321:129-135.
37. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, et al: Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-1860.
38. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GF, Pellegrini F, Graziano G, Tognoni G, Nicolucci A: Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b4531.
39. Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, Cappuccio FP: Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2009;339:b4567.
40. Jamrozik K, Broadhurst RJ, Anderson CS, Stewart-Wynne EG: The role of lifestyle factors in the etiology of stroke. A population-based case-control study in Perth, Western Australia. *Stroke* 1994;25:51-59.
41. He FJ, MacGregor GA: Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2011;378:380-382.
42. Frohlich ED: The salt conundrum: a hypothesis. *Hypertension* 2007;50:161-166.
43. He FJ, MacGregor GA: Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. Implications for public health. *J Hum Hypertens* 2002;16:761-770.
44. Pimenta E, Gaddam KK, Oparil S, Aban I, Husain S, Dell'Italia LJ, Calhoun DA: Effects of dietary sodium reduction on blood pressure in subjects with resistant hypertension: results from a randomized trial. *Hypertension* 2009;54:475-481.
45. Clarke R, Halsey J, Lewington S, Lonn E, Armitage J, Manson JE, Bonna KH, Spence JD, Nygard O, Jamison R, et al:



- Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. *Arch Intern Med* 2010;170:1622-1631.
46. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W: Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-2267.
  47. D'Elia L, Barba G, Cappuccio FP, Strazzullo P: Potassium intake, stroke, and cardiovascular disease a meta-analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1210-1219.
  48. Larsson SC, Orsini N, Wolk A: Dietary potassium intake and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Stroke* 2011;42:2746-2750.
  49. Dickinson HO, Nicolson DJ, Campbell F, Beyer FR, Mason J: Potassium supplementation for the management of primary hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004641.
  50. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, Reid IR: Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3691.
  51. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR: Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d2040.
  52. He K, Merchant A, Rimm EB, Rosner BA, Stampfer MJ, Willett WC, Ascherio A: Dietary fat intake and risk of stroke in male US healthcare professionals: 14 year prospective cohort study. *BMJ* 2003;327:777-782.
  53. Howard BV, Van Horn L, Hsia J, Manson JE, Stefanick ML, Wassertheil-Smoller S, Kuller LH, LaCroix AZ, Langer RD, Lasser NL, et al: Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006;295:655-666.
  54. Mozaffarian D, Aro A, Willett WC: Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr* 2009;63(suppl 2):S5-S21.
  55. Mozaffarian D, Micha R, Wallace S: Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2010;7:e1000252.
  56. Marik PE, Varon J: Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. *Clin Cardiol* 2009;32:365-372.
  57. Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Hercberg S: Effects of B vitamins and omega 3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;341:c6273.
  58. de Goede J, Verschuren WM, Boer JM, Kromhout D, Geleijnse JM: Alpha-linolenic acid intake and 10-year incidence of coronary heart disease and stroke in 20,000 middle-aged men and women in the Netherlands. *PLoS One* 2011;6:e17967.
  59. Preis SR, Stampfer MJ, Spiegelman D, Willett WC, Rimm EB: Lack of association between dietary protein intake and risk of stroke among middle-aged men. *Am J Clin Nutr* 2010;91:39-45.
  60. Livesey G, Taylor R, Hulshof T, Howlett J: Glycemic response and health - a systematic review and meta-analysis: relations between dietary glycemic properties and health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2008;87:258S-268S.
  61. Oba S, Nagata C, Nakamura K, Fujii K, Kawachi T, Takatsuka N, Shimizu H: Dietary glycemic index, glycemic load, and intake of carbohydrate and rice in relation to risk of mortality from stroke and its subtypes in Japanese men and women. *Metabolism* 2010;59:1574-1582.
  62. Larsson SC, Orsini N: Fish consumption and the risk of stroke: a dose-response meta-analysis. *Stroke* 2011;42:3621-3623.
  63. Micha R, Wallace SK, Mozaffarian D: Red and processed meat consumption and risk of incident coronary heart disease, stroke, and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2010;121:2271-2283.
  64. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA: Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet* 2006;367:320-326.
  65. Karppi J, Laukkanen JA, Sivenius J, Ronkainen K, Kurl S: Serum lycopene decreases the risk of stroke in men: a population-based follow-up study. *Neurology* 2012;79:1540-1547.
  66. Larsson SC, Orsini N: Coffee consumption and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol* 2011;174:993-1001.
  67. Arab L, Liu W, Elashoff D: Green and black tea consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2009;40:1786-1792.
  68. Buitrago-Lopez A, Sanderson J, Johnson L, Warnakula S, Wood A, Di Angelantonio E, Franco OH: Chocolate consumption and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;343:d4488.
  69. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, Gomez-Gracia E, Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, et al: Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-1290.
  70. Chiuve SE, Rexrode KM, Spiegelman D, Logroscino G, Manson JE, Rimm EB: Primary prevention of stroke by healthy lifestyle. *Circulation* 2008;118:947-954.

# Эффективное снижение артериального давления: результаты региональной программы «ДОВЕРИЕ»



Н.В. Добрынина, С.С. Якушин  
ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова,  
Рязань, Россия.

**В клинической практике достаточно часто практический врач сталкивается с трудностями коррекции артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией. Больные в большинстве своем по разным причинам предпочитают лечиться дженериковыми лекарственными препаратами, иногда в ущерб эффективности лечения. Проведенное нами региональное исследование убедительно показало наличие дополнительных возможностей оригинального препарата Престанс («Сервье», Франция) в снижении артериального давления по сравнению с эквивалентными дозировками дженериковых фиксированных комбинаций.**

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-57-63>

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, эпидемиология, комбинированная терапия, оригинальный препарат, дженерики.

Конфликт интересов: не заявлен.

Добрынина Н.В.\* – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0023-2200-1592, ResearcherID: U-9725-2018, Якушин С.С. – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-1394-3791, ResearcherID: A-9290-2017.

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, GCP – Good Clinical Practice, АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, АПФ – ангиотензинпревращающий фермент, АСа – антагонисты кальция, ББ – бета-блокаторы, БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина, ВМА – Всемирная медицинская ассоциация, Д – диуретики, ДАД – диастолическое артериальное давление, ДИ – доверительный интервал, иАПФ – ингибиторы АПФ, САД – систолическое артериальное давление, ФК – функциональный класс, ЦФО – Центральный федеральный округ.

## Effective blood pressure reduction: results of the regional program “DOVERIE”

Dobrynina N.V., Yakushin S.S.

In clinical practice, quite often the practitioner faces difficulties in correcting arterial pressure in patients with arterial hypertension. Patients mostly for various reasons prefer to be treated with generic drugs, sometimes to the detriment of the effectiveness of treatment. The regional study conducted by us clearly showed the presence of additional possibilities of the original drug Prestans (Servier, France) in reducing blood pressure compared to equivalent dosages of generic fixed combinations.

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2018-12-57-63>

**Key words:** arterial hypertension, epidemiology, combination therapy, the original drug, generics.

Conflicts of interest: nothing to declare

Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov, Ryazan, Russia. Dobrynina N.V. ORCID: 0000-0023-2200-1592, ResearcherID: U-9725-2018, Yakushin S.S. ORCID: 0000-0002-1394-3791, ResearcherID: A-9290-2017.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) на данный момент остаются основной причиной смерти населения всего мира в целом и России, в частности [1]. При этом самым мощным фактором риска ССЗ является артериальная гипертензия (АГ): ее влияние на развитие таких заболеваний, как мозговой инсульт, инфаркт миокарда, внезапная смерть, сердечная недостаточность, терминальная стадия хронической болезни почек, и смертность от них безусловно доказаны в огромном количестве исследований [2-5]. При этом, согласно эпидемиологическим данным, распространенность АГ в России высока и составляет от 41,4 % до 61,1 % (в среднем – 40,8 %) [6, 7]. В Рязанской области, как типичном регионе Центрального Федерального округа (ЦФО), распространенность АГ несколько выше средней по России и составляет 45,9 % (по данным исследования МЕРИДИАН – РО), при этом, число лиц с АГ с возрастом увеличивается и составляет 65,1 % к 55-64 годам [6].

На фоне данной ситуации крайне актуальным остается вопрос контроля артериального давления (АД), что как раз и обуславливает в большей мере, чем все остальные факторы, снижение риска ССЗ и смерти от них [2, 8]. Данные, полученные в исследовании ЭССЕ-РФ, продемонстрировали невысокую степень достижения



целевых цифр АД у больных с АГ в России: контролировать уровень АД удастся лишь 23,2 % больных (14,4 % мужчин и 30,9 % женщин) [7, 8], при этом в Рязанской области данный показатель немного выше среднероссийского и составляет 26,1 % как у мужчин, так и у женщин [6, 9].

Согласно Европейским рекомендациям по лечению АГ от 2013 г. (равно как и в предшествующей версии), существует 5 основных классов антигипертензивных препаратов: диуретики (тиазиды, хлорталидон и индапамид) (Д), бета-блокаторы (ББ), антагонисты кальция (АСа), ингибиторы АПФ (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), которые рекомендованы для лечения пациентов с АГ в монотерапии и в различных комбинациях. Причем комбинированная терапия в настоящее время считается предпочтительной по сравнению с монотерапией вследствие ряда преимуществ: более быстрый ответ и более высокая вероятность достижения целевого АД даже у больных с высокими значениями АД, меньшая вероятность ухудшения приверженности терапии, наличие физиологической и фармакологической синергидности между препаратами разных классов, что может не только лежать в основе более выраженного снижения АД, но вызывать меньше побочных эффектов [2].

Эти рекомендации нашли отражение и в реальной клинической практике: более 70 % российских врачей назначают пациентам с АГ комбинированную антигипертензивную терапию, при этом большую часть составляют свободные комбинации и только 15 % – фиксированные комбинации [9-11]. В частности, в Рязанской области комбинированная терапия назначается пациентам с АГ в 41,1 % случаев, причем около трети из них (10,5 %) – фиксированные комбинации [6].

Что касается конкретных сочетаний антигипертензивных препаратов, то в настоящее время, согласно результатам исследования

ПИФАГОР III, российские врачи предпочитают следующие комбинации: иАПФ + Д, БРА + Д, ББ + Д – в 78 % случаев, остальные приходятся на комбинацию иАПФ/БРА + АСа, что сопоставимо и с данными Рязанского региона, где доктора используют сочетание иАПФ + Д в 57,8 % случаев, БРА + Д – в 20,3 %, комбинация иАРПФ + АСа (амлодипин) – в 10,9 % случаев [6, 10, 11].

Мы видим значительное количественное превосходство частоты назначения комбинаций иАПФ/БРА + диуретик над комбинациями иАПФ/БРА + АСа. Однако последний вариант является более эффективным в плане предотвращения развития ССЗ и смерти от них, что было продемонстрировано в прямом сравнительном исследовании ACCOMPLISH [2, 12]. Надо отметить, что данные результаты получены при использовании оригинальных препаратов, тогда как подавляющее большинство пациентов с артериальной гипертонией в России по своим финансовым возможностям принимают препараты-дженерики (удельный вес оригинальных антигипертензивных препаратов в общей структуре составляет не более 27 %), которые не всегда имеют собственные исследования терапевтической эквивалентности, а значит, подтвержденного эффекта в плане достижения целевых цифр АД и снижения смертности от ССЗ [10, 11].

Учитывая большой процент назначений дженериковых фиксированных комбинаций в целом, и комбинаций таких антигипертензивных препаратов, как иАПФ + АСа в реальной клинической практике, нами инициирована региональная программа “ДОВЕРИЕ”, цель которой – оценить общую эффективность, а также выявить возможный дополнительный антигипертензивный эффект оригинального препарата Престанс (“Сервье”, Франция) при переводе на него пациентов, уже получающих эквивалентные дозы дженериковых фиксированных комбинаций периндоприла и амлодипина.

## Материал и методы

Исследование проводилось как проспективное, многоцентровое, открытое, несравнительное. Оно было одобрено этическим комитетом, выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice – GMP) и соответствовало принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА).

Критерии включения:

1. Подписанное информированное согласие.
2. Возраст старше 18 лет.
3. Наличие диагностированной эссенциальной АГ.
4. Систолическое АД (САД) >140 мм рт. ст. и диастолическое АД (ДАД) >140 мм рт. ст. на приеме у врача, несмотря на прием дженериковых фиксированных комбинаций амлодипина и периндоприла в сочетании с другими группами антигипертензивных препаратов или без них.
5. Стабильное лечение АГ в течение как минимум последних 3 мес.

Критерии исключения:

1. Симптоматическая АГ.
2. Наличие инфаркта миокарда или инсульта давностью 3 мес. и менее.
3. Тяжелые заболевания печени.
4. Тяжелые заболевания почек.
5. Сахарный диабет 1 типа.
6. Декомпенсированный сахарный диабет 2 типа на момент включения в исследование.
7. Хроническая сердечная недостаточность III-IV ФК или ее декомпенсация на момент включения в исследование.
8. Стабильная стенокардия III-IV ФК или нестабильная стенокардия на момент включения в исследование.

Продолжительность исследования составила 3 мес. Всего проводилось 5 визитов пациента. На первом визите (визит скрининга и включения) оценивалось соответствие пациента критериям включения, от-



сутствии критериев исключения и подписывалось информированное согласие. После оценки терапии пациенту заменялись дженериковые фиксированные комбинации амлодипин + периндоприл на оригинальный препарат Престанс в эквивалентных дозировках. Принимаемая пациентом сопутствующая терапия не менялась. Далее проводились визит 2 (14 ± 3 дня от момента включения пациента в исследование), визит 3 (1 мес. ± 3 дня), визит 4 (2 мес. ± 3 дня) и визит 5 (3 мес. ± 3 дня). На каждом визите проводилось измерение АД по методу Короткова в соответствии с методологией, представленной в Европейских рекомендациях по лечению АГ [2], и оценка нежелательных явлений. Схема проведения исследования представлена в таблице 1.

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2011. Использовались стандартные параметры описательной статистики для непрерывных количественных признаков: максимальное и минимальное значение, среднее, стандартное отклонение, медиана. При необходимости рассчитывался 95 % доверительный интервал (ДИ). Для оценки качественных признаков применялись следующие показатели: частоты и доли (в процентах). Непрерывные количественные и демографические признаки были протестированы простым t-критерием для независимых выборок.

Описание выборки. В исследовании участвовали два города: Тула и Рязань, 20 врачей-терапевтов, каждый из которых включил в исследование от 8 до 12 пациентов.

Всего в исследование было включено 204 пациента с АГ различной степени. В процессе исследования 4 (2,0 %) больным потребовалась коррекция антигипертензивной терапии, в результате чего они были исключены из анализа, так как перестали удовлетворять методам исследования.

Таким образом, в общий анализ включены 200 пациентов, средний возраст которых состав-

Таблица 1. Схема региональной программы “ДОВЕРИЕ”

Данные	Визит 1 скрининг и включение	Визит 2 14 ± 3 дня	Визит 3 1 мес. ± 3 дня	Визит 4 2 мес. ± 3 дня	Визит 5 3 мес. ± 3 дня
Информированное согласие	X				
Критерии включения/исключения	X				
Демографические данные	X				
Артериальное давление	X	X	X	X	X
Нежелательные явления	X	X	X	X	X
Перевод с дженерикового на оригинальный препарат	X				

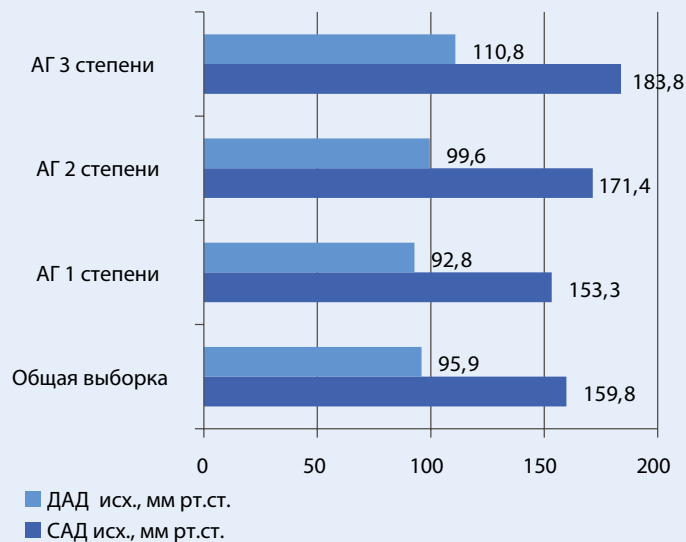


Рисунок 1. Исходные значения САД и ДАД у пациентов в общей выборке, а также с АГ 1, 2, 3 степеней

лял 62,5 ± 9,4 года, из них – 101 (50,5 %) – мужчины и 99 (49,5 %) – женщины.

### Результаты

На визите 1 включения и скрининга среди всех пациентов с АГ 1 степени был 141 (69,0%) больной, с АГ 2 степени – 49 (24,5 %) и 3 степени – 13 (6,5 %) пациентов.

Средние значения исходного систолического АД в общей выборке составили 159,8 ± 11,7/95,9 ± 10,4 мм рт. ст., у пациентов с АГ 1 степени – 153,3 ± 6,3/92,8 ± 7,1 мм рт. ст., у больных с АГ 2 степени – 171,4 ± 5,8/99,6 ± 11,1 мм рт. ст., с 3 степенью АГ – 183,8 ± 5,4/110,8 ± 11,9 мм рт. ст. (рис. 1). Отличия между исходными САД и ДАД во

всех трех группах оказались статистически значимыми (p < 0,05).

Из всех пациентов на визите 1 фиксированную комбинацию в составе 5 мг амлодипина + 4 мг периндоприла получали 82 (41,0 %) больных, комбинацию 5 мг амлодипина + 8 мг периндоприла – 56 (28,0 %) больных, комбинацию 10 мг амлодипина + 4 мг периндоприла – 11 (5,5 %) больных и комбинацию 10 мг амлодипина + 8 мг периндоприла – 51 (25,5 %) больной (табл. 2). Все пациенты, включенные в исследование, переведены с дженериковых комбинаций на эквивалентные дозы препарата Престанс, с учетом того, что 4 мг периндоприла эрбумина в дженериковых комбинациях эквивалент-

Таблица 2. Терапия АГ на визите включения и скрининга

Фиксированные комбинации	Количество пациентов, %
5 мг амлодипина + 4 мг периндоприла	41,0
5 мг амлодипина + 8 мг периндоприла	28,0
10 мг амлодипина + 4 мг периндоприла	5,5
10 мг амлодипина + 8 мг периндоприла	25,5

ны 5 мг периндоприла аргинина в препарате Престанс, а 8 мг периндоприла эрбумина в дженериковых комбинациях эквивалентны 10 мг периндоприла аргинина в препарате Престанс.

Дальнейшая динамика снижения АД представлена на рисунках 2 и 3.

Как видно из рисунков 2 и 3, снижение и САД, и ДАД происходило от визита к визиту как в

общей выборке, так и в отдельных группах пациентов. Уже на визите 2 через 2 недели от начала лечения оригинальным препаратом отмечается снижение САД в общей выборке на 15,5 и ДАД на 8,7 мм рт. ст., при этом, как и следовало ожидать, наибольшее снижение произошло в группе пациентов с исходно более высоким АД: с АГ 3 степени на 12,2 и 8,7 мм рт. ст. и АГ 2 степени – на

20,6 и 10,5 мм рт. ст., по сравнению АГ 1 степени на 14,1 и 7,3 мм рт. ст., соответственно. Правда снижение АД к визиту 2 во всех группах пациентов было статистически не значимым.

В среднем САД снизилось на 28,6 мм рт. ст., а ДАД на 15,1 мм рт. ст. к концу проведения исследования, при этом максимальное снижение вновь наблюдалось в группе пациентов с исходным высоким АД: при АГ 3 степени – на 36,8 и 23,0 мм рт. ст. и АГ 2 степени – на 37,8 и 18,6 мм рт. ст. по сравнению с АГ 1 степени – на 24,6 и 12,6 мм рт. ст., соответственно. Начиная с визита 3 (1 месяц приема оригинального препарата) и в последующие визиты, разница между САД и ДАД в общей популяции и в отдельных группах оказалась достоверной ( $p < 0,05$ ).

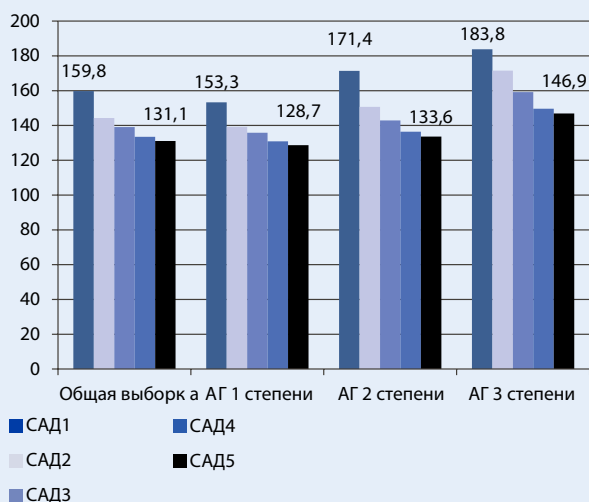
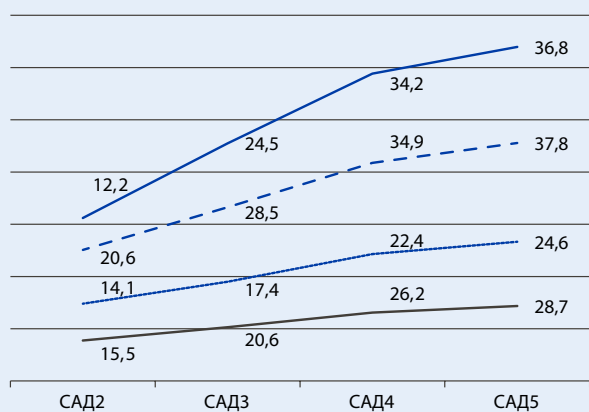


Рисунок 2. Динамика снижения САД у пациентов общей выборки и в группах с исходной АГ 1, 2, 3 степеней

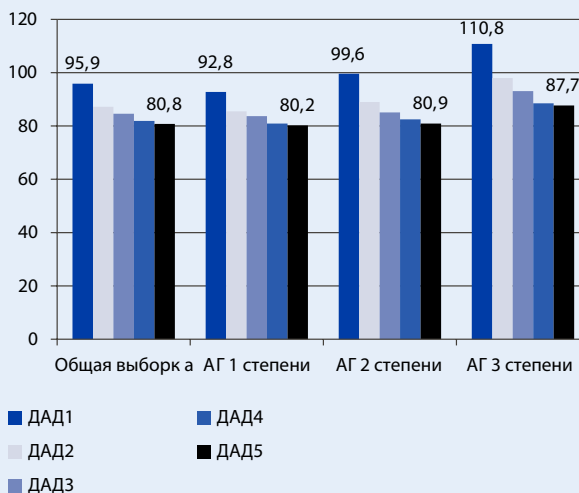
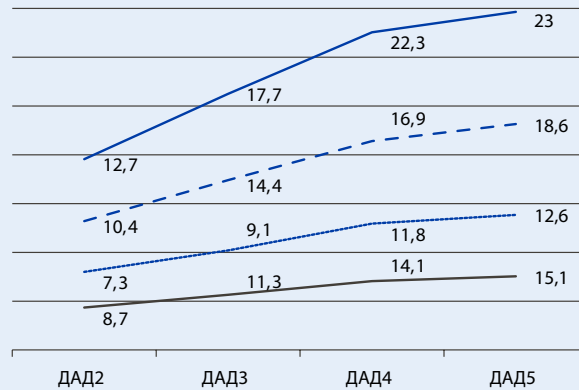


Рисунок 3. Динамика снижения ДАД у пациентов общей выборки и в группах с исходной АГ 1, 2, 3 степеней

При этом мы видим, что во всех группах пациентов вне зависимости от вариантов дозировки оригинального препарата отмечалось эффективное снижение АД, то есть снижение САД более чем на 20 мм рт. ст. и ДАД более чем на 10 мм рт. ст. [2].

Количество пациентов, достигших целевых цифр АД также увеличивалось от визита к визиту (рис. 4 и 5): 47,5 % больных уже ко 2 визиту достигли целевых цифр АД (140/90 у всех категорий больных и 140/85 у пациентов с сахарным диабетом [2]). С этого же и всех последующих визитов не отмечалось ни одного пациента с АГ 3 степени. А к моменту окончания исследования уже 86,5 % больных достигли целевых цифр АД и лишь 13 % пациентов оказались в категории АГ 1 степени и 0,5 % – АГ 2 степени.

При оценке побочных эффектов обращает на себя внимание хорошая переносимость исследуемого препарата: лишь у 2 (1 %) пациентов отмечено появление пастозности голеней, не потребовавшей отмены Престанса. У остальных больных побочные эффекты не зафиксированы.

### Заключение

1. Вышеприведенные результаты дают нам основание оценить препарат Престанс в различных дозировках как эквивалентными антигипертензивный препарат, позволяющий дополнительно снизить (по сравнению с эквивалентными по дозе дженериковыми фиксированными комбинациями амлодипина и периндоприла) САД в среднем на 28,7 мм рт. ст., а ДАД на 15,1 мм рт. ст.

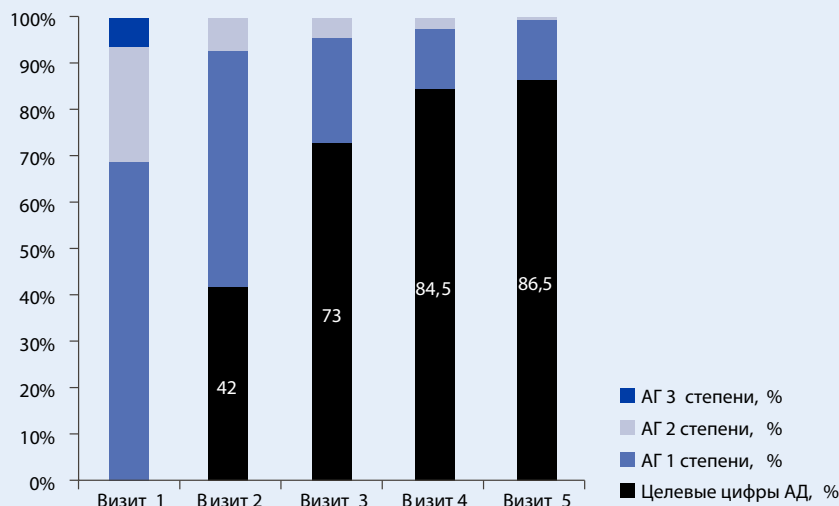


Рисунок 4. Динамика АД соответственно 1, 2, 3 степени АГ за время исследования

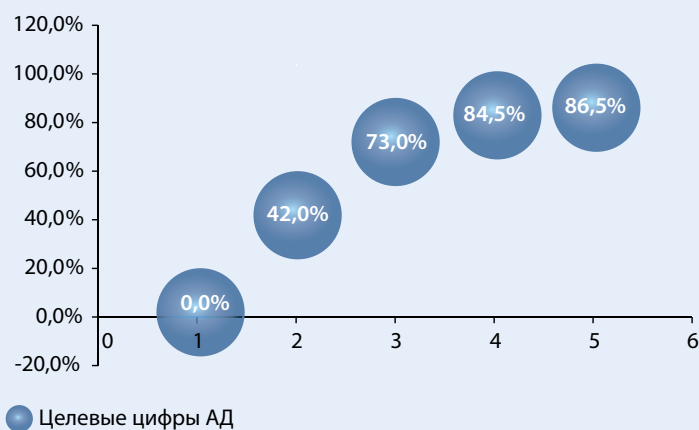


Рисунок 5. Динамика доли пациентов, достигших целевых цифр АД в зависимости от визита

2. Перевод в лечении АГ с дженериковых фиксированных комбинаций на оригинальный препарат Престанс в эквивалентных дозировках позволяет достичь целевых уровней АД у 86,5 % пациентов, что очень важно в ежедневной клинической практике,

поскольку позволяет уменьшить количество неэффективно леченных больных.

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье. ■

### Список литературы:

1. Research organizing committee of the ESSE-RF project. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. Preventive medicine. 2013;6:25-34. (In Russ.) Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013;6:25-34.
2. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Russ J Cardiol. 2014;19(1):7-94. (In Russ.) Рекомендации по лечению артериальной гипертензии 2013 ESH/ESC. Российский кардиологический журнал. 2014;19(1):7-94.
3. Loukianov MM, Boytsov SA, Yakushin SS, et al. Concomitant cardiovascular diseases and antihypertensive treatment in outpatient practice (by the RECVASA registry data) Rational pharmacotherapy in cardiology. 2016;12(1):4-15. (In Russ.) Лукьянов М.М., Бойцов С.А., Якушин С.С., и др. Сочетанные сердечно-сосудистые заболевания и антигипертензивное лечение у больных артериальной гипертензией в амбулаторно-поликлинической практике (по данным регистра РЕКВАЗА). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(1):4-15.
4. Pereverzeva KG, Vorobyev AN, Nikulina NN, et al. Peculiarities of examination of patients with ischemic heart disease



- in outpatient practice according to gross observation. I. P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2014;1:90-6. (In Russ.) Переверзева К.Г., Воробьев А.Н., Никулина Н.Н., и др. Особенности обследования пациентов с ишемической болезнью сердца в амбулаторной практике по данным регистрового наблюдения. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2014;1:90-6.
5. Yakushin SS, Filippov EV. The main directions of primary prevention of cardiovascular diseases. Science of young – Eruditio Juvenium. 2014;4:55-68. (In Russ.) Якушин С.С., Филиппов Е. В. Основные направления первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Наука молодых – Eruditio Juvenium. 2014;4:55-68.
  6. Filippov EV, Yakushin SS. Prevalence of arterial hypertension and peculiarities of management of patients with arterial hypertension and various risks of cardiovascular complications (according to the study of MERIDIAN-RO). Medical Council. 2013;9:65-9. (In Russ.) Филиппов Е.В., Якушин С.С. Распространенность артериальной гипертонии и особенности ведения больных с артериальной гипертонией и различным риском сердечно-сосудистых осложнений (по данным исследования МЕРИДИАН- РО). Медицинский Совет. 2013;9:65-9.
  7. Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. hypertension among persons 25-64 years of age: prevalence, awareness, treatment and control. According to the research ESSAY. Cardiovascular therapy and prevention. 2014;13(4):4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., и др. Артериальная гипертония среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4-14.
  8. Filippov EV. The original efficacy of perindopril in patients with arterial hypertension: results of the “PRIZNANIE” regional program. Heart: journal for practitioners. 2015;14(5):308-15. (In Russ.) Филиппов Е. В. Эффективность оригинального периндоприла у пациентов с артериальной гипертонией: результаты региональной программы “ПРИЗНАНИЕ”. Сердце: журнал для практикующих врачей. 2015;14(5):308-15.
  9. Martsevich SYu, Zagrebelnyu AV, Lukina YuV, et al. The Analysis of practice of application of combination therapy of antihypertensive drugs in two outpatient registers. Russian journal of cardiology. 2017;22(8):107-13. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Загребальный А.В., Лукина Ю.В., Лукьянов М.М., Воробьев А.Н., Правкина Е.А. Анализ практики применения комбинированной терапии антигипертензивными препаратами по данным двух амбулаторных регистров. Российский кардиологический журнал. 2017;22(8):107-13.
  10. Belousov YB, Leonova MV, Belousov DYU, et al. Results of pharmacoepidemiological study of patients with arterial hypertension in Russia (PYTHAGORAS II). Qualitative clinical practice. 2004;1:17-27. (In Russ.) Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования больных артериальной гипертонией в России (ПИФАГОР II). Качественная клиническая практика. 2004;1:17-27.
  11. Leonova MV, Belousov DY, Steinberg LL, analytical research group PYTHAGORAS. The first results of pharmacoepidemiological study of arterial hypertension PYTHAGORAS III. Quality clinical practice. 2010;1:54-60. (In Russ.) Леонова М. В., Белоусов Д. Ю., Штейнберг Л.Л., Галицкий А.А., Белоусов Ю.Б., аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Первые результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии ПИФАГОР III. Качественная клиническая практика. 2010;1:54-60.
  12. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. Circulation. 2006;113:1213-25.

Впервые опубликовано в журнале «Российский кардиологический журнал», 2018;23(12):57–63

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-412-417

## Некоторые особенности клинической картины ишемической болезни сердца и качества жизни пациентов при депрессивных расстройствах



Т.Г. Нонка<sup>1</sup>, Е.В. Лебедева<sup>1,2</sup>, А.Н. Репин<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия  
<sup>2</sup>НИИ психического здоровья Томского НИМЦ, Томск, Россия

**Цель исследования:** выявить особенности клинического течения ишемической болезни сердца (ИБС) и качества жизни при наличии у больных коморбидных депрессивных расстройств (ДР).

**Материал и методы:** проведено открытое клиническое контролируемое исследование методом параллельного сравнения. Обследовано 93 больных с ИБС (стенокардия напряжения II–III функционального класса), у 59 из которых имелись ДР (1–я группа), а у 34 – отсутствовали (2–я группа). Оценивали наличие и уровень депрессии, тревоги, социальной адаптации с помощью шкал тревоги и депрессии (HADS), депрессии Бека (BDI), тревоги Шихана (ShARS), социальной адаптации (Bosc), толерантность к физической нагрузке (тест 6-минутной ходьбы, велоэргометрия), вариабельность ритма сердца (BPC) при проведении холтеровского мониторинга.

**Результаты исследования:** у пациентов с ДР в сравнении с пациентами без ДР выявлены: повышенный уровень депрессии (по HADS –  $8,8 \pm 2,4$  балла против  $4,8 \pm 1,9$  балла,  $p = 0,000001$ ; по BDI –  $21,2 \pm 4,4$  балла против  $16,0 \pm 5,1$  балла,  $p = 0,0000003$ ) и тревоги (по HADS –  $9 \pm 3,2$  балла против  $5,5 \pm 2,8$  балла,  $p = 0,000002$ ; по Шихану –  $37,3 \pm 19,2$  балла против  $22,1 \pm 2,8$  балла,  $p = 0,0006$ ); более низкий уровень социального функционирования (по Bosc –  $33,4 \pm 6,4$  балла против  $36,5 \pm 6,6$  балла,  $p = 0,03$ ); большее количество ангинозных приступов (8 [6; 12] против 6 [4; 7],  $p = 0,0005$ ) и большая потребность в нитроглицерине в течение недели ( $3,6 \pm 4,8$  таблетки против  $1,6 \pm 2,3$  таблетки,  $p = 0,0005$ ); снижение толерантности к физической нагрузке (по велоэргометрии –  $52,8 \pm 26,8$  Вт против  $69 \pm 30,4$  Вт,  $p = 0,03$ ; по тесту 6-минутной ходьбы –  $375,7 \pm 128,9$  м против  $410 \pm 100,3$  м,  $p = 0,09$ ), снижение параметров BPC: рNN50 % ( $5,2 \pm 4,8$  против  $8,8 \pm 7,5$ ,  $p = 0,03$ ), SDANN ( $81,3 \pm 22,4$  мс против  $91 \pm 16,9$  мс,  $p = 0,04$ ), SDNNindx (46 [36; 56] мс против 55 [48; 66] мс,  $p = 0,005$ ), rMSSD (29 [23; 38] мс против 33 [29; 41] мс,  $p = 0,04$ ), SDNN ( $98,2 \pm 24,7$  мс против  $112 \pm 20$  мс,  $p = 0,01$ ).

**Заключение:** для больных ИБС в сочетании с ДР характерны повышенный уровень тревоги, более низкое качество жизни, ухудшение клинического течения коронарной болезни, что требует своевременной диагностики и коррекции расстройств психики.

**Ключевые слова:** депрессивные расстройства, вариабельность ритма сердца, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, качество жизни, стенокардия напряжения.

Для цитирования: Нонка Т.Г., Лебедева Е.В., Репин А.Н. Некоторые особенности клинической картины ишемической болезни сердца и качества жизни пациентов при депрессивных расстройствах. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(7):412–417. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-412-417.

### Clinical picture patterns of coronary heart disease and the life quality of patients with depressive disorders

T.G. Nonka<sup>1</sup>, E.V. Lebedeva<sup>1,2</sup>, A.N. Repin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Cardiology at the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

<sup>2</sup>Mental Health Research Institute Clinic at the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation





**Aim:** to identify the patterns of coronary heart disease (CHD) clinical course and life quality of patients with comorbid depressive disorders (DD).

**Patients and Methods:** an open-label clinical controlled study was conducted using a parallel comparison method. 93 patients with CHD (angina pectoris of the functional class II–III) were examined, 59 of them had DD (group 1), and 34 had no DD (group 2). The presence and level of depression, anxiety, and social adaptation were assessed using Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Beck Depression Inventory (BDI), Sheehan Anxiety Rating Scale (ShARS), social adaptation (Bosc), exercise tolerance (6-minute walk test, bicycle ergometry), and heart rate variability (HRV) during Holter monitoring.

**Results:** patients with DD versus patients without DD showed the following indications: increased levels of depression (HADS –  $8.8 \pm 2.4$  points vs.  $4.8 \pm 1.9$  points,  $p = 0.000001$ ; BDI –  $21.2 \pm 4.4$  points vs.  $16.0 \pm 5.1$  points,  $p = 0.0000003$ ) and anxiety (HADS –  $9 \pm 3.2$  points vs.  $5.5 \pm 2.8$  points,  $p = 0.000002$ ; ShARS –  $37.3 \pm 19.2$  points vs.  $22.1 \pm 2.8$  points,  $p = 0.0006$ ); a lower level of social functioning (Bosc –  $33.4 \pm 6.4$  points vs.  $36.5 \pm 6.6$  points,  $p = 0.03$ ); a greater number of anginal episodes (8 [6; 12] vs. 6 [4; 7],  $p = 0.0005$ ); and a greater need for nitroglycerin during the week ( $3.6 \pm 4.8$  tablets vs.  $1.6 \pm 2.3$  tablets,  $p = 0.0005$ ); reduced exercise tolerance (according to bicycle ergometry –  $52.8 \pm 26.8$  W vs.  $69 \pm 30.4$  W,  $p = 0.03$ ; 6-minute walk test –  $375.7 \pm 128.9$  m vs.  $410 \pm 100.3$  m,  $p = 0.09$ ), HRV parameters reduction: pNN50 % ( $5.2 \pm 4.8$  vs.  $8.8 \pm 7.5$ ,  $p = 0.03$ ), SDANN ( $81.3 \pm 22.4$  ms vs.  $91 \pm 16.9$  ms,  $p = 0.04$ ), SDNNindx ( $46$  [36; 56] ms vs.  $55$  [48; 66] ms,  $p = 0.005$ ), rMSSD ( $29$  [23; 38] ms vs.  $33$  [29; 41] ms,  $p = 0.04$ ), SDNN ( $98.2 \pm 24.7$  MS vs.  $112 \pm 20$  MS,  $p = 0.01$ ).

**Conclusion:** patients with CHD in combination with DD were characterized by an increased level of anxiety, a lower life quality, and a worsening of the coronary disease clinical course, which requires timely diagnosis and correction of mental disorders.

**Keywords:** depressive disorders, heart rate variability, coronary heart disease, myocardial infarction, life quality, angina of effort.

For citation: Nonka T.G., Lebedeva E.V., Repin A.N. Clinical picture patterns of coronary heart disease and the life quality of patients with depressive disorders. Russian Medical Inquiry. 2020;4(7):412–417. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-7-412-417.

## Введение

Депрессивные расстройства (ДР) все чаще встречаются как в общей популяции (страдают более 350 млн человек), так и среди больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно с ишемической болезнью сердца (ИБС). ВОЗ прогнозирует, что к 2030 г. ИБС и ДР станут ведущими причинами инвалидности и нетрудоспособности в цивилизованных странах мира. Распространенность ДР на популяционном уровне колеблется от 2,5 % до 10 % [1, 2]. Депрессия является фактором риска развития коронарной болезни, негативно влияет на течение сердечно-сосудистых заболеваний, а также выступает значимым предиктором неблагоприятного прогноза у данной категории больных [3]. ДР повышают частоту появления ИБС в 1,5 раза независимо от соматических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Исследование Whitehall II показало, что чем более выражены симптомы депрессии, тем выше риск развития ИБС [5]. Также существует и прямая зависимость между выраженностью депрессии и риском смерти у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [6–10]. ДР ухудшает клиническую картину ИБС в виде утяжеления класса стенокардии, снижения толерантности к физической нагрузке [9, 11]. Так как ДР своевременно не диагностируются и не лечатся, па-

циенты чаще обращаются за амбулаторно-поликлинической помощью и госпитализируются [11]. В связи с утяжелением стенокардии, а также множеством жалоб некоронарогенного характера у пациентов снижается качество жизни. Так, у больных ИБС в послеоперационном периоде на фоне ДР отмечается дополнительное снижение функции дополнительных возможностей [12].

Негативное влияние ДР на течение ИБС обусловлено поведенческими и физиологическими механизмами. На фоне депрессии наблюдается дисфункция в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, тиреоидной, иммунной системах организма, нарушение активности серотониновых, мелатониновых и дофаминовых рецепторов. Один из наиболее важных механизмов влияния ДР на прогноз коронарной болезни – активация симпатoadреналовой системы повышает риск развития жизнеугрожающих нарушений сердечного ритма [3, 5, 8, 13–15]. Депрессия существенно изменяет поведение пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и снижает качество жизни: больные плохо выполняют рекомендации по соблюдению диеты и режима лечения, отказу от курения, увеличению физической активности, ограничению алкоголя, неохотно придерживаются здорового образа жизни [16–19].

Очень часто ДР сопровождаются тревогой. Тревога ассоциируется с повышением риска ИБС примерно на 41 %, других сердечно-сосудистых заболеваний – на 52 % [20, 21], а также увеличивает риск фатальных сердечно-сосудистых событий [22] и снижает социальное функционирование больных [23].

Таким образом, не вызывает сомнений необходимость своевременной диагностики аффективных расстройств у больных ИБС. Также необходимо изучение одного из важнейших механизмов влияния ДР на ИБС – вегетативной дисфункции. Именно дисбаланс в симпатoadреналовой системе больного с коморбидной патологией может predispose к развитию желудочковых аритмий и существенно повлиять на прогноз заболевания.

Цель исследования: выявить особенности клинического течения ИБС, в частности вариабельности ритма сердца (ВРС), оценить качество жизни больных на фоне ДР в отдаленном периоде после инфаркта миокарда.

## Материал и методы

На базе отделения кардиологии проведено открытое клиническое контролируемое исследование методом параллельного сравнения. Обследовано 93 пациента со стенокардией напряжения II–III функционального класса, перенесших ин-

фаркт миокарда более 6 мес. назад. Больные дали письменное согласие на проведение тестирований, консультацию психиатра, обследование.

При поступлении проводилось тестирование с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), шкалы самооценки депрессии Бека (BDI), шкалы тревоги Шихана. Качество жизни оценивали по шкале социальной адаптации (Bosc). При отклонении результатов тестирования от нормальных значений и при выявлении тревоги, снижения настроения, нарушения сна пациентов консультировал психиатр на базе кардиологического отделения. Психиатр определял ДР, их тяжесть, необходимость коррекции. В исследование были включены больные с депрессией средней степени тяжести. Пациентов распределили по группам: в 1-ю группу вошли 59 больных ИБС с ДР, во 2-ю группу – 34 больных ИБС без ДР.

Особенности клинической картины ИБС оценивали по жалобам (частота приступов стенокардии в неделю, частота купирования ангинозных приступов нитроглицерином под язык в неделю), толерантности к физической нагрузке (проведение велоэргометрии, теста 6-минутной ходьбы). Кроме того, с помощью суточного мониторинга электрокардиограммы по Холтеру определяли показатели ВРС: процент последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 мс, – рNN50; стандартное отклонение интервала RR – SDNN; корень квадратный из средней суммы квадратов разниц между соседними нормальными RR-интервалами – r-MSSD; стандартное отклонение средних значений RR-интервалов за все 5-минутные фрагменты – SDANN; среднее значение стандартных отклонений по всем 5-минутным участкам – SDNNindex. ВРС определяли только на синусовом ритме.

В 1-й группе было 56 (95 %) мужчин и 3 (5 %) женщины, их средний возраст составил  $57,6 \pm 6,7$  года; во 2-й группе – соответственно 31 (91 %) мужчина и 3 (9 %) женщины,  $57,5 \pm 7,4$  года ( $p > 0,5$ ). По

клинико-anamnestическим данным группы статистически значимо не различались ( $p > 0,05$ ; табл. 1).

По распределению пациентов в соответствии с функциональным классом стенокардии группы пациентов с ДР и без ДР не различались: с классом II – 46 (78 %) и 27 (79 %) человек ( $p = 0,9$ ), с классом III – 13 (22 %) и 7 (21 %) соответственно ( $p = 0,9$ ). Пациенты получали стандартную терапию по поводу ИБС и артериальной гипертензии, в результате чего достигнуты целевые значения артериального давления и пульса.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica for Windows v. 10.0. Данные представлены в виде  $M \pm SD$ ,  $n$  (%), Me [25 %; 75 %]. Нормальность распределения фактических данных проверяли с использованием критерия Шапиро-Уилка, статистическую значимость различий – с помощью критерия Манна-Уитни и t-критерия. Для сравнения двух зависимых выборок по какому-либо признаку использовали t-критерий Стьюдента (при нормальном распределении выборки) и критерий Вилкоксона (при ненормальном распределении выборки). Анализ таблиц сопряженности и критерий  $\chi^2$  Пирсона применяли для проверки достоверности различий качественных переменных. Взаимосвязи между переменными выявляли с помощью коэффициентов корреляции: при соответствии нормальному закону распределения – R Пирсона, при несоответствии нормальному закону распределения или балльных оценках – R Спирмена; значению  $0,5 > R > 0$  соответствовала слабая взаимосвязь,  $0,75 > R \geq 0,5$  – средняя взаимосвязь,  $R \geq 0,75$  – сильная взаимосвязь. Статистически значимым считали результат при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Результаты тестирования психометрическими шкалами представлены в таблице 2.

При обработке тестов у больных с верифицированным диагнозом ДР наблюдался более высокий уровень депрессии. Кроме того, в группе пациентов с ДР отмечен повышенный

уровень тревоги как по HADS, так и по шкале Шихана, что еще в большей мере ухудшает течение ИБС. По данным Bosc, у пациентов с ДР обнаружен более низкий уровень социального функционирования (преимущественно в семейном и профессиональном аспектах), что расценивается как затрудненная социальная адаптация.

Группы больных были сопоставимы по функциональному классу стенокардии напряжения, однако у пациентов 1-й группы по сравнению с пациентами 2-й группы значительно чаще развивались ангинозные приступы в течение недели ( $8 [6; 12]$  против  $6 [4; 7]$ ,  $p = 0,0005$ ) и была повышена потребность в нитроглицерине ( $3,6 \pm 4,8$  таблетки против  $1,6 \pm 2,3$  таблетки в неделю,  $p = 0,0005$ ). Также у пациентов с ДР выявлено значимое снижение толерантности к физической нагрузке по данным велоэргометрии ( $52,8 \pm 26,8$  Вт против  $69 \pm 30,4$  Вт,  $p = 0,03$ ) и тенденция к снижению показателей теста 6-минутной ходьбы ( $375,7 \pm 128,9$  м против  $410 \pm 100,3$  м,  $p = 0,09$ ).

Мы провели корреляционный анализ исследованных нами параметров. Установлена достоверная сильная отрицательная связь между социальной адаптацией и уровнем общего холестерина ( $R = -0,96$ ), частотой ангинозных приступов в неделю ( $R = -0,9$ ), потребностью в нитроглицерине в неделю ( $R = -0,96$ ), между уровнем депрессии (HADS) и SDNNindx ( $R = -0,9$ ), rMSSD ( $R = -0,98$ ); уровнем тревоги (HADS) и SDANN ( $R = -0,88$ ), SDNN ( $R = -0,92$ ), SDNNindx ( $R = -0,88$ ). Таким образом, выявлена закономерность: чем ниже адаптационные возможности пациента, тем выше уровень холестерина, чаще возникают приступы стенокардии и наблюдается большая потребность в нитроглицерине. Чем выше уровень депрессии и тревоги, тем ниже параметры ВРС, а соответственно, ухудшается течение коронарной болезни.

Для пациентов с коронарной болезнью в сочетании с ДР характерным оказалось достоверное снижение всех параметров ВРС (табл. 3).

## Обсуждение

Результаты крупных исследований MONICA, INTERHEART, ENRICH, SADHART показали значимость депрессии в качестве предиктора сердечно-сосудистых катастроф [24–27]. Большинство крупных исследований включали больных с острым инфарктом миокарда. Мы оценили особенности клинической картины ИБС у стабильных больных в отдаленном периоде после инфаркта миокарда (давностью более 6 мес.) на фоне ДР. По анамнезу сердечно-сосудистых заболеваний и сопутствующей терапии группы были сопоставимы. Выявление ДР и степени их тяжести в значительной степени облегчается при использовании психометрических шкал и тестов. Во многих работах для скрининга депрессивных расстройств применяются стандартизированные опросники, наиболее популярные из них: PHQ-9, BDI, HADS [28]. Мы в своей работе использовали наиболее известные и распространенные шкалы BDI, HADS, Шихана, для оценки качества жизни – Bosc. Их применение позволяет минимизировать затраты времени врача на обследование, при этом интерпретация результатов обследования не требует специальных знаний. По результатам тестирования и, в дальнейшем, консультации психиатра верифицирован диагноз: ДР средней степени тяжести. Повышенный уровень тревоги, подтвержденный как по HADS, так и по шкале Шихана, у пациентов с ДР приводит к снижению социального функционирования, что подтверждено тестированием по Bosc. Таким образом, у больных ИБС в сочетании с ДР отмечается снижение качества жизни, в первую очередь в профессиональной и семейной сферах.

Исходно пациенты не отличались по функциональному классу стенокардии напряжения. Однако больные с ДР значительно чаще жаловались на боли в области сердца и чаще купировали их нитроглицерином. Возможно, паци-

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов

Показатель	1-я группа	2-я группа
Стаж артериальной гипертензии, мес.	84 [24; 156]	90 [36; 132]
Давность ИБС, мес.	54 [23; 96]	24 [12; 84]
Давность инфаркта миокарда, мес.	23,5 [8; 96]	24 [7; 72]
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,6 ± 4,3	28,5 ± 3,5
Фракция выброса, %	60,4 ± 10,6	61,2 ± 7,7
Среднесуточное систолическое АД	120,5 ± 8,4	121,1 ± 12,4
Среднесуточное диастолическое АД	75,5 ± 4,9	76,5 ± 8,4
Средняя частота сердечных сокращений в сутки, в 1 мин	67,8 ± 8,7	64,4 ± 4,9
Общий холестерин, ммоль/л	5,4 ± 1,3	5,5 ± 1,6

Примечание. АД – артериальное давление.

Таблица 2. Данные тестирования психометрическими шкалами

Шкала	1-я группа	2-я группа	p
HADS, баллов:			
депрессия	8,8 ± 2,4	4,8 ± 1,9	0,000001
тревога	9,0 ± 3,2	5,5 ± 2,8	0,000002
Шихана, баллов	37,3 ± 19,2	22,1 ± 2,8	0,0006
BDI, баллов	21,2 ± 4,4	16,0 ± 5,1	0,0000003
Bosc, баллов	33,4 ± 6,4	36,5 ± 6,6	0,03

Таблица 3. Показатели ВРС

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
pNN50, %	5,2 ± 4,8	8,8 ± 7,5	0,03
SDNN, мс	98,2 ± 24,7	112 ± 20	0,01
SDANN, мс	81,3 ± 22,4	91 ± 16,9	0,04
rMSSD, мс	29 [23; 38]	33 [29; 41]	0,04
SDNNindx, мс	46 [36; 56]	55 [48; 66]	0,005

Примечание. pNN50 – процент последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 мс; rMSSD – корень квадратный из средней суммы квадратов разниц между соседними нормальными RR-интервалами, SDANN – стандартное отклонение средних значений RR-интервалов за все 5-минутные фрагменты, SDNN – стандартное отклонение интервала RR, SDNNindex – среднее значение стандартных отклонений по всем 5-минутным участкам.

енты с ДР еще и преувеличивали тяжесть и серьезность симптомов основного заболевания. Конечно же, частые жалобы ухудшают и качество жизни больных, что приводит к изменению образа жизни, иногда и к потере социального статуса. По данным корреляционного анализа отмечена закономерность: чем ниже адаптационные возможности пациента, тем выше уровень холестерина (вероятно, пациент хуже выполняет рекомендации по диете), чаще возникают ангинозные

боли и, соответственно, используется нитроглицерин. В результате учащаются повторные обращения в поликлинику и стационар, что повышает затраты на лечение таких пациентов. Это говорит о необходимости адекватной социальной поддержки больных с коморбидной патологией (ИБС и ДР) для ускорения стабилизации состояния и повышения качества жизни. Ухудшение клинической картины ИБС на фоне ДР также подтверждено снижением толерантности к физической на-

грузке по данным велоэргометрии. Кроме того, пациенты проходили значительно меньшее расстояние при выполнении теста 6-минутной ходьбы. Таким образом, мы подтвердили результаты ранее проведенных исследований о негативном влиянии ДР на течение ИБС [3, 6, 7, 11, 17, 18].

Аффективные расстройства сопровождаются изменением нервных и гормональных реакций, приводящих к нарушению функционирования вегетативной нервной системы. Гиперсимпатикотония способствует возникновению нарушений ритма сердца, что в значительной степени ухудшает прогноз больных ИБС [3, 6, 8, 13–15]. Так, в исследовании ENRICHD у 311 пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда и страдающих ДР, отмечалось значительное снижение ВРС [24]. Очень важно изучение такого патофизиологического механизма, как вегетативная дисфункция у больных ИБС в сочетании с ДР,

в отдаленном периоде после инфаркта миокарда. Мы оценили наличие вегетативной дисфункции, используя временной метод анализа ВРС по данным холтеровского мониторинга. Нами было обнаружено, что у больных коронарной болезнью на фоне ДР значительно снижены все параметры ВРС (pNN50 %, SDNN, SDANN, rMSSD, SDNNindx), что является прогностически неблагоприятным фактором, определяющим риск внезапной коронарной смерти и прогрессирование ИБС (вследствие возникновения желудочковых аритмий). Кроме того, корреляционный анализ показал, что чем выше уровень депрессии и тревоги, тем ниже показатели ВРС.

### Заключение

У больных ИБС в сочетании с ДР отмечается значительное ухудшение клинического течения ИБС в виде частых приступов стенокардии, повышенной потребности в приеме нитроглицерина, снижения

толерантности к физической нагрузке (при проведении нагрузочных проб) и ВРС, что значительно ухудшает качество жизни данной категории больных. Сниженная ВРС говорит о вегетативной дисфункции и может ухудшить прогноз сердечно-сосудистой патологии ввиду высокого риска развития тяжелых нарушений ритма сердца.

Полученные данные определяют необходимость своевременного распознавания ДР с использованием современных психометрических шкал. Также целесообразно всем больным ИБС в сочетании с ДР проводить анализ ВРС по данным холтеровского мониторинга для оценки прогноза заболевания. Выявление ДР в отдаленном периоде после инфаркта миокарда требует раннего назначения антидепрессантов и пристального наблюдения таких пациентов совместно кардиологом и психиатром. ■

Список литературы находится в редакции

### Информация об авторах:

**Нонка Татьяна Геннадьевна** – к.м.н., научный сотрудник отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ кардиологии, Томский НИМЦ; 634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а; ORCID iD 0000-0002-7913-3732.

**Репин Алексей Николаевич** – д.м.н., профессор, руководитель отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ кардиологии, Томский НИМЦ; 634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а; ORCID iD 0000-0001-7123-0645.

**Лебедева Елена Владимировна** – к.м.н., научный сотрудник отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ кардиологии, Томский НИМЦ; 634012, Россия, г. Томск, ул. Киевская, д. 111а; старший научный сотрудник отделения аффективных состояний НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ; 634014, Россия, г. Томск, ул. Алеутская, д. 4; ORCID iD 0000-0001-6117-6454.

**Контактная информация:** Нонка Татьяна Геннадьевна, e-mail: ntg@sibmail.com. Прозрачность финансовой деятельности: исследование выполнено в рамках государственного задания (бюджетное финансирование в рамках комплексной темы НИР АААА-А15-115123110026-3-0 «Фундаментальные аспекты возникновения и развития социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний; выявление мишеней для диагностики, лечения и улучшения прогноза; механизмы защиты»). Конфликт интересов отсутствует.

### About the authors:

**Tatyana G. Nonka** – Cand. Of Sci. (Med.), Research Officer of the Department of General Clinical Cardiology and Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute of Cardiology at the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences: 111A, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7913-3732.

**Alexey N. Repin** – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General General Clinical Cardiology and Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute of Cardiology at the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences: 111A, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7123-0645.

**Elena V. Lebedeva** – Cand. Of Sci. (Med.), Research Officer at the Department of General General Clinical Cardiology and Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Research Institute of Cardiology at the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences: 111A, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation; Senior Researcher at the Department of Affective Disorders, Mental Health Research Institute Clinic at the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences: 4, Aleutskaya str., Tomsk, 634014, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6117-6454.

**Contact information:** Tatyana G. Nonka, e-mail: ntg@sibmail.com. Financial disclosure: the study was carried out within the framework of the state assignment (budgetary funding within the framework of the complex R&D project No. АААА-А15-115123110026-3-0 “Fundamental aspects of the emergence and development of socially significant cardiovascular diseases; identification of targets for diagnosis, treatment and improvement of prognosis; defense mechanisms”). There is no conflict of interests.



# Возможности нефиксированной комбинации периндоприл + моксонидин в достижении целевого АД при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме

С.В. Недогода<sup>1</sup>, Е.В. Чумачек<sup>1</sup>, А.А. Ледяева<sup>1</sup>, В.В. Цома<sup>1</sup>, Д.С. Власов<sup>1</sup>, О.И. Бычкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Россия;

<sup>2</sup>Военно-медицинская служба Управления ФСБ по Волгоградской области, Волгоград, Россия

**Цель исследования.** Оценка возможности нефиксированной комбинации периндоприл + моксонидин в достижении целевого АД <130/80 мм рт. ст. у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и метаболическим синдромом (МС), принимающих двухкомпонентную антигипертензивную терапию. **Материал и методы.** В открытое наблюдательное исследование длительностью 24 нед включены 72 пациента. В ходе исследования всем пациентам проведены суточное мониторирование АД и лабораторные тесты (липидный спектр, мочевая кислота, индекс НОМА, лептин, катехоламины сыворотки крови).

**Результаты.** После перевода пациентов на нефиксированную комбинацию периндоприл + моксонидин 0,4 или 0,6 мг снижение офисного систолического АД составило 24,8 и 20,9 % соответственно, диастолического АД – 19,4 и 17,4 % соответственно (p < 0,05). АД <130/80 мм рт. ст. достигнуто у 64, и 63,6 % пациентов соответственно. Наблюдалось снижение уровня лептина на 18,0 и 6,7 %, индекса НОМА на 7,7 и 4,8 %, мочевой кислоты крови на 15,2 и 14,9 %, норадреналина на 10,8 и 17,6 %, дофамина на 14,6 и 14,0 % соответственно (p < 0,05).

**Вывод.** Нефиксированная комбинация периндоприл + моксонидин обладает преимуществами перед другими двухкомпонентными комбинациями при АГ и МС в достижении целевого АД, подавлении инсулинорезистентности и гиперсимпатикотонии.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, катехоламины, гиперсимпатикотония, периндоприл, моксонидин.

Информация об авторах: Недогода С.В. – <https://orcid.org/0000-0001-5981-1754>, Чумачек Е.В. – <https://orcid.org/0000-0002-6740-8321>, Ледяева А.А. – <https://orcid.org/0000-0003-4771-6025>, Цома В.В. – <https://orcid.org/0000-0002-0662-1217>, Власов Д.С. – <https://orcid.org/0000-0001-6321-7205>, Бычкова О.И. – <https://orcid.org/0000-0002-7075-1235>

Как цитировать: Недогода С.В., Чумачек Е.В., Ледяева А.А., Цома В.В., Власов Д.С., Бычкова О.И. Возможности нефиксированной комбинации периндоприл + моксонидин в достижении целевого АД при артериальной гипертензии и метаболическом синдроме. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2021;14(2):208–214. <https://doi.org/10.17116/kardio202114021208>

## Non-fixed combination perindopril + moxonidine for blood pressure control in hypertensive patients with metabolic syndrome

©S.V. Nedogoda<sup>1</sup>, E.V. Chumachek<sup>1</sup>, A.A. Ledyeva<sup>1</sup>, V.V. Tsoma<sup>1</sup>, D.S. Vlasov<sup>1</sup>, O.I. Bychkova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

<sup>2</sup>Medical Department of the Federal Security Service of Russia in the Volgograd Region, Volgograd, Russia

**Objective.** To evaluate the non-fixed combination perindopril + moxonidine in blood pressure (BP) control (<130/80 mm Hg) in patients with hypertension, metabolic syndrome and previous combined antihypertensive therapy.

**Material and methods.** The open observational 24-week study included 72 patients. All patients underwent ambulatory BP monitoring and laboratory tests (lipid profile, uric acid, HOMA index, leptin, serum catecholamines).

**Results.** Non-fixed combination perindopril + moxonidine 0.4 or 0.6 mg ensured systolic BP reduction by 24.8 % and 20.9 %, diastolic BP decrease by 19.4 % and 17.4 %, respectively (p < 0.05). The target BP (<130 mm Hg) was achieved in 64.6% and 63.6 % of patients, respectively. We found leptin level reduction by 18.0 % and 6.7 %, uric acid by 15.2 % and 14.9 %, HOMA index by 7.7 % and 4.8 % (p < 0.05), norepinephrine by 10.8 % and 17.6 % (p < 0.05), dopamine by 14.6 % and 14.0 %, respectively (p < 0.05).

**Conclusion.** Non-fixed combination perindopril + moxonidine has advantages in BP control, suppression of insulin resistance and sympathetic hyperactivity.

**Keywords:** arterial hypertension, insulin resistance, catecholamines, sympathetic hyperactivity, perindopril, moxonidine.

To cite this article: Nedogoda SV, Chumachek EV, Ledyeva AA, Tsoma VV, Vlasov DS, Bychkova OI. Non-fixed combination perindopril + moxonidine for blood pressure control in hypertensive patients with metabolic syndrome. Russ. Jour. of Card. and Cardiovasc. Surg. = Kard. i serd.-sosud. khir. 2021;14(2):208–214. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/kardio202114021208>

В европейских (2018 г.) [1] и российских (2020 г.) [2] рекомендациях по ведению пациентов с артериальной гипертензией (АГ) документирована необходимость более жесткого контроля артериального давления (АД) и достижения его уровня у большинства пациентов моложе 65 лет <130/80 мм рт. ст., что оправдано с точки зрения улучшения прогноза и выживаемости пациентов. При выборе антигипертензивной терапии для достижения целевого АД следует учитывать весь комплекс факторов риска, имеющих у пациента, в том числе его метаболический статус. По данным многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ с участием 25 224 человек, распространенность ожирения в популяции в возрасте 25-64 лет составляет 29,7 % [3].

Согласно Национальному регистру артериальной гипертонии, целевой уровень АД у больных с АГ и ожирением достигнут лишь у 30 % больных, несмотря на применение в подавляющем большинстве случаев 2- и 3-компонентной антигипертензивной терапии (АГТ) (42,3 и 40 % больных соответственно). При этом комбинированная АГТ отвечает основным требованиям рациональности: до 82,5 % пациентов с АГ и ожирением изначально получают блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ)) или блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА), 49 % – диуретики, 15,9 % – антагонист кальция (АК) [4].

Особенностями АГ при ожирении являются активация РААС и симпатической нервной системы, наличие воспаления, обусловленного продукцией адипоцитами провоспалительных адипокинов, склонность к задержке натрия на фоне увеличения его потребления и реабсорбции из-за гиперсимпатикотонии и лептинорезистентности, раннее и выраженное поражение органов-мишеней (сердце, почки, сосуды). Следовательно, необходимы комбинации антигипертензивных препаратов, которые бы эффективно снижали АД, благоприятно влияли

на липидный и углеводный обмен, уменьшали гиперволемию, обладали антиатерогенным эффектом, оказывали кардио-, нефро- и ангиопротективное действие, а также подавляли гиперсимпатикотонию и РААС. Поскольку активация РААС и воспаление тесно связаны с количеством и размером адипоцитов, предпочтение необходимо отдавать антигипертензивным препаратам с высокой липофильностью, которые могут уменьшить продукцию атерогенных и воспалительных факторов непосредственно в жировой ткани.

С точки зрения отсутствия негативного действия на вес пациента и риск развития предиабета и сахарного диабета предпочтительными у пациентов с АГ, метаболическим синдромом (МС) и ожирением являются блокаторы РААС и АК. Однако использование АК в целевых дозах у этих пациентов может быть ограничено их положительным хронотропным действием, что приводит к усугублению синусовой тахикардии (и без того предсуществующей вследствие гиперсимпатикотонии), что является самостоятельным неблагоприятным фактором риска согласно российским рекомендациям (2020 г.) по ведению пациентов с АГ [2]. Так как для инсулинорезистентности характерна гиперволемиа, патогенетически обоснованным является назначение диуретиков почти у всех больных с АГ и ожирением. Но неблагоприятные метаболические эффекты тиазидных и тиазидоподобных диуретиков позволяют использовать лишь небольшие их дозы, что крайне ограничивает выраженность их антигипертензивного действия.

Несмотря на отсутствие в рекомендациях [2] в качестве основного препарата 1-й или 2-й линии агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина, его назначение пациентам с АГ и МС, ожирением может быть оправданным по ряду принципиальных позиций. По результатам исследования ALMAZ, моксонидин повышает чувствительность тканей к инсулину у пациентов с избыточной массой тела, мягкой АГ и инсулинорезистентностью, нарушением углеводного обмена [5], улучшает

показатели липидного и углеводного обмена, способствует снижению массы тела и уровня лептина в крови, улучшению функции эндотелия сосудов. Положительный эффект в отношении снижения веса пациентов был получен в исследованиях SAMUS, MARRIAGE [6, 7].

С клинической точки зрения представляется важным оценить гипотензивный эффект нефиксированной комбинации моксонидина с ИАПФ (периндоприлом) и возможность достижения целевого АД <130/80 мм рт. ст. у пациентов с АГ и ожирением, уже принимающих исходную АГТ из 2 препаратов, не приводящую к целевому диапазону АД.

### Материал и методы

В открытое несравнительное проспективное исследование были включены 72 пациента, соответствующих следующим критериям включения: возраст от 18 до 70 лет, АГ 1-2 ст., скорость пульсовой волны >10 м/с, предшествующая стабильная двухкомпонентная АГТ (ИАПФ/БРА + диуретик (гидрохлортиазид или индапамид) или ИАПФ/БРА + амлодипин) на протяжении не менее 6 мес до включения в исследование, МС согласно критериям Национальных рекомендаций ВНОК (2009 г.), индекс массы тела >30 кг/м<sup>2</sup>, подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии исключения: противопоказания для назначения ИАПФ, агонистов имидазолиновых рецепторов, прием периндоприла или моксонидина в течение 6 мес до начала исследования, терапия метформином, и/или статинами, и/или фибратами, начатая в течение 6 мес до момента включения в исследование, нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда на момент включения в исследование, сердечная недостаточность любого функционального класса, АД ≥180/110 мм рт. ст., синусовая брадикардия (ЧСС ≤50/мин), сахарный диабет 1-го, 2-го типов, беременность и лактация, нарушение функции почек со скоростью клубочковой фильтрации по СКД-ЕП1 ≤30 мл/мин, нарушения функции



печени с уровнем АСТ, АЛТ  $\geq 2$  раза выше нормы, злокачественные новообразования в течение последних 5 лет до момента включения в исследование, неспособность понять суть программы и дать обоснованное согласие на участие в ней.

Исследование выполнено в строгом соответствии с принципами Надлежащей клинической практики (GCP), Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г., а также одобрено Региональным этическим комитетом.

Исходная двойная АГТ фиксированными и нефиксированными комбинациями была представлена: ИАПФ + антагонист кальция (12,5 % пациентов); ИАПФ + диуретик (30,6 %); БРА + антагонист кальция (18,1 %); БРА + диуретик (20,8 %); ИАПФ +  $\beta$ -блокатор (5,5 %); БРА +  $\beta$ -блокатор (12,5 %).

Всем пациентам исходно и через 24 нед терапии проводилось физикальное обследование, ЭКГ, суточное мониторирование АД (СМАД), лабораторное обследование. СМАД проводили на аппарате SpaceLabs 90207 (США).

В дневные часы (7:00-23:00) измерения производили каждые 15 мин, в ночные часы (23:00-7:00) – каждые 30 мин. Использовали специальную манжету для измерения АД у пациентов с окружностью плеча  $>32$  см.

Определение лептина в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы «Mediagnost» Лептин высокочувствительный (0,05-5 нг/мл). Инсулин плазмы определен с помощью иммуноферментного анализа (Insulin ELISA («Merckodia AB», Швеция)). Индекс НОМА-IR рассчитывали по формуле:  $\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \cdot \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5$ . СРБ определен с помощью иммунотурбидиметрического анализа (hs-CRP ELI-SA («Biomerica», США).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета статистических программ VMDP. Непрерывные количественные исходные и демографические признаки были протестированы простым t-критерием

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Число пациентов, n	
Средний возраст пациентов, годы	59,5 $\pm$ 9,8
Мужчины/женщины, n	25/47
Рост, см	166,5 $\pm$ 9,1
Вес, кг	87,1 $\pm$ 13,1
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	31,5 $\pm$ 3,7
Окружность талии, см	104,1 $\pm$ 9,1
Окружность бедер, см	108,9 $\pm$ 6,9
% жировой ткани	39,2 $\pm$ 6,2
% висцеральной жировой ткани	13,6 $\pm$ 3,2

для независимых выборок. В случае распределения значений признака, отличного от нормального, был использован критерий Манна-Уитни. Для качественных признаков был применен либо точный критерий Фишера, либо критерий  $\chi^2$  в зависимости от количества наблюдений в каждой ячейке таблицы сопряженности. Данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее,  $m$  – стандартная ошибка. Для выявления достоверности изменений до и после лечения использовали парный t-критерий Стьюдента.

Терапия исследования представлена нефиксированной комбинацией периндоприла (Престариум А) (П) 10 мг 1 р/сут в утренние часы и моксонидина (Физиотенз) (М) 0,4-0,6 мг 1 р/сут в утренние часы. На визите 3 (4 нед) при недостижении целевого офисного АД ( $<130/80$  мм рт. ст., среднеарифметическое значение из 3 измерений), доза моксонидина (Физиотенз) была увеличена до 0,6 мг.

### Результаты

Клинико-демографические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1. Целевого АД  $<130/80$  мм рт. ст. при использовании стартовой дозы моксонидина 0,4 мг удалось достичь через 4 нед терапии у 45,8 % пациентов; 54,3 % больных переведены на терапию П 10 мг + М 0,6 мг.

К 24-й неделе на терапии М 0,4 мг + П 10 мг достигнуто снижение офисных САД, ДАД и ЧП на 24,8, 19,4 и 3,52 %, среднесуточных

САД/ДАД/ЧП – на 19,6, 14,1 и 2,9 %; среднедневных – на 19,6, 14,3 и 2,7 %; средненочных – на 20,0, 16,9 и 6,1 % соответственно ( $p < 0,05$ ). Индекс гипертензии (индекс времени %, ИВ) САД/ДАД в течение суток уменьшился на 82,6 и 69,6 %, в дневные часы – на 84,5 и 72,6 %, в ночное время – на 83,6 и 70,3 % соответственно ( $p < 0,05$ ) (табл. 2). В подгруппе терапии М 0,6 мг + П 10 мг к 24-й неделе отмечено снижение офисных САД, ДАД и ЧП на 20,9, 17,4 и 9,0 % ( $p < 0,05$ ), среднесуточных САД/ДАД/ЧП – на 17,2, 12,1 и 10,6 % ( $p < 0,05$ ); среднедневных – на 17,5, 12,9 и 11,2 % ( $p < 0,05$ ); средненочных – на 18,2, 13,5 и 12,1 % соответственно ( $p < 0,05$ ). ИВ САД/ДАД в течение суток уменьшился на 79,1 и 72,4 %, в дневные часы – на 82,7 и 76,7%, в ночное время – на 81,5 и 63,9 % соответственно ( $p < 0,05$ ). Динамика показателей variability САД и ДАД статистически достоверна: -21,9 % САД, -12,7 % ДАД ( $p < 0,05$ ) (см. табл. 2).

В подгруппе М 0,4 мг + П 10 мг ночное снижение САД возросло на 35,8 %, ДАД – на 97,1 % ( $p < 0,05$ ), в подгруппе М 0,6 мг + П 10 мг – на 45,2 и 53,7 % соответственно ( $p < 0,05$ ). В подгруппе М 0,4 мг + П 10 мг реже стал встречаться патологический профиль кривой САД и ДАД «нон-диппер» – на 12,2 и 47,5 % соответственно, а «дипперов» стало больше на 10,1 и 43,2 % соответственно. Терапия М 0,6 мг + П 10 мг снижает распространенность нон-диппинга САД и ДАД на 7,6 и 18,2 %, а нормальный ритм диппинга САД и ДАД возрастает на 4,9 и 24,4 % соответственно (см. табл. 2).

Таблица 2. Динамика показателей офисного АД и показателей СМАД к 24-й неделе терапии

Показатель подгруппа терапии	Исходно		Через 24 нед.	
	моксонидин 0,4 мг	моксонидин 0,6 мг	моксонидин 0,4 мг	моксонидин 0,6 мг
Офисное САД, мм рт.ст.	159,5 ± 9,9	156,8 ± 7,8	119,9 ± 6,6*	124,1 ± 6,8*
Офисное ДАД, мм рт.ст.	95,1 ± 6,7	92,67 ± 9,3	76,7 ± 5,3*	76,6 ± 4,5*
ЧСС, уд/мин	75,5 ± 8,5	74,7 ± 10,2	72,8 ± 4,4*	68,0 ± 6,4*
САД среднесуточное, мм рт.ст.	148,2 ± 9,0	146,5 ± 7,7	119,2 ± 4,1*	121,3 ± 5,3*
ДАД среднесуточное, мм рт.ст.	87,5 ± 8,3	85,3 ± 7,7	75,1 ± 4,1*	75,0 ± 5,2*
ЧСС среднесуточная, уд/мин	72,5 ± 8,0	76,1 ± 8,4	70,4 ± 6,7*	68,1 ± 6,4*
САД среднедневное, мм рт.ст.	151,7 ± 10,4	150,5 ± 8,1	110,2 ± 4,5*	124,2 ± 4,9*
ДАД среднедневное, мм рт.ст.	91,0 ± 10,0	88,8 ± 8,2	78,0 ± 4,8*	77,4 ± 5,8*
ЧСС среднесуточная, уд/мин	75,4 ± 8,4	79,4 ± 8,5	73,4 ± 8,1*	70,5 ± 6,6*
САД средненочное, мм рт.ст.	139,3 ± 10,3	137,4 ± 10,7	111,5 ± 6,9*	112,5 ± 6,7*
ДАД средненочное, мм рт.ст.	80,4 ± 8,6	77,2 ± 9,0	66,8 ± 4,5*	66,8 ± 5,6*
ЧСС средненочная, уд/мин	65,1 ± 7,7	69,1 ± 7,5	61,1 ± 4,6*	60,8 ± 6,9*
Индекс времени САД сутки, %	72,9 ± 14,0	70,1 ± 15,1	12,7 ± 6,8*	14,7 ± 9,3*
Индекс времени ДАД сутки, %	54,1 ± 28,9	53,7 ± 21,6	16,5 ± 9,9*	14,8 ± 9,8*
Индекс времени САД день, %	76,3 ± 15,8	75,5 ± 14,2	11,8 ± 7,4*	13,1 ± 8,7*
Индекс времени ДАД день, %	53,0 ± 35,1	53,6 ± 26,6	14,5 ± 10,4*	12,5 ± 9,7*
Индекс времени САД ночь, %	73,5 ± 21,2	64,7 ± 24,8	12,1 ± 12,5*	12,0 ± 8,2*
Индекс времени ДАД ночь, %	58,3 ± 26,5	51,7 ± 24,7	17,3 ± 13,1*	18,7 ± 15,2*
Вариабельность САДсут, мм рт.ст.	16,2 ± 3,5	18,6 ± 3,5	15,0 ± 2,6	14,5 ± 3,4*
Вариабельность ДАДсут, мм рт.ст.	11,0 ± 2,3	12,8 ± 2,2	11,6 ± 1,6	11,2 ± 2,4*
Ночное снижение САД, %	6,3 ± 4,8	6,8 ± 4,4	8,6 ± 5,4	9,9 ± 5,0
Ночное снижение ДАД, %	7,2 ± 4,9	9,0 ± 5,0	14,2 ± 5,6	13,8 ± 5,5

Примечание. \* – p < 0,05.

Таблица 3. Динамика уровня катехоламинов и альдостерон-ренинового соотношения плазмы к 24-й неделе терапии

Показатель	Исходно		Через 24 нед.	
	моксонидин 0,4 мг	моксонидин 0,6 мг	моксонидин 0,4 мг	моксонидин 0,6 мг
Альдостерон-рениновое соотношение, пг/мкМЕд	25,7 ± 30,3	54,0 ± 48,9*	2,2 ± 1,5	25,5 ± 36,0*
Адреналин, пг/мл	42,3 ± 11,3	50,2 ± 16,5	42,0 ± 4,5	44,2 ± 11,4
Норадреналин, пг/мл	422,7 ± 108,3	473,2 ± 187,4*	377,0 ± 102,1	390,0 ± 114,0*
Дофамин, пг/мл	26,8 ± 29,6	21,4 ± 19,0*	22,9 ± 18,6	18,4 ± 12,4*

Примечание. \* – p < 0,05.

Таблица 4. Динамика метаболических показателей к 24-й неделе терапии

Показатель	Исходно		Через 24 нед.	
	моксонидин 0,4 мг	моксонидин 0,6 мг	моксонидин 0,4 мг	моксонидин 0,6 мг
Лептин, нг/мл	14,6 ± 9,7	10,6 ± 6,2*	12,0 ± 6,7	9,8 ± 5,4*
Индекс НОМА	3,6 ± 2,0	3,7 ± 1,3	2,8 ± 1,1*	3,5 ± 1,5*
Общий холестерин, ммоль/л	5,6 ± 0,9	5,5 ± 1,0	4,5 ± 1,0*	4,7 ± 1,0*
Мочевая кислота крови, мкмоль/л	368,4 ± 71,8	356,8 ± 65,1	312,4 ± 47,7*	303,8 ± 54,7*

Примечание. \* – p < 0,05.

Целевой уровень АД <130/80 мм рт. ст. к 24-й неделе терапии в подгруппе терапии М 0,4 мг + П 10 мг зафиксирован у 64,7 % пациентов, в подгруппе терапии М 0,6 мг + П 10 мг – у 63,6 %.

Снижение уровней катехоламинов сыворотки крови (нор-

адреналин, дофамин) в подгруппах терапии М 0,4 мг + П 10 мг и М 0,6 мг + П 10 мг составило 10,8/14,6 и 17,6/14,0% соответственно (p < 0,05). Перевод пациентов на терапию П 10 мг + М 0,4 мг или 0,6 мг обеспечил снижение уровня отношения альдостерон/ренин сыворотки крови на

91,5 и 52,8 % соответственно (p < 0,05 при сравнении с исходными значениями), несмотря на присутствие в составе исходной АГТ блокатора РААС у 100 % пациентов (табл. 3).

В подгруппах М 0,4 мг + П 10 мг и М 0,6 мг + П 10 мг снижение уровня лептина составило на 18,0 и 6,7 %,





индекса НОМА – 7,7 и 4,8%, уровня общего холестерина – 19,5 и 15,6 %, мочевой кислоты сыворотки крови – 15,2 и 14,9 % соответственно ( $p < 0,05$  по сравнению с исходными значениями) (табл. 4).

### Обсуждение

Согласно современным рекомендациям по лечению АГ, стартовая АГТ должна включать блокатор РААС и АК или тиазидный/тиазидоподобный диуретик [2]. Вместе с тем эффективность фармакотерапии при сочетании АГ и ожирения определяется способностью корректировать такие патогенетические звенья формирования АГ, как инсулинорезистентность, гиперинсулинемия. Инсулинорезистентность может вносить свой вклад в течение АГ и в виде нарушений суточного ритма АД с недостаточным его снижением в ночные часы, т.е. приводить к развитию ночной АГ. Гиперсимпатикотонию при ожирении вызывают, с одной стороны, хроническая артериальная гипоксемия продолговатого мозга как результат синдрома ночного апноэ, и, с другой стороны, гиперлептинемия. Высокий уровень лептина стимулирует выработку проопиомеланокортина гипоталамусом (важный регулятор пищевого поведения и динамики жировой ткани) и в свою очередь усиливает центральную симпатикотонию, активируя норадренергическую систему голубого пятна головного мозга [8]. Гиперлептинемия также нередко сочетается с дислипидемией, гипергликемией, сопровождается эндотелиальной дисфункцией, оксидативным стрессом, провоспалительными и протромботическими нарушениями. В исследовании Cassaglia и соавт. [9] были зафиксированы усиление центральной симпатической активности и нарастание чувствительности барорецепторов при воздействии инсулина на ядра вентромедиального гипоталамуса.

Не вызывает сомнений выбор блокаторов РААС для лечения больных с АГ, МС, обладающих многократно доказанными в ходе

крупных исследований антигипертензивным, ангио-, нефро- и кардиопротективным свойствами [2]. Максимальная среди всех ИАПФ липофильность периндоприла в наибольшей степени обеспечивает подавление гиперактивации РААС, снижение продукции проатерогенных адипокинов и воспаления. Периндоприл положительно влияет на уровень адипонектина и лептина, превосходя при этом другие средства, подавляющие активность РААС, что является важным с позиции улучшения жирового обмена [10, 11]. Это и определило выбор данного ИАПФ для применения у пациентов с АГ и МС/ожирением.

Выбор в качестве второго компонента терапии исследования агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина обусловлен его ранее продемонстрированными антигипертензивной эффективностью в сочетании с препаратами первого ряда для лечения АГ [12, 13], хорошей переносимостью и возможностью дополнительного снижения АД у больных с резистентной АГ [13, 14].

Недостаточное ночное снижение АД («нон-диппинг»), характерное для АГ на фоне ожирения, является мощным фактором поражения органов-мишеней, в том числе миокарда и почек. При этом его сочетание с высоким утренним подъемом является клиническим маркером гиперактивации симпатической нервной системы и РААС [15, 16]. Моксонидин же способствует формированию физиологического типа суточного профиля АД – так называемого типа диппер (с нормальной степенью ночного снижения (СНС) АД), уменьшая долю пациентов с профилем АД типа «нон-диппер» (с недостаточной СНС АД) и приводя к практически полному исчезновению у пациентов профиля АД типа «найтпикер» (с устойчиво повышенным АД в ночное время) [17]. Устойчивый антигипертензивный эффект связан с фармакокинетическими особенностями моксонидина, а именно с неодинаковым

распределением в тканях головного мозга, с максимальной концентрацией в области роstralных вентролатеральных ядер (область RVLM) продолговатого мозга, что приводит к устойчивому уменьшению симпатической активности [18]. В пользу снижения моксонидином симпатической гиперактивации свидетельствует уменьшение частоты пульса и вариабельности среднесуточных САД и ДАД. Вариабельность АД отражает комплекс расстройств регуляции давления. Механизмы повышения вариабельности АД включают внешние (психоэмоциональные, физические нагрузки) и внутренние (активация симпатoadrenalовой системы, нарушения барорефлекторного контроля, уменьшение эндотелий-зависимой вазодилатации в ответ на различные прессорные стимулы) факторы, что крайне характерно для пациентов с АГ и ожирением/МС. О возможности моксонидина подавлять гиперактивацию симпатической нервной системы при АГ и ожирении свидетельствует также снижение уровня катехоламинов сыворотки крови [8].

В число особых свойств моксонидина, относящих его к препаратам выбора при АГ и ожирении/МС, входит положительное влияние на метаболический профиль, включая липидный [19-21] и углеводный [22] обмена. Избирательное воздействие моксонидина на имидазолиновые рецепторы в клетках островков Лангерганса поджелудочной железы сопровождается повышением чувствительности тканей к инсулину, оптимизацией процессов утилизации глюкозы [22]. Снижение инсулинорезистентности на фоне лечения моксонидином обусловлено уменьшением симпатической активности, что ведет к снижению гидролиза жиров, содержания жирных кислот, сокращению доли инсулинорезистентных волокон (тип ПВ) в скелетных мышцах [23]. Снижением инсулинорезистентности при применении моксонидина объясняется выявленная в иссле-

довании положительная динамика уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. Ранее была выявлена достоверная корреляция концентрации мочевой кислоты крови со степенью ожирения, гиперинсулинемии, триглицеридемии и гликемии – параметрами, отражающими состояние инсулинорезистентности [24, 25].

### Выводы

1. Перевод пациентов с АГ и МС/ожирением с двухкомпонентных антигипертензивных комбинаций на нефиксированную комбинацию периндоприл + моксонидин приводит к достижению целевого АД (<130/80 мм рт. ст.) у 64,7 и 63,6 % пациентов, принимавших моксонидин 0,4 и 0,6 мг.

2. Нефиксированная комбинация периндоприл + моксонидин у пациентов с АГ и МС/ожирением уменьшает гиперактивацию симпатической нервной системы, инсулино- и лептинорезистентность.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. ■

### Список литературы:

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018;10:1-98. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
2. Шляхто Е.В., Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации. 2020. Shlyahoto E.V., Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V., et al. Guidelines for the management of arterial hypertension. 2020. (In Russ.). [https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic\\_rek\\_AG\\_2020.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf)
3. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;6:4-11. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ECVD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4-11. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>
4. Ощепкова Е.В., Лазарева Н.В., Чазова И.Е. Особенности клиники и лечения больных артериальной гипертензией с ожирением (по данным Национального регистра артериальной гипертензии). *Терапевтический архив*. 2018;9:8-14. Oshchepkova E.V., Lazareva N.V., Chazova I.E. Features of the clinics and treatment of patients with obesity and hypertension (according to the National register of arterial hypertension). *Terapevticheskiy arkhiv*. 2018;9:8-14. (In Russ.). <https://doi.org/10.26442/terarkh20189098-14>
5. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Новые возможности в лечении больных с метаболическим синдромом (результаты исследования ALMAZ). *Системные гипертензии*. 2006;2:14-17. Chazova I.E., Mychka V.B. Novye vozmozhnosti v lechenii bol'nykh s metabolicheskim sindromom (rezul'taty issledovaniya ALMAZ). *Sistemnye gipertenzii*. 2006;2:14-17. (In Russ.).
6. Chazova I.E., Schlaich M.P. Improved hypertension control with the imidazoline agonist moxonidine in a multinational metabolic syndrome population: principal results of the MERSY study. *Int J Hypertens*. 2013;54:1689. <https://doi.org/10.1155/2013/541689>
7. Rayner B. Selective imidazoline agonist moxonidine plus the ACE inhibitor ramipril in hypertensive patients with impaired insulin sensitivity: partners in a successful MARRIAGE? *Curr Med Res Opin*. 2004;20(3):359-367. <https://doi.org/10.1185/0330079904125002991>
8. Carnagarin R., Gregory C., Azzam O. The Role of Sympatho-inhibition in combination treatment of obesity-related hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19:99. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0795-1>
9. Dampney R. Arcuate nucleus – a gateway for insulin's action on sympathetic activity. *J Physiol*. 2011;589(9):2109-2110. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.208579>
10. Ionescu D.D. PREFER Investigators. Antihypertensive efficacy of perindopril 5–10 mg/day in primary health care: an open-label, prospective, observational study. *Clin Drug Investig*. 2009;29(12):767-776. <https://doi.org/10.2165/11319700-000000000-00000>
11. Koz C., Baysan O., Yokusoglu M., et al. The effects of perindopril on aortic elasticity and inflammatory markers in hypertensive patients. *Med Sci Monit*. 2009;15(7):PI41-45.
12. Prichard B.N., Jäger B.A., Luszick J.H., et al. Placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine and enalapril in mild to moderate essential hypertension. *Blood Press*. 2002;11(3):166-172. <https://doi.org/10.1080/080370502760050403>
13. Frei M., Küster L., Gardosch von Krosigk P.P., et al. Moxonidine and hydrochlorothiazide in combination: a synergistic antihypertensive effect. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1994;24(suppl 1):25-28. <https://doi.org/10.1097/00005344-199424001-00005>
14. Waters J., Ashford J., Jäger B.A., et al. Use of moxonidine as initial therapy and in combination in the treatment of essential hypertension: results of the TOPIC study. *J Clin Basic Cardiol*. 1999;2:219-224.
15. White WB. Ambulatory blood pressure monitoring: dippers compared with non-dippers. *Blood Press Monit*. 2000;5(suppl 1):17-23.
16. Wyss JM, Carlson SH. The Role of the Nervous System in Hypertension *Current Hypertension Reports*. 2001;3:255-262. <https://doi.org/10.1007/s11906-001-0048-0>
17. Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р., Терещенко С.Н. Возможности моксонидина в лечении артериальной гипертензии и ее осложнений. *Эффективная фармакотерапия*. 2013;11(1):12-18. Gaponova N.I., Abdrakhmanov V.R.,



- Tereshchenko S.N. Vozmozhnosti moksonidina v lechenii arterial'noy gipertonii i oslozhneniy. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2013;11(1):12-18. (In Russ).
18. Sanjuliani A.F., Francischetti E.A., Genelhu de Abreu V. et al. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma renin activity, plasma aldosterone, leptin, and metabolic profile in obese hypertensive patients. *J Clin Basic Cardiol*. 2004;7:19. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.120067>
  19. Jacob S., Klimm H.J., Rett K., Helsing K., Haring H.U., Godicke J. Effects of moxonidine vs. metoprolol on blood pressure and metabolic control in hypertensive subjects with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004;112:315-322. <https://doi.org/10.1055/s-2004-820915>
  20. Lumb P.J., McMahon Z., Chik G., Wierzbicki A.S. Effect of moxonidine on lipid subfractions in patients with hypertension. *Int J Clin Pract*. 2004;58:465-468. <https://doi.org/10.1111/j.1368-5031.2004.00158.x>
  21. Velliquette R.A., Kossover R., Previs S.F., Ernsberger P. Lipid-lowering actions of imidazoline antihypertensive agents in metabolic syndrome X. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 2006;372:300-312. <https://doi.org/10.1007/s00210-005-0024-3>
  22. Edwards L.P., Brown-Bryan T.A., McLean L. Pharmacological properties of the central antihypertensive agent moxonidine. *Cardiovascular Therapeutics*. 2011;10:1-10. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2011.00268.x>
  23. Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Возможности агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина в лечении больных артериальной гипертонией с метаболическими нарушениями: окончательные результаты исследования MERSY. *Системные гипертензии*. 2013;2:34-40. Zhernakova Ju.V., Chazova I.E. The ability of imidazoline receptors agonist moxonidine in the treatment of patients with arterial hypertension and metabolic disorders: final results of the MERSY study. *Systemic hypertension*. 2013;2:34-40. (In Russ.). <https://doi.org/10.1155/2013/541689>
  24. Yoo T.W., Sung K.C., Shin H.S., et al. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circ J*. 2005;69:928-933. <https://doi.org/10.1253/circj.69.928>
  25. Goya W., Shaper G., Whincup P. Serum urate and the risk of major coronary heart disease events. *Heart*. 1997;78:147-153. <https://doi.org/10.1136/hrt.78.2.147>

# ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ)

## **Физиотенз®** Моксонидин

### УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет контроля качества и  
безопасности товаров и услуг»  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от «17» ноября 2020г.  
№N033920, №N033933

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

**Торговое наименование**  
Физиотенз®

**Международное непатентованное название**  
Моксонидин

### **Лекарственная форма, дозировка**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0.2 мг и 0.4 мг  
Фармакотерапевтическая группа  
Сердечно-сосудистая система. Антигипертензивные препараты. Антиадренергические препараты центрального действия. Агонисты имидазолиновых рецепторов. Моксонидин.  
Код АТХ C02AC05

### **Показания к применению**

Препарат показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет. Физиотенз® показан для лечения артериальной гипертензии  
Перечень сведений, необходимых до начала применения

### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ
- синдром слабости синусового узла
- брадикардия (частота сердечных сокращений в покое менее 50 в минуту)
- атриовентрикулярная блокада II или III степени
- сердечная недостаточность
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность и период лактации
- тяжелые нарушения функции почек (СКФ <30 мл / мин, концентрация креатинина в сыворотке крови > 160 мкмоль / л для женщин и > 200 мкмоль / л для мужчин).
- лицам с наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом фермента Lapp (ЛАПП)-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы

### **Необходимые меры предосторожности при применении**

Сообщалось о случаях изменяющейся степени AV блокады у пациентов, получающих терапию Физиотензом. Следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с возможной предрасположенностью к развитию AV блокады. Необходимо соблюдать особую осторожность при применении Физиотенза у пациентов с тяжелой ишемической болезнью сердца или нестабильной стенокардией.

Рекомендуется соблюдать меры предосторожности при назначении Физиотенз® больным с почечной недостаточностью. Начальная доза моксонидина должна составлять 0.2 мг в сутки и, при условии клинических показаний и хорошей переносимости, может быть увеличена максимум до 0.4 мг в сутки у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (СКФ > 30 мл/мин, но < 60 мл/мин). Если Физиотенз® принимают в комбинации с препаратом из группы бета-адреноблокаторов, то при необходимости отмены обоих препаратов сначала отменяют бета-адреноблокатор и лишь через несколько дней - Физиотенз®. Пациенты с врожденной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или нарушением всасывания глюкозы-галактозы не должны принимать Физиотенз®.

### **Взаимодействия с другими лекарственными препаратами**

При совместном применении Физиотенза с другими гипотензивными средствами происходит взаимное усиление действия. Так как трициклические антидепрессанты могут снизить эффективность антигипертензивных средств центрального действия, не рекомендуется одновременный прием Физиотенз® с препаратами данной группы. Физиотенз® может усиливать седативное действие трициклических антидепрессантов (следует избегать их совместного назначения), транквилизаторов, алкоголя, седативных и снотворных средств. Физиотенз® умеренно улучшает сниженную когнитивную способность у пациентов, принимающих лоразепам, Физиотенз® усиливает седативный эффект бензодиазепинов при

совместном приеме.

Физиотенз® выводится посредством тубулярной экскреции. Не исключается взаимодействие с препаратами, имеющими такой же путь выведения.

### **Специальные предупреждения**

#### **Применение в педиатрии**

Применение Физиотенза у детей и подростков младше 18 лет не рекомендуется в связи с отсутствием данных о безопасности и эффективности.

#### **Во время беременности или лактации**

Данные о применении Физиотенза у беременных женщин отсутствуют. Потенциальный риск неизвестен. Моксонидин секретируется в грудное молоко и, в связи с этим, его не следует применять во время лактации. Если терапия с применением Физиотенза считается абсолютно необходимой, лактацию следует прекратить.

#### **Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами**

Исследования влияния на способность управлять транспортным средством или механизмами не проводились. Сообщалось о сонливости и головокружении. Это следует учитывать при выполнении таких задач.

### **Рекомендации по применению**

#### **Режим дозирования**

Таблетки следует принимать с достаточным количеством жидкости, до, во время или после еды.

Обычная начальная доза Физиотенза составляет 0.2 мг в сутки; максимальная суточная доза, которую следует разделить на 2 приема, составляет 0.6 мг.

Лечение следует начинать с приема дозировки 0,2 мг утром. Дозировка может быть увеличена после трех недель лечения до 0.4 мг, в виде однократного приема или разделенного на несколько приемов (утром и вечером).

Максимальная однократная доза составляет 0.4 мг. Суточную дозу подбирают индивидуально.

У пациентов с умеренной почечной недостаточностью начальная доза Физиотенза составляет 0.2 мг в сутки. При необходимости и хорошей переносимости у пациентов с

умеренной почечной недостаточностью доза Физиотенза может быть увеличена до 0.4 мг в сутки

#### Метод и путь введения

Для приема внутрь

#### Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Имеются сообщения о нескольких случаях передозировки без летального исхода при применении дозы 19.6 мг.

#### Симптомы:

Головная боль, седативный эффект, сонливость, гипотензия, головокружение, астения, брадикардия, сухость во рту, рвота, усталость и боль в желудке. В случаях серьезной передозировки рекомендован тщательный мониторинг при наличии расстройств сознания и угнетения дыхания. Потенциально возможны также кратковременное повышение АД, тахикардия, гипергликемия.

#### Лечение:

специфических антидотов не существует. При гипотензии могут потребоваться меры по поддержанию циркуляции, включая инфузию растворов и введение допамина. Для устранения брадикардии можно применять атропин. Антагонисты альфа-адренорецепторов могут уменьшать или устранять парадоксальный гипертензивный эффект передозировки Физиотенза.

#### Указание на наличие риска симптомов отмены

Не наблюдается синдрома отмены при прекращении приема Физиотенз®. Однако не следует резко прерывать лечение; рекомендуется постепенно, в течение двух недель, снижать дозу.

#### Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Наиболее частые побочные эффекты, о которых сообщалось при приеме Физиотенз®, включают сухость во рту, головокружение, астению и сонливость. Эти симптомы часто уменьшаются после первых нескольких недель лечения.

#### Очень часто

- сухость во рту

#### Часто

- головокружение, вертиго, головная боль\*, сонливость, бессонница, астения
- диарея, тошнота, рвота, диспепсия
- сыпь, зуд
- боль в спине

#### Нечасто

- брадикардия, гипотензия\*
- ангионевротический отек, периферические отеки
- боль в области шеи
- звон в ушах
- нервозность, обморок\*

\* частота была сопоставима с плацебо

**При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов**

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан  
<http://www.ndda.kz>

#### Дополнительные сведения

##### Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит **активное вещество** – моксонидин 0.2 мг, или 0.4 мг, **вспомогательные вещества**: лактозы моногидрат, повидон К-25, кросповидон, магния стеарат. **Состав оболочки**: гипромеллоза 6 мПа·с, этилцеллюлоза водная дисперсия 30% (твердое вещество), макрогол 6000, тальк, железа оксид красный (Е 172), титана диоксид (Е171).

##### Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки круглой формы, с выпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета, с гравировкой «0.2» на одной стороне (для дозировки 0.2 мг).

Таблетки круглой формы, с выпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой бледно-красного цвета, с гравировкой «0.4» на одной стороне (дозировка 0.4 мг).

##### Форма выпуска и упаковка

По 14 или 28 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 1 контурной упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

##### Срок хранения

2 года (для дозировки 0.2 мг)

3 года (для дозировки 0.4 мг)

Не применять по истечении срока годности!

#### Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C (для 0.2 мг).  
Хранить при температуре не выше 30°C (для 0.4 мг).  
Хранить в недоступном для детей месте!

#### Условия отпуска из аптек

По рецепту

#### Сведения о производителе

Майлан Лабораториз САС  
Route de Belleville,  
01400 Châtillon-sur-Chalaronne,  
Франция  
Тел.: +33 4 74 45 54 42.

#### Держатель регистрационного удостоверения

Абботт Лабораториз ГмбХ,  
Фройндалле 9А, 30173 Ганновер,  
Германия

тел. +49 (0) 511 6750 3366,  
факс +49 (0) 511 6750 3566,  
email: [pv.qppv@abbott.com](mailto:pv.qppv@abbott.com).

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

ТОО «Абботт Казахстан», Казахстан,  
г. Алматы, ул. Ходжанова, 92,  
офис 90  
тел. +7 727 244 75 44,  
факс +7 727 244 76 44,  
электронный адрес  
[pv.kazakhstan@abbott.com](mailto:pv.kazakhstan@abbott.com).



**Abbott**

## Взаимосвязь между сердечной недостаточностью, депрессией и нарушениями мышления



### Когнитивные нарушения и сердечная недостаточность

Ишемическая болезнь сердца – основа развития сердечной недостаточности и инфаркта миокарда – удерживает за собой первенство среди причин заболеваемости и смертности во всем мире. Вместе с тем когнитивные нарушения и депрессивные расстройства являются частыми коморбидными состояниями у пациентов с сердечной недостаточностью. В новой экспериментальной работе, представленной учеными Центра кардиоваскулярных исследований и биомедицинских наук Университета Гуэльфа (Centre for Cardiovascular Investigations and Biomedical Sciences, University of Guelph), Канада, а также Университета Торонто (University of Toronto), Канада, была проанализирована роль циркадного механизма в развитии нейрокогнитивных нарушений при моделированной сердечной недостаточности. Статья, в которой изложены основные результаты наблюдения, опубликована в журнале «Scientific Reports» 21 марта 2019 г.

### Циркадные ритмы – основа коморбидных расстройств

Обосновывая выбор цели исследования, ученые акцентировали внимание на значимости циркадного механизма в физиологии сердечно-сосудистой системы. Указанный механизм является основой суточных колебаний сердечного ритма, артериального давления,

а также характера организации кардиоваскулярного генома, протеома, сократительной ритмики и метаболизма сердечно-сосудистой системы в целом. Кроме того, ранее было установлено, что циркадный механизм служит пусковым фактором процессов ремоделирования при ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности. Однако невыясненным оставался вопрос о характере влияния циркадных ритмов на нейробиологическую адаптацию на фоне сердечной недостаточности.

В ходе экспериментального исследования ученые сравнили две группы лабораторных животных: мышей дикой линии и грызунов с моделированной мутацией, определяющей изменения нормального функционирования циркадных ритмов. По результатам наблюдения установлено, что наличие мутации оказывало влияние на структуру нейронов в областях мозга, в наибольшей степени контролирующей эмоциональные реакции и познавательные процессы. Также констатированы различия в ритмике регуляции функций сосудов головного мозга у животных основной группы.

Как улучшить качество жизни пациентов?

На одном из этапов эксперимента после индуцирования сердечной недостаточности у животных, что позволяло имитировать патологию, сопоставимую с изменениями, наблюдаемыми в организме человека, ученые использовали микрочипы, дающие возможность идентифицировать ключевые нейрональные локусы, изменяющиеся в условиях стрессового метаболизма. В результате выявлено, что циркадный механизм играет ключевую роль в нервной регуляции патологических изменений, наблюдаемых при развитии сердечной недостаточности. Учитывая, что фармакотерапия сердечной недостаточности имеет симптоматическое значение, понимание тонких нюансов функционирования нейрональных циркадных ритмов могло бы привести к разработке фундаментальной стратегии улучшения качества жизни пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями.

Таким образом, результаты проведенного исследования еще более расширяют доказательную базу известных и ранее сведений о поддержании физиологии биоритмов для здоровья в целом. Избегание сменной работы для людей с сопутствующими заболеваниями сердца или нарушениями сна, снижение освещенности ночью и профилактика нарушений физиологического режима сна – бодрствования (позднее засыпание и позднее пробуждение в выходные дни) – все эти простые правила гигиены сна могли бы эффективно снизить риск развития нейробиологических нарушений.

Duong A.T.H., Reitz C.J., Louth E.L. et al. (2019) The clock mechanism influences neurobiology and adaptations to heart failure in Clock $\Delta$ 19/ $\Delta$ 19 mice with implications for circadian medicine. Sci. Rep., Mar. 21. DOI: 10.1038/s41598-019-41469-7.  
University of Guelph (2019) Why heart failure patients suffer depression, impaired thinking. ScienceDaily, Apr. 5.

Наталья Савельева-Кулик

Редакция «Украинского медицинского журнала»

# Отбросьте лишнюю тревогу



## МАГНЕ В6® 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 магний 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 магний: 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 ТАНСИФА®

Препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему. Ангиотензина II антагонисты и блокаторы кальциевых каналов.

**ТАНСИФА®**, 16 мг / 5 мг  
**ТАНСИФА®**, 16 мг / 10 мг

Кандесартан 16 мг / Амлодипин 5 мг – 28 таблеток  
Кандесартан 16 мг / Амлодипин 10 мг – 28 таблеток

## НАДЕЖНАЯ КОМБИНАЦИЯ ДЛЯ ЛУЧШЕГО КОНТРОЛЯ ДАВЛЕНИЯ

ТАНСИФА® показан в качестве заместительной терапии у взрослых пациентов с эссенциальной гипертензией, которые не могут надлежащим образом контролировать свое кровяное давление с помощью одного кандесартана или амлодипина.

## СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат ТАНСИФА® следует принимать один раз в сутки вне зависимости от приема пищи. Максимальная суточная доза амлодипина составляет 10 мг, а максимальная суточная доза кандесартан цилексетил составляет 32 мг.

## ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

*Очень часто:*

- отек

*Часто:*

- инфекция дыхательных путей
- головокружение, головная боль
- сонливость, головокружение, головная боль (особенно в начале лечения)
- визуальные нарушения (в том числе диплопия)
- учащенное сердцебиение
- покраснение кожи с ощущением тепла
- диспноэ
- боль в животе, тошнота, диспепсия, изменения в движениях кишечника (включая диарею и запоры)
- отек лодыжки, мышечные спазмы
- усталость, астения

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- повышенная чувствительность к кандесартану цилексетилу, амлодипину или другим производным дигидропиридина или к любым вспомогательным веществам, перечисленным в разделе 6.1
- тяжелые нарушения функции печени и/или холестаза
- применение в комбинации с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин / 1.73 м<sup>2</sup>)
- тяжелая артериальная гипотензия
- шоковое состояние (включая кардиогенный шок)
- обструкция пути оттока левого желудочка (например, стеноз аорты высокой степени тяжести)
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда
- беременность и период грудного вскармливания
- дети и подростки в возрасте до 18 лет

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Антигипертензивное действие ТАНСИФА® может быть усилено одновременным использованием других гипотензивных препаратов.

Лекарственные препараты с гипотензивным потенциалом.

Исходя из их фармакологических свойств, ожидается, что следующие лекарственные препараты, такие как баклофен, амифостин, нейролептики или антидепрессанты усиливают гипотензивное действие всех гипотензивных препаратов, включая ТАНСИФА®. Это может также вызвать ортостатическую гипотензию. Алкоголь также усиливает гипотензивное

действие.

Кортикостероиды (системное применение)  
Уменьшение антигипертензивного эффекта.

## ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

### Грудное вскармливание

Так как нет данных об использовании амлодипина и кандесартана при кормлении грудью, ТАНСИФА® не рекомендуется к применению в период кормления грудью и предпочтительнее альтернативные методы лечения с более известным профилем безопасности, особенно при грудном вскармливании новорожденных или недоношенных детей.

### Фертильность

#### Кандесартан / Амлодипин

Нет исследований фертильности с кандесартаном / амлодипином.

#### Амлодипин

Обратимые биохимические изменения в головке сперматозоидов были зарегистрированы у некоторых пациентов, получавших блокаторы кальциевых каналов. Клинических данных в отношении потенциального влияния амлодипина на фертильность недостаточно. В одном исследовании на крысах было обнаружено неблагоприятное влияние на фертильность самцов.

*Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами*

#### Кандесартан / Амлодипин

Влияние на способность управлять автомобилем или работать с техникой не изучалось. Однако, следует учитывать, что при применении препарата ТАНСИФА® может наблюдаться головокружение и повышенная утомляемость.

Амлодипин может оказывать незначительное или умеренное влияние на способность управлять автомобилем и пользоваться машиной. Если пациенты, принимающие амлодипин, страдают от головокружения, головной боли, усталости или тошноты, способность реагировать может быть нарушена. Осторожность рекомендуется особенно в начале лечения.

## УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту



№ РК-ЛС-5№024672, № РК-ЛС-5№024671 от 07.08.2020 до 07.08.2025

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, ww.nobel.kz  
Лицензия № ИПОР 64604515P от 09.09.2003 г. ISO 9001: 2015 от 10.05.18 г.

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ  
ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ!  
САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ**