

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал

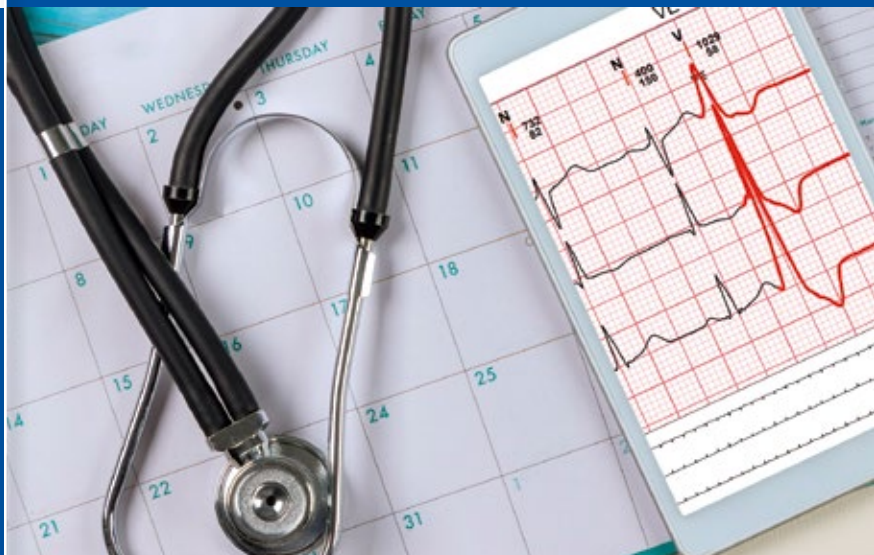
Современный алгоритм
лечения остеоартрита

Кардиомиопатия Такоцубо:
клинический случай

Ведение пациентов
с внезапным повышением
артериального давления:
современный взгляд
на проблему

Синдром обструктивного
апноэ сна у пациентов
с ревматической болезнью
сердца

Дифференциальный диагноз
стенокардии в практике
регионального сосудистого
центра: клиническое
наблюдение



№1 (177), 2023

Кардиология
Ревматология



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ФИЗИОТЕНЗ®

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля МЗ РК»
от 26 августа 2022 г.
№N055662, №N055663

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

Физиотенз, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,2 мг и 0,4 мг

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ.

2.1 Общее описание.

Моксонидин.

2.2 Качественный и количественный состав

Одна таблетка содержит активное вещество - моксонидин 0,2 мг, или 0,4 мг. Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат 95,8 мг и 95,6 мг

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки круглой формы, с выпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой светлорозового 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).

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ.

4.1 Показания к применению.

Препарат показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

- для лечения артериальной гипертензии.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования.

Таблетки следует принимать с достаточным количеством жидкости. Так как прием пищи не влияет на фармакокинетические свойства Физиотенза, таблетки можно принимать 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) до получения положительного клинического ответа.

Максимальная однократная доза составляет 0,4 мг. Суточную дозу подбирают индивидуально, в зависимости от клинического ответа.

Особые группы пациентов.

Дети.

Применение Физиотенза у детей и подростков младше 18 лет не рекомендуется в связи с отсутствием данных о безопасности и эффективности.

Пациенты с почечной недостаточностью.

У пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью начальная доза моксонидина составляет 0,2 мг в сутки. При необходимости и хорошей переносимости у пациентов с умеренной почечной недостаточностью доза моксонидина может быть увеличена до 0,4 мг в сутки, у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью – до 0,3 мг в сутки. У пациентов, находящихся на гемодиализе, начальная доза составляет 0,2 мг в сутки. При необходимости и хорошей переносимости доза может быть увеличена до 0,4 мг в сутки.

Способ применения. Для приема внутрь.

4.3 Противопоказания.

Физиотенз противопоказан у пациентов с:
- гиперчувствительностью к активному веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1

- синдромом слабости синусового узла
- брадикардией (частота сердечных сокращений в покое менее 50 в минуту)
- атриовентрикулярной блокадой II или III степени

- сердечной недостаточностью
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность и период лактации
- тяжелыми нарушениями функции почек (сКФ <30 мл / мин, концентрация креатинина в сыворотке крови > 160 мкмоль)
- наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом фермента lapp (лапп)-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении.

С осторожностью назначают Физиотенз у пациентов с возможной предрасположенностью к развитию атриовентрикулярной блокады и больным с атриовентрикулярной блокадой I-й степени во избежание брадикардии.

Больные с тяжелой ишемической болезнью или нестабильной стенокардией нуждаются в тщательном наблюдении, так как опыт применения физиотенза у данной группы П\ пациентов ограничен.

Необходимо соблюдать особую осторожность при применении моксонидина у пациентов с тяжелой ишемической болезнью сердца или нестабильной стенокардией, так как опыт применения препарата у данной категории пациентов ограничен.

Рекомендуется соблюдать меры предосторожности при назначении физиотенза больным с почечной недостаточностью, так как моксонидин выводится почками. Эти пациенты нуждаются в тщательном подборе дозы, особенно в начале терапии. 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) и максимум до 0,3 мг в сутки у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (сКФ < 30 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. Не наблюдается синдрома отмены при прекращении приема физиотенза, однако не следует резко прерывать лечение; рекомендуется постепенно, в течение двух недель, снижать дозу. Пациенты с врожденной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лаппа или нарушением всасывания глюкозы-галактозы не должны принимать физиотенз.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.

При совместном применении физиотенза с другими гипотензивными средствами происходит взаимное усиление действия.

Так как трициклические антидепрессанты могут снижать эффективность антигипертензивных средств центрального действия, не рекомендуется одновременный прием физиотенза 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.

Так как Физиотенз выводится посредством тубулярной экскреции, не исключается взаимодействие с препаратами, имеющими такой же путь выведения.

4.6 Фертильность, беременность и лактация.

Беременность.

Адекватные данные о применении физиотенза у беременных женщин отсутствуют. Потенциальный риск неизвестен.

Кормление грудью.

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.

4.7 влияние на способность управлять транспортными средствами и 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.

4.8 нежелательные реакции.

Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ от 1/100 до < 1/10), нечасто (≥ от 1/1000 до < 1/100), редко (≥ 1/10000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10000), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных). Наиболее частые побочные эффекты, о которых сообщалось при приеме физиотенза, включают сухость во рту, головокружение, астению и сонливость. Эти симптомы часто уменьшаются после первых нескольких недель лечения. Нежелательные эффекты (наблюдаемые во время плацебо-контролируемых клинических исследований с n=886 пациентов, принимавших физиотенз) отражены в частотах ниже:

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль*, головокружение, вертиго, сонливость
	Нечасто	Обморок*
Нарушения психики	Часто	Бессонница
	Нечасто	Возбуждение
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	Нечасто	Звон в ушах
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Брадикардия
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	Гипотензия* (включая ортостатическую)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Сухость во рту
	Часто	Диарея, тошнота, рвота, диспепсия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь, зуд
	Нечасто	Ангioneвротический отек
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Часто	Боль в спине
	Нечасто	Боль в области шеи
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Часто	Астения
	Нечасто	Периферические отеки

* частота была сопоставима с плацебо
Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях.

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка.

Имеются сообщения о нескольких случаях передозировки без летального исхода при применении дозы 19.6 мг.

Симптомы:

головная боль, седативный эффект, сонливость, гипотензия, головокружение, астению, брадикардию, 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 Физотенза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.

5.1. Фармакодинамические свойства.

Фармакотерапевтическая группа: Антигипертензивные препараты. Антиадренергические препараты центрального действия. Агонисты имидазолиновых рецепторов. Моксонидин. Код АТХ C02AC05

Механизм действия.

Моксонидин является мощным антигипертензивным средством. Доступные экспериментальные данные показывают, что локализацией антигипертензивного действия моксонидина является центральная нервная система (ЦНС). Было показано, что моксонидин селективно стимулирует имидазолиновые рецепторы в стволе головного мозга. Имидазолин – чувствительные рецепторы сконцентрированы в ростральном отделе вентральной части продолговатого мозга – участке, который считается центром регуляции периферической симпатической нервной системы. При стимуляции имидазолиновых рецепторов снижается активность симпатической нервной системы и понижается кровяное давление.

Моксонидин отличается от других симпатолитических антигипертензивных средств низким сродством к α_2 -адренорецепторам в сравнении с имидазолиновыми рецепторами. Этим может объясняться низкая вероятность седативного эффекта и сухости во рту при приеме моксонидина.

Моксонидин снижает артериальное давление в результате уменьшения системного сосудистого сопротивления. Антигипертензивный эффект моксонидина был продемонстрирован в двойных слепых, плацебо-контролируемых, рандомизированных исследованиях. Опубликованные данные показывают, что у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) для подобного снижения артериального давления применение антагониста ангиотензина II вместе с моксонидином позволило достичь улучшения регресса ГЛЖ по сравнению с применением комбинации тиазидного диуретика и блокатора кальциевых каналов.

Моксонидин улучшает чувствительность тканей к инсулину на 21% по сравнению с плацебо у больных с ожирением и резистентностью к инсулину с умеренной артериальной гипертензией.

5.2 Фармакокинетические свойства.

Абсорбция.

При приеме внутрь моксонидин быстро и почти полностью (Т_{макс} около 1 часа) всасывается из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Абсолютная биодоступность – 88%, что указывает на отсутствие первичного печеночного метаболизма. Прием пищи не оказывает влияния на фармакокинетику моксонидина.

Распределение.

Связь с белками плазмы крови, как установлено *in vitro*, составляет около 7,2%.

Биотрансформация.

В объективных образцах плазмы человека выявляется только дегидромоксонидин. Его фармакологическая активность в 10 раз меньше, чем моксонидина.

Элиминация.

В течение 24 часов 78 % общей дозы выводится с мочой в виде исходного моксонидина, и 13 % дозы в виде дегидромоксонидина. Другие, менее значимые метаболиты, обнаруживаются в моче в количестве около 8% от введенной дозы. Менее 1% дозы выводится с калом. Период полувыведения моксонидина и его метаболита составляет 2,5 и 5 часов, соответственно.

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость.

Фармакокинетика у пациентов с артериальной гипертензией.

У пациентов с артериальной гипертензией не выявлено изменений фармакокинетики в сравнении со здоровыми добровольцами.

Фармакокинетика у пожилых.

Наблюдаются возрастные изменения в фармакокинетике вероятно обусловленные пониженной метаболической активностью и/или слегка повышенной биодоступностью у пожилых. Однако эти различия фармакокинетики не имеют клинической значимости.

Фармакокинетика у детей.

Так как моксонидин не рекомендован к применению у детей, исследования фармакокинетики в этой субпопуляции не проводились.

Фармакокинетика при почечной недостаточности.

Выведение моксонидина в значительной степени коррелирует с клиренсом креатинина (КК). У больных с почечной недостаточностью средней степени тяжести (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 30-60 мл/мин) равновесные концентрации в плазме крови и конечный период полувыведения, соответственно, в 2 и 1.5 раза выше, чем у больных гипертензией с нормальной функцией почек (СКФ >90 мл/мин). У больных с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 30 мл/мин) равновесные концентрации в плазме крови и конечный период полувыведения приблизительно в 3 раза выше. После приема многократных доз не наблюдалось кумуляции моксонидина у больных данной группы. У больных в терминальной стадии почечной недостаточности (СКФ < 10 мл/мин) на диализе, АUC и терминальный период полувыведения в 6 и 4 раза, соответственно, выше, чем у больных с гипертензией с нормальной функцией почек. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести максимальные концентрации моксонидина в плазме только в 1,5-2 раза выше. Следовательно, дозу моксонидина у больных с почечной недостаточностью необходимо титровать в соответствии с индивидуальными потребностями. Моксонидин в незначительной степени выводится при проведении гемодиализа.

5.3. Данные доклинической безопасности.

Доклинические данные не показывают особой опасности для человека, основанной на традиционных исследованиях фармакологии безопасности, токсичности повторных доз, генотоксичности, канцерогенного потенциала, токсичности для репродукции.

Исследования на животных показали эффекты эмбриотоксичности с дозами материнской токсичности.

Исследования токсичности репродукции не показали влияния на фертильность и тератогенный потенциал.

Эмбриотоксикологические эффекты наблюдались у крыс с дозами, равными 9 мг/кг/сутки и выше, и у кроликов с дозами свыше 7 мг/кг/

сутки. В пери- и постнатальном исследовании влияние крыс на развитие и жизнеспособность было отмечено с дозами в дозе 3 мг/кг/сутки и выше.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.

6.1. Перечень вспомогательных веществ.

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)

6.2. Несовместимость.

Никаких несовместимостей не известно.

6.3 Срок годности.

2 года (для дозировки 0.2 мг)

3 года (для дозировки 0.4 мг)

Не применять по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении.

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!

6.5 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.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Мы принимаем.

6.7 Условия отпуска из аптек.

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ.

Абботт Лабораториз ГмБХ, Фройндалье 9А, 30173 Ганновер, Германия. тел. +49 (0) 511 6750 3366, факс +49 (0) 511 6750 3566 email: pv.qppv@abbott.com.

7.1. Представитель держателя

регистрационного удостоверения.

Претензии потребителей направлять по адресу: ТОО «Абботт Казахстан», 050060, Казахстан, г. Алматы, ул. Еділ Ерғожин, дом 1, офис 90. тел. +7 727 244 75 44 факс +7 727 244 76 44 электронный адрес pv.kazakhstan@abbott.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ.

РК-ЛС-5№121824 (0.2 мг)

РК-ЛС-5№121825 (0.4 мг)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

(подтверждения регистрации,

перерегистрации)

Дата первой регистрации: 10.12.2015

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного

препарата доступна на официальном сайте

<http://www.ndda.kz>

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 1 (177), 2023

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 Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов, где рассмотрены новые технологии, позволяющие улучшить диагностику и результаты лечения пациентов с ХКС, наиболее часто встречающимся у больных ИБС.

Актуальная тема, которую рассматривают в Обзорах: представлены опыт применения и оценка профиля безопасности внутрисуставных и перипартикулярных медицинских имплантатов в практике лечения остеоартрита крупных суставов. Рассмотрен синдром обструктивного апноэ сна у пациентов с ревматической болезнью сердца. Дана оценка распространенности и динамики СОАС у пациентов с ХСН, обусловленной хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС).

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

В Клубе кардиологов рассматриваются новые возможности в диагностике и лечении больных с артериальной гипертензией, профилактика когнитивных нарушений при артериальной гипертензии.

Для практических врачей будут полезны и интересны материалы, в которых описывается вторичная профилактика у пациентов с ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда.

Желаем вам приятного и познавательного чтения!

Редакция журнала продолжает бесплатную подписку на журнал и просит всех, кто хочет стать нашими постоянными читателями, зарегистрироваться на сайте www.chil.kz

С уважением, Дуйсеева Гульмира



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)
Абseitова С.Р. (Астана)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
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. (Астана)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузаков 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. (Астана)
Нургужаев Е.С. (Алматы)
Пичхадзе Г.М. (Алматы)
Рахметова В.С. (Астана)
Сейтбаев А.Н. (Алматы)
Сейсембеков Т.З. (Астана)
Тогизбаев Г.А. (Алматы)
Тохтарова Н.Н. (Астана)
Табеева Г.Р. (Москва)

Выпускающий редактор:
к.м.н. Тебенова Гульмира

Журналисты:

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

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Новые Европейские рекомендации 2019 года по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов (обзор). <i>В.П. Лупанов</i>	6
Метформин: негликемические эффекты и потенциал для расширения показаний. <i>А. Anabtawi, J.M. Miles</i>	12
Возможности клинического применения препарата эзетимиба Отрио (АО «АКРИХИН», Россия) у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, не достигших целевых значений показателей липидного обмена. Заключение Совета экспертов. <i>Ж.Д. Кобалава, В.С. Гуревич, А.С. Галявич, А.И. Каминный, В.В. Каишалап, В.Ю. Мареев, А.В. Сусеков, И.И. Шапошник</i>	18

ОБЗОРЫ

Опыт применения и оценка профиля безопасности внутрисуставных и периартикулярных медицинских имплантатов в практике лечения остеоартрита крупных суставов в условиях ГРЦ г. Алматы. <i>К.С. Омарова, Ю.М. Хайдарова, А.А. Аташева, Ш.М. Каиргали, М.Е. Кобей</i>	28
Синдром обструктивного апноэ сна у пациентов с ревматической болезнью сердца. <i>В.С. Петров, Л.А. Зотова</i>	38
Современный алгоритм лечения остеоартрита. <i>А.М. Лиля, Л.И. Алексеева, Е.А. Таскина, Н.Г. Кашеварова</i>	44

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Сердечный белок, связывающий жирные кислоты, – перспективный биологический маркер при сердечной недостаточности. <i>А.М. Алиева, И.Е. Байкова, Е.В. Резник, Т.В. Пинчук, Л.М. Шнахова, Р.К. Валиев, М.Н. Сарыев, А.М. Рахаев, И.В. Ковтюх, И.Г. Никитин</i>	56
«Сандоз» делает качественную медицину доступной	62

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Кардиомиопатия Такоцубо: клинический случай. <i>Д.Д. Азизова, А.М. Алдабергенова, К.Т. Жумабай, Г.Б. Канафина, Ж.Р. Тургамбаева</i>	66
Перспективы пероральных прямых антикоагулянтов: эффективность и безопасность ривароксабана. <i>Э.В. Супрун</i>	70

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Применение биомаркеров при лечении ОКС на догоспитальном этапе. <i>В.В. Ли, Г.Т. Мансурова, М.М. Камалутдинова</i>	82
Вторичная профилактика у пациентов с ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда. <i>С.А. Болдуева, Д.С. Евдокимов, В.М. Гузёва</i>	83
Эффективность и безопасность S-амлодипина в лечении пациентов пожилого возраста с гипертонической болезнью. <i>Л.М. Ена, В.Е. Кондратюк</i>	89

КЛУБ КАРДИОЛОГОВ:

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ. СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Ведение пациентов с внезапным повышением артериального давления: современный взгляд на проблему	96
Дифференциальный диагноз стенокардии в практике регионального сосудистого центра: клиническое наблюдение. <i>М.Ю. Гиляров, А.А. Богданова, Д.А. Аничков, Е.В. Канарейкина, А.П. Нестеров, Е.В. Константинова</i>	102
Долгосрочное влияние различных тройных комбинаций антигипертензивных препаратов на контроль артериального давления, метаболические параметры и клинические исходы: данные Brisighella Heart Study. <i>Арриго Ф.Г. Цицерон, Федерика Фогаччи, Элизабетта Риццоли, Серхио Д'Аддато, Клаудио Борги</i>	107

doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-30-36

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



В.П. Лупанов
Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, РФ

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

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

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

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

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

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

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

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Vladimir P. Lupanov¹, e-mail: lupanovvp@mail.ru

¹National Medical Research Center of Cardiology; 15A, 3-ya Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia

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

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

The most frequently encountered clinical scenarios in patients with suspected or established CSA are: 1) CAD patients with suspected CAD and “stable” anginal symptoms, and/or dyspnoea; 2) patients with new onset of heart failure or left ventricular dysfunction and suspected CAD; 3) asymptomatic and symptomatic patients with stabilized symptoms < 1 year after ACS or patients with recent

revascularization; 4) asymptomatic and symptomatic patients > 1 year after initial diagnosis or revascularization; 5) patients with angina and suspected vasospastic or microvascular disease; 6) and asymptomatic subjects in whom CAD is screening.

The new technologies improve the results of treatment of these patients. Authors used determinants of the clinical likelihood of obstructive coronary artery disease and suggested stepwise strategy for long-term anti-ischemic drug therapy in patients with CCS and specific baseline characteristics.

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

Keywords: chronic coronary syndromes; stable angina; diagnostics; drug therapy; secondary prevention; prognosis

For citation: Lupanov V.P. New 2019 ESC Guidelines for Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndromes (review). Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2020;(4):30–36. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-30-36.

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

Введение

Чтобы сосредоточиться на хронических коронарных синдромах (ХКС) вместо стабильной ишемической болезни сердца (ИБС), клинические рекомендации 2013 г. [1, 2] были пересмотрены. Это изменение подчеркивает тот факт, что клинические проявления ИБС могут быть классифицированы как острые коронарные синдромы (ОКС) или ХКС.

Коронарная болезнь сердца – это динамический процесс накопления атеросклеротических бляшек и функциональные изменения коронарного кровотока, которые могут быть изменены с помощью образа жизни, фармакологической терапии, реваскуляризации миокарда и которые приводят к стабилизации заболевания или регрессии.

Новые европейские рекомендации по ХКС (2019)

В новых Европейских рекомендациях по ХКС [3] определены **шесть клинических сценариев** наиболее часто встречающихся у амбулаторных больных: 1) пациенты с подозрением на КБС и стабильным ангиальным синдромом и/или одышкой; 2) пациенты с

впервые возникшей сердечной недостаточностью или дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и подозрением на КБС; 3) бессимптомные пациенты и пациенты со стабильными симптомами сроком менее 1 года после ОКС или пациенты с недавней реваскуляризацией миокарда; 4) стабильные бессимптомные пациенты и пациенты с болями в груди, сохраняющимися более 1 года после первоначально установленного диагноза ИБС или после реваскуляризации; 5) пациенты со стенокардией и подозрением на вазоспастическую или микрососудистую коронарную болезнь; 6) бессимптомные пациенты, у которых при скрининге обнаруживается ИБС.

Претестовая вероятность ИБС на основании возраста, пола и характера симптомов претерпела значительные изменения. Кроме того, введено новое понятие «клиническая вероятность ИБС», которое используют при рассмотрении различных факторов ее риска как модификаторов. В рекомендациях обновлено применение различных диагностических тестов в разных группах пациентов для определения или исключения ИБС.

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

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

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

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

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

Основная часть

Базовое тестирование, диагностика и оценка рисков

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

У всех пациентов рекомендуются следующие анализы крови:

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

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

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

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

ЭКГ в 12 отведениях в покое рекомендуется всем пациентам во время или сразу после приступа стенокардии (предположительно клиническая нестабильность ИБС) (I C). Изменения сегмента ST, зарегистрированные во время суправентрикулярной тахикардии, не должны использоваться в качестве доказательства ИБС (III C). ЭКГ не рекомендуется для диагностических целей у пациентов с исходной депрессией сегмента ST > 0,1 мВ на ЭКГ в покое или у пациентов, принимающих препараты наперстянки (дигоксин).

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

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

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

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

Нагрузочный ЭКГ-тест не рекомендуется в диагностических целях у пациентов с изменениями на ЭКГ в покое, которые препятствуют интерпретации изменений сегмента ST при нагрузке (блокада левой ножки пучка Гиса, навязанный ритм электрокардиостимулятора, синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта, депрессия сегмента ST ≥ 1 mV на ЭКГ в покое, прием препаратов дигиталиса). В этих случаях результаты теста не всегда совпадают с клинической информацией и не должны быть использованы в оценке прогноза больных [3–6].

Неинвазивная функциональная визуализация для диагностики миокардиальной ишемии

На рис. 1 показаны методы исследования больных с обструктивным коронарным атеросклерозом. **Коронарная компьютерная томографическая ангиография (КТА)** рекомендуется в качестве начального теста диагностики ИБС у пациентов с симптомами, у которых ИБС не может быть исключена только на основе

Претестовая вероятность, основанная на поле, возрасте и наличии симптомов

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

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

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

жалоб больного (I B). Коронарная КТА не рекомендуется при обширной коронарной кальцификации, нерегулярном сердечном ритме, значительном ожирении, невозможности взаимодействия с командами исследователя по задержке дыхания или любыми другими условиями, что делает получение изображения хорошего качества маловероятным (III C) [7, 8].

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

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

ИКА с доступностью инвазивной функциональной оценки (коронарного резерва кровотока или моментального резерва кровотока) должна рассматриваться

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

Лечение больных с хроническими коронарными синдромами

Медикаментозное лечение пациентов с симптомами требует одного или нескольких препаратов для облегчения стенокардии/ишемии в сочетании с препаратами для предотвращения неблагоприятных событий (I B). Рекомендуется, чтобы пациенты были проинформированы о заболевании, факторах риска и стратегии лечения (I C). Рекомендуется ступенчатая стратегия длительной антиишемической лекарственной терапии (рис. 2).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Антиагрегативная терапия после ЧКВ у пациентов с ХКС и синусовым ритмом. Ежедневно рекомен-

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

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

Высокий риск ишемических событий определяется как диффузная многососудистая ИБС в сочетании по крайней мере с одним из следующих заболеваний: сахарный диабет, требующий лекарственных препаратов, рецидивирующий инфаркт миокарда, атеросклероз периферических артерий, сердечная недостаточность или хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 15–59 мл/мин/1,73 м²).

Умеренно повышенный риск ишемических событий определяется как наличие, по крайней мере, одного из следующих заболеваний: диффузное поражение коронарных артерий, ИБС, сахарный диабет, требующий лекарственных препаратов, рецидивирующий инфаркт миокарда, заболевание периферических артерий или хроническая почечная недостаточность со СКФ 15–59 мл/мин/1,73 м².

Рекомендации по предотвращению событий II

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

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензи-

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

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

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

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

В Европейских клинических рекомендациях 2019 г. подчеркивается решающая роль здорового образа жизни и других профилактических мер в снижении риска последующего сердечно-сосудистого заболевания, событий и смертности, которые включают: 1) отказ от курения, использование фармакологических и поведенческих стратегий, помогающих пациентам бросить курить, избегать пассивного курения; 2) здоровая диета с содержанием овощей, фруктов и цельнозерновых, ограничение алкоголя (менее 100 г в неделю или 15 г в сутки); 3) физическая активность: 30–60 минут умеренной физической активности большинство дней, но даже нерегулярная активность выгодна; 4) нормальный вес: добиться и поддерживать здоровый вес (менее 25 кг/м²) или уменьшить вес за счет рекомендуемого ограничения потребления калорий и увеличения физической активности; 5) другие меры:

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

Заключение

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

Список литературы находится в редакции.

Информация об авторе:

Лупанов Владимир Павлович, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отдела проблем атеросклероза, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 121552, Россия, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15А; e-mail: lupanovvp@mail.ru

Information about the author:

Vladimir P. Lupanov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Lead Researcher, Atherosclerosis Department, Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center of Cardiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 15A, 3-ya Cherepkovskaya St., Moscow, 121552, Russia; e-mail: lupanovvp@mail.ru

Метформин: негликемические эффекты и потенциал для расширения показаний

A. Anabtawi, MD; J.M. Miles, MD.
Адаптированный перевод

Метформин является наиболее часто назначаемым лекарственным средством при сахарном диабете (СД) 2 типа в силу очевидных эффектов этого препарата в снижении сердечно-сосудистого риска. Масштабное британское проспективное исследование UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) доказало, что метформин достоверно снижает риск развития инфаркта миокарда (ИМ), а более поздние исследования продемонстрировали связь между использованием метформина и снижением риска развития инсульта, мерцательной аритмии и смертности от всех причин.

Механизмы, объясняющие эти преимущества, пока до конца не выяснены и могут включать уменьшение энергетических затрат организма (с сопутствующей потерей веса), улучшение липидного профиля и снижение артериального давления (АД). При этом обзор научной литературы показывает, что метформин снижает только повышенное АД и нейтрален по отношению к нормальному. Препарат, по-видимому, безопасен для пациентов с хронической болезнью почек 3-й стадии (ХБП 3). Более того, есть данные, что пациенты с ХБП 3 и повышенным сердечно-сосудистым риском выигрывают от терапии метформином. Следует отметить, что риск развития лактоацидоза является весьма отдаленным, поэтому его можно избежать путем измерения уровня метформина в плазме и более частого мониторинга почечной функции у больных ХБП 3, которые получают этот препарат. Наконец, есть доказательства того, что метформин безопасен для пациентов с сердечной недостаточностью (СН). Более того, терапия метформином ассоциируется с уменьшением числа новых эпизодов и смертности от СН.

Метформин и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ)

За последние 10 лет бигуанид метформин стал препаратом первой линии терапии СД 2 типа: Американская диабетическая ассоциация (ADA), Европейская ассоциация по изучению диабета

(EASD) и Американская ассоциация клинических эндокринологов (AACE) одобрили метформин в своих гайдлайнах [1, 2].

Основным аргументом доминирования (и первенства в настоящее время) метформина в терапии СД 2 типа является доказанное снижение риска ССЗ [3], основанное главным образом на результатах исследования UKPDS [4, 5]. Учитывая то, что у большинства пациентов с диабетом в конечном итоге возникает сердечно-сосудистое событие [6], метформин сильно снижает этот риск, в то время как инсулинотерапия или применение препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) оказывает меньшее влияние на риск развития ИМ [7].

Проспективное обсервационное исследование с участием почти 20 тыс. пациентов с СД 2 типа и атеросклерозом показало, что применение метформина ассоциировалось со снижением смертности от всех причин на 24 % по сравнению с пациентами, не получавшими этот препарат [8]. Кроме того, ретроспективное когортное исследование с участием более чем 250 тыс. участников с СД 2 типа продемонстрировало, что частота комбинированной конечной точки смерти или госпитализации в результате ИМ или инсульта у пациентов, принимавших метформин, была на 40 % ниже, чем у тех, кто получал ПСМ [9].

Недавнее ретроспективное исследование с участием почти 15 тыс. пациентов с СД 2 типа показало, что риск инсульта в течение 4-летнего

периода был на 60 % ниже у тех, кто принимал метформин, по сравнению с теми, кто не принимал [10]. В другом ретроспективном 13-летнем исследовании с участием более чем 600 тыс. пациентов выяснилось, что прием метформина снижает риск фибрилляции предсердий на 20% [11]. Наряду с этим было показано, что добавление инсулина при терапии метформином увеличивает риск сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин [12].

Исследования, проведенные на животных, демонстрируют уменьшение размера очага инфаркта у грызунов без диабета, получавших метформин незадолго до или во время реперфузии [14, 15]. Этот эффект опосредован активацией АМФ-киназы (АМФК) и киназы, спасающей от реперфузионного поражения миокарда (Reperfusion Injury Salvage Kinase, RISK). Однако сопоставимый эффект метформина у людей пока не был продемонстрирован [16].

Постоянная терапия метформином также оказывает благоприятное влияние на липидный профиль. В ряде исследований [17-20] было доказано снижение общего холестерина и триглицеридов (ТГ), в некоторых случаях сопровождаемое повышением уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [21-23] на фоне терапии метформином. Кроме того, описано благоприятное воздействие препарата на уровень ЛПВП и размер частиц липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) у людей без диабета [24]. В масштабном ретроспективном исследовании

с участием почти 18 тыс. пациентов с СД 2 типа, получавших метформин, уровень ТГ оказался значительно ниже, а уровень ЛПВП – значительно выше, чем у пациентов, получавших ПСМ [25].

Также было показано улучшение функции эндотелия на фоне терапии метформином, которое, возможно, опосредовано активацией АМФК и потенцированием действия инсулина [27]. Другие исследования [18] продемонстрировали уменьшение числа тромботических осложнений, часто сопровождающих диабет; данный эффект метформина, по-видимому, связан со снижением уровня фибриногена, активацией РА1 и угнетением воспаления [28].

Влияние на энергетический баланс

Примечательно, что вначале применение метформина вызывает скромную потерю веса [4], но при постоянном приеме препарат снижает вес более значимо [5]. Возможно, это явление объясняется снижением всасывания всей принимаемой пищи и/или повышенным расходом энергии, однако в действительности некоторые авторы предполагают, что метформин уменьшает всасывание углеводов [29, 30]. Хотя тщательные исследования на людях не под-

твердили данный факт, метформин, тем не менее, может задерживать всасывание углеводов [31]. Потеря веса, вызванная этим препаратом, вероятно, связана с возрастанием чувства насыщения; в одном из исследований терапия метформином показала снижение суточного потребления пищи на 250-300 ккал [32]. Абсолютная потеря веса на фоне приема метформина невелика отчасти потому, что снижение потребления энергии при СД 2 типа приводит к улучшению гликемического контроля, который, в свою очередь, оказывает антиглюкозурический эффект и также приводит к снижению энергетических расходов. Комбинация этих двух эффектов замедляет потерю веса и даже может привести к его увеличению [32].

В проспективном обсервационном исследовании с участием почти 5 тыс. пациентов с СД 2 типа индуцированная потеря веса ассоциировалась со снижением смертности от ССЗ на 28 % [33]. Пока не известно, связано ли улучшение сердечно-сосудистых исходов у людей, принимающих метформин, со скромной потерей веса или оно обусловлено прямым действием препарата, однако известно, что инсулинотерапия обычно вызывает увеличение веса [32].

Влияние на артериальное давление

Обычно из обзоров литературы следует вывод о том, что метформин не влияет на АД [26, 30]. Так, в исследовании Программы по профилактике диабета, в котором 70 % пациентов имели нормотонию, метформин не оказывал заметного влияния на АД или увеличение частоты новых случаев гипертонии по сравнению с плацебо [34]. Поэтому логично было бы разделить и проанализировать исследования, участники которых имели нормальное АД и в группах с гипертонией. Мы включили в анализ только те исследования, в которых было указано базовое АД в популяции, и подробно рассмотрели 13 исследований, соответствующих этим критериям [18, 19, 21, 22, 35-43]. Поскольку во многих исследованиях не указывалось, была ли у пациентов изначальная гипертония, мы рассчитали среднее АД для всех исследований с помощью онлайн-калькулятора (http://www.physiologyweb.com/calculators/mean_artierial_pressure_calculator.html), а затем разделили исследования на две группы: нормальное АД (<107 мм рт. ст.) и повышенное АД (≥107 мм рт. ст.). Результаты показаны в таблице 1.

Таблица 1. Влияние метморфина на АД у пациентов с нормотонией и гипертонией

Исследование	Гипертония?	Систолическое АД	Диастолическое АД	Среднее АД	Метморфин снижает АД?
Нормальное АД					
35	Не указано	141	74	96	Нет
18	Не указано	130	75	93	Нет
36	Не указано	140	82	101	Нет
37	Не указано	137	81	100	Нет
38	Не указано	147	71	96	Нет
39	Да	131	80	97	Нет
40	Не указано	130	80	97	Нет
Медиана		137	78	98	
Повышенное АД					
19	Да	164	97	119	Да
41	Не указано	158	88	111	Да
22	Да	150	100	117	Да
42	Не указано	150	85	107	Нет
21	Да	146	90	109	Да
43	Да	155	96	116	Нет
Медиана		154	93	113	

Хотя критерии разделения на группы АД являются произвольными, в отношении систолического, диастолического и среднего АД существует четкое разделение. В группе пациентов с нормальным АД в 7 исследованиях изучаемый эффект метформина не наблюдался, в то время как препарат снижал АД в 4 из 6 исследований у пациентов с гипертензией. Из двух исследований в группе с повышенным АД и отрицательными результатами в одном [43] метформин назначался в дозе 500 мг/сут, а в другом показатель среднего АД был самым низким [42]. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что метформин снижает повышенное АД и не влияет на нормальное. Кроме того, в ретроспективном сравнительном когортном исследовании с участием около 3500 пациентов с СД 2 типа было показано, что группа, получавшая метформин, имела более низкое АД по сравнению с группой, получавшей ПСМ [45]. Аналогичные результаты были получены в проспективных исследованиях, сравнивающих влияние метформина и глибурида на АД у пациентов с СД 2 типа, как с нормотонией [23], так и с гипертензией [46]. Суммарно все эти данные указывают на то, что метформин может снижать АД у лиц с гипертензией, но большинство доказательств показывает, что этого не происходит у людей с нормальным АД.

Механизм снижения АД в популяции с артериальной гипертензией может заключаться в уменьшении активности симпатической нервной системы. В одном исследовании было показано значительное снижение плазменных уровней норадреналина в ответ на терапию метформином [22]. В другом сравнительном плацебо-контролируемом исследовании метформин в суточной дозе 1700 мг в течение 4 мес назначали 120 пациентам с СД 2 типа и нормотонией, которые показали значительное увеличение вариабельности интервала R-R, что свидетельствует

о снижении тонуса симпатической нервной системы [47].

Применение у пациентов с болезнями почек

Практически 100 % метформина, всасываемого из желудочно-кишечного тракта, выводится с мочой в неизменном виде [49]. И хотя при СД 2 типа, который связан с высоким риском развития ССЗ [50], часто встречается ХБП, нарушение почечной функции может ограничивать использование метформина. Обновленные руководства ААСЕ/АСЕ не рекомендуют назначать препарат при СКФ ≤ 45 мл/мин/1,73 м² [2]. Широко распространенное мнение о том, что метформин не используют при снижении почечной функции [53], в значительной степени основано на опасениях по поводу развития лактоацидоза, вызванного применением фенформина [52, 54, 55]. Следует отметить, что лактоацидоз встречается и у пациентов, принимающих метформин, и сопровождается гипоксией (лактоацидоз типа А), однако не в большинстве случаев [56]. В литературе описаны редкие случаи развития «нормоксического» лактоацидоза типа В, включая передозировку метформина [52]. Однако в больших популяциях пациентов ($\geq 100\,000$ пациенто-лет), принимающих метформин, доказательств повышенного риска лактоацидоза получено не было [55, 57, 58].

В отличие от ситуации с фенформином, объяснение крайней редкости возникновения лактоацидоза у пациентов, получавших метформин, заключается в различиях химического состава этих двух соединений. Фенформин является липофильным веществом, которое активно связывается с митохондриальными мембранами и гидроксилируется в печени, тогда как метформин является гидрофильным, с митохондриями активно не связывается и в тканях не метаболизируется [49]. Таким образом, существует серьезное обоснование для расширения применения метформина у некоторых

пациентов с ХБП 3 [52, 55, 59, 60]. Кроме того, пациенты с высоким риском ССЗ получают дополнительные преимущества на фоне терапии метформином, так же, как и пациенты с нормальной функцией почек [50]. Так, в шведском исследовании метформин хорошо переносился пациентами с ХБП 3 и его применение ассоциировалось с более низкой (на 13 %) смертностью от всех причин в данной группе [54].

Также установлено, что использование метформина связано с достоверно меньшим риском снижения функции почек по сравнению с ПСМ [61]. На необходимость расширения применения метформина у пациентов с ХБП 3 указывают и ADA/EASD [59].

Следует также подчеркнуть, что безопасность препарата была подтверждена в крупных исследованиях [55, 57, 58]. Однако необходимо учитывать потенциальную возможность развития лактоацидоза типа В у пациентов. При использовании метформина в терапевтических дозах у пациентов с нормальной функцией почек и у больных ХБП уровень препарата в плазме должен поддерживаться ниже 3,0 мг/л [52, 62-64], в среднем $< 1,0$ мг/л (табл. 2).

Лабораторный мониторинг уровня метформина в плазме позволяет безопасно использовать этот препарат у пациентов с ХБП 3 [52, 55]. У отдельных пациентов (СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м²) дополнительную безопасность применения метформина можно обеспечить путем мониторинга его минимальных уровней в плазме. В рутинной практике избирательный подход к клинически доступному мониторингу метформина в плазме с возможностью корректировки дозы препарата позволил бы увереннее назначать его пациентам с ХБП 3. Следует также заметить, что в первые часы острого повреждения почек уровень креатинина сыворотки может не отражать СКФ, поэтому у отдельных пациентов (СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м²) необходимо более

Таблица 2. Средние уровни метморфина в сыворотке (и соответствующая почечная функция) у пациентов с метморфин-индуцированным лактоацидозом (МИЛА) в сравнении с терапевтическими уровнями у пациентов с ХБП и в контрольной группе на фоне постоянной терапии метморфином

Исследование	53	57	57	59	58	58	58	30
Состояние	МИЛА	МИЛА	Контроль	Контроль	СКФ ≤60	СКФ 30-59	СКФ ≤30	СКФ ≥60
Уровень метморфина в плазме (мг/л)	69	55	0,75	0,6	0,4	1,0	1,1	0,6
Уровень креатинина в плазме (мг/дл)	6,6	9,0	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	Не указано	0,8

тщательно проводить мониторинг почечной функции (например, ежеквартально измерять уровни креатинина).

Применение у пациентов с сердечной недостаточностью

Распространенность СН (как и СД 2 типа) увеличивается с возрастом. Вероятность развития СН у пациентов с диабетом гораздо выше, чем у людей без него: 30,9 и 12,4 на 1000 человеко-лет, ОР = 25 [52, 55].

В ряде исследований по изучению возможной взаимосвязи между использованием сахароснижающих препаратов и риском развития СН было показано, что начало инсулинотерапии ассоциировалось с удвоением риска новых эпизодов СН [68], а очевидный риск СН при использовании тиазолидиндионов связан с задержкой натрия [69]. Что касается метморфина, то в начале его использования в США в аннотации в качестве противопоказания также была отмечена СН [70]. Однако при этом метформин часто использовался у пациентов с СН [71]. По мере получения новых данных о безопасности применения препарата у таких пациентов FDA впоследствии отозвала противопоказания [71]. Дальнейшие исследования по изучению взаимосвязи между терапией метформинотерапией и сердечно-сосудистыми исходами показали снижение новых эпизодов СН у пациентов с СД 2 типа [73, 74]. Учитывая, что у пациентов, получавших метформин, АД оказалось ниже, чем у пациентов, принимавших ПСМ [23, 45, 46], смертность от СН в первой

группе также снижалась [75]. Когортное исследование более чем 15 тыс. пациентов с диабетом, получавших метформин, показало снижение смертности от СН почти на треть по сравнению с людьми, которые этот препарат не принимали [71]. Подобные результаты продемонстрировало и недавнее проспективное обсервационное исследование с участием почти 20 тыс человек с СД 2 типа [8].

Как упоминалось выше, метформин вызывает снижение потребления пищи на 250-300 ккал/день [32]. При этом даже небольшая потеря веса, достижимая и при модификации образа жизни, оказывает благоприятное влияние на фракцию выброса и функциональный класс у пациентов с СН [79]. Потеря веса снижает потребность миокарда в кислороде (mVO₂) по тому же механизму, который объясняет его увеличение с повышением ИМТ [80]. При этом спонтанная потеря веса является прогностически неблагоприятной в терминальной стадии СН [76]. Терапия метформинотерапией уменьшает перекисное окисление свободных жирных кислот [48], что приводит к снижению mVO₂ и оказывает благоприятное влияние на фракцию выброса и функциональный класс у пациентов с СН [79].

Установлено, что у пациентов с СН наблюдается повышенная симпатическая активность [84]. Терапия метформинотерапией у пациентов с СД 2 типа и ожирением приводит к увеличению вариабельности сердечного ритма, что свидетельствует о снижении симпатического тонуса [47]. Кроме того, метформин снижает концентрацию норад-

ренина в плазме [22], которая увеличивается с приемом пищи и уменьшается с потерей веса [87]. Метформин также снижает постпрандиальную концентрацию инсулина [17], который, как известно, активирует симпатическую нервную систему [88]. Таким образом, благоприятное влияние метморфина на СН, возможно, достигается путем снижения симпатической активности и потери веса в комбинации.

Механизмы действия

Метформин резко снижает гликемию, подавляя глюконеогенез в печени посредством ингибирования митохондриального комплекса дыхательной цепи, что приводит к активации пути АМФК-FOXO3, снижению перекисного окисления жирных кислот и уменьшению синтеза активных форм кислорода [89, 90]. В результате улучшаются биодоступность оксида азота, функция эндотелия и сосудистый кровоток [91]. При постоянном использовании препарат улучшает чувствительность тканей к инсулину [52].

Существуют и другие эффекты, которые являются более важными в обеспечении очевидных долгосрочных преимуществ использования метморфина. Хотя препарат, который всасывается в кровоток, оказывает существенное влияние на метаболизм глюкозы, это не объясняет потерю веса на фоне терапии метформинотерапией. Так, было установлено, что более половины перорального метморфина не попадает в кровоток [49], а доставляется в терминальный отдел подвздошной кишки, где

может вызвать нарушения всасывания желчных кислот [93]. При этом мальабсорбированные желчные кислоты обладают свойством стимулировать высвобождение инкретинов в L-клетках, во множестве присутствующих в тонкой кишке. В результате задерживается опорожнение желудка, что в конечном итоге вызывает ощущение сытости [52, 93]. Этими эффектами также может объясняться снижение энергетических затрат на фоне терапии метформином [32].

Большой интерес представляет и влияние метформина на постпрандиальную гликемию, которое может быть связано с инкретинопосредованным действием на моторику желудочно-кишечного тракта, вызывающим задержку всасывания углеводов [52, 93, 94].

Клиническое применение

В США чаще всего метформин назначают дважды в день, при этом максимальная эффективная суточная доза составляет 2000 мг [95]. Однако эта рекомендация относится к гликемическому действию препарата; по отношению к воздействию на сердечно-сосудистые исходы эффективная суточная доза

не определена. В единственном проспективном рандомизированном исследовании, продемонстрировавшем явную пользу метформина для сердечно-сосудистой системы, препарат назначался в суточной дозе 2550 мг, разделенной на 3 приема [4].

Наиболее частыми побочными эффектами, связанными с метформином, являются симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, особенно диарея. Этот симптом встречается у приблизительно 30% пациентов, принимающих метформин [96]. Как правило, желудочно-кишечные расстройства носят легкий характер и быстро проходят; тяжелая диарея возникает вследствие неправильного дозирования (высокая начальная доза) или применения препарата натощак. Также установлено, что около 5% пациентов не переносят метформин из-за развития у них побочных эффектов [97]. Дефицит витамина B12 биохимически определяется у приблизительно 6% пациентов [98], однако его клиническая значимость не выявлена [99].

Выводы

Метформин заслуженно занимает доминирующую позицию

в терапии СД 2 типа вследствие сильного благоприятного воздействия на сердечно-сосудистый риск.

Механизмы, ответственные за это преимущество, пока не ясны и включают улучшение липидного профиля и снижение повышенного АД. Данные эффекты могут быть частично связаны с уменьшением потребления энергии и умеренной потерей веса.

Метформин, по-видимому, безопасен для применения у пациентов с ХБП 3, поэтому рекомендации по расширению его использования у этой группы являются оправданными. Мониторинг уровня метформина в плазме наряду с более частым мониторингом почечной функции необходим для некоторых категорий пациентов и позволяет безопасно корректировать дозу препарата.

Для пациентов с СН метформин не только безопасен, но и оказывает благоприятное влияние на сердечную функцию.

Подготовила
Наталья Позднякова
Список литературы
находится в редакции.

ГЛЮКОФАЖ® XR

Торговое название: Глюкофаж® XR.

МНН: метформин.

Действующее вещество: таблетки с пролонгированным высвобождением, 500мг, 750 мг и 1000 мг.

Фармакотерапевтическая группа:

Препараты, снижающие уровень глюкозы в крови, исключая инсулины. Бигуаниды. Метформин.

Показания к применению: Снижение риска и профилактика сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов с избыточным весом с нарушением толерантности к глюкозе и/или нарушенной гликемией натощак, и/или повышенным уровнем гликированного гемоглобина, у которых: - высокий риск развития сахарного диабета 2 типа; - прогрессирует сахарный диабет 2 типа, несмотря на активное изменение образа жизни в течение 3-6 месяцев. Лечение сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов, особенно у пациентов с избыточным весом, когда диетотерапия и физические нагрузки не приводят к надлежащему гликемическому контролю. Глюкофаж XR может применяться в форме монотерапии, или в сочетании с другими оральными противодиабетическими средствами, или с инсулином.

Противопоказания: гиперчувствительность к метформину или к любому вспомогательному веществу, любой вид метаболического ацидоза (лактоацидоз, диабетический кетоацидоз), диабетическая прекома, тяжелая почечная недостаточность (СКФ < 30 мл/мин), острые состояния, которые могут приводить к нарушению функции почек: дегидратация, тяжелая инфекция, шок, острые или хронические заболевания, которые сопровождаются гипоксией тканей: декомпенсированная сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, недавний перенесенный инфаркт миокарда, шок, печеночная недостаточность, острая алкогольная интоксикация, алкоголизм.

Нежелательные реакции: В начале лечения наиболее частыми побочными реакциями являются тошнота, рвота, диарея, боль в животе и потеря аппетита, искажение вкусовых ощущений которые в большинстве случаев проходят самопроизвольно. В ходе лечения препаратом Глюкофаж XR могут наблюдаться следующие неблагоприятные реакции: расстройства ЖКТ, такие как тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита. Чаще всего эти нежелательные реакции возникают в начале лечения и, как правило, проходят спонтанно. Медленное повышение дозы может улучшить желудочно-ки-

шечную переносимость, нарушение вкуса, снижение/дефицит витамина В₁₂.

Фертильность, беременность и лактация: *Беременность и период лактации* -Метформин проникает через плаценту в концентрациях, которые могут быть такими же высокими, как у матери. При клинической необходимости применение метформина может быть рассмотрено во время беременности и в предзачаточный период в качестве дополнения или альтернативы инсулину. Метформин проникает в грудное молоко. Никаких нежелательных эффектов у новорожденных/младенцев, вскормленных грудным молоком, не наблюдалось. Однако ввиду ограниченного количества данных не рекомендуется кормить грудью во время лечения препаратом Глюкофаж XR.

Фармакодинамические свойства:

Метформин – бигуанид с антигипергликемическим эффектом, снижающий как базальный, так и постпрандиальный уровень глюкозы в плазме крови. Он не стимулирует секрецию инсулина и в связи с этим не вызывает гипогликемию. Метформин имеет 3 механизма действия: снижает выработку глюкозы печенью за счет ингибирования глюконеогенеза и гликогенолиза; улучшает захват и утилизацию периферической глюкозы в мышцах за счет повышения чувствительности к инсулину; задерживает всасывание глюкозы в кишечнике. Метформин стимулирует синтез внутриклеточного гликогена, воздействуя на гликогенсинтетазу. Он также улучшает способность всех типов мембранных транспортеров глюкозы (GLUT). Основные негликемические эффекты метформина заключаются в стабилизации или умеренном снижении веса. У людей, независимо от своего действия на гликемию, метформин улучшает липидный метаболизм. Это было продемонстрировано при использовании терапевтических доз метформина в среднесрочных и долгосрочных клинических исследованиях: метформин снижает концентрации общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и триглицеридов.

Режим дозирования и способ применения: *Снижение риска развития сахарного диабета*- Метформин должен назначаться только в случаях, когда модификация образа жизни в течение 3-6 месяцев не приводит к адекватному контролю гликемии. Лечение должно быть начато с дозы 500 мг 1 раз в сутки во время ужина; через 10-15 дней от начала терапии рекомендовано провести оценку уровня гликемии (глюкозотолерантный тест и/или уровень гликемии натощак и/или гликированный гемоглобин должны быть в

пределах нормы). Медленное увеличение дозы может способствовать улучшению желудочно-кишечной переносимости. Максимальная рекомендованная суточная доза составляет 4 таблетки (2000 мг) в сутки во время ужина; рекомендован регулярный мониторинг (каждые 3-6 месяцев) гликемического статуса (оценка глюкозотолерантного теста, гликемии натощак, гликированного гемоглобина), а также факторов риска для уточнения необходимости продолжения терапии; решение о повторной оценке продолжения терапии может быть принято в случае, если пациент успешно модифицировал образ жизни и питания. *Монотерапия и комбинированная терапия в сочетании с другими пероральными противодиабетическими средствами:* Обычная начальная доза составляет 500 мг 1 раз в сутки. Через 10-15 дней от начала терапии необходимо корректировать дозу препарата на основании результатов измерения глюкозы крови. Медленное увеличение дозы может способствовать улучшению желудочно-кишечной переносимости. Максимальная суточная доза - 4 таблетки Глюкофаж XR 500 мг в сутки. В зависимости от содержания глюкозы в плазме крови, через каждые 10-15 дней дозу медленно увеличивают на 500 мг до максимальной суточной дозы 2000 мг в сутки во время ужина. Если контроль содержания глюкозы не достигается при максимальной суточной дозе, принимаемой 1 раз в день, то можно рассмотреть возможность разделения этой дозы на несколько приемов в день по следующей схеме: Глюкофаж XR с пролонгированным высвобождением 500 мг: 2 таблетки во время завтрака и 2 таблетки во время ужина. Если необходимого уровня гликемии не достигнуто, пациенты могут быть переведены на стандартный метформин в максимальной рекомендованной дозе 3000 мг/сут. Пациентам, получавшим метформин в таблетках, стартовая доза препарата Глюкофаж XR должна быть эквивалентна суточной дозе метформина в таблетках с немедленным высвобождением.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.
Держатель регистрационного удостоверения: ООО «Мерк», ул. Валовая, дом 35, г. Москва, 115054, Россия, Телефон: +7-495-937-33-04. Факс: +7-495-937-33-05.

Претензии потребителей направлять по адресу: ТОО «Ацино Каз», Казахстан, город Алматы, Бостандыкский район, Проспект Нурсултан Назарбаев, дом 223, н.п. 243, почтовый индекс 050047, Номер телефона: +7 727 364 56 61, +7 727 291 61 51. Адрес электронной почты: PV-KAZ@acino.swiss

Глюкофаж XR 500 мг №30 РК-ЛС-5№014774 от 26.12.19

Глюкофаж XR 750 мг №60 РК-ЛС-5№021100 от 22.01.20

Глюкофаж XR 1000 мг №60 РК-ЛС-5№021101 от 22.01.20

Полная информация содержится в инструкции для медицинского использования препарата.

Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей, а также для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской теме.

DOI: 10.18087/cardio.n581

Возможности клинического применения препарата эзетимиба Отрио (АО «АКРИХИН», Россия) у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, не достигших целевых значений показателей липидного обмена. Заключение Совета экспертов

Ж.Д. Кобалава¹, В.С. Гуревич^{2,3} (председатели), А.С. Галявич⁴, А.И. Каминный^{5,6}, В.В. Кашталап^{7,8}, В.Ю. Мареев⁹, А.В. Сусеков¹⁰, И.И. Шапошник¹¹ (участники)

¹ФГАОУ ВО «РУДН», 117198, Россия, Москва

²ФГБОУ ВО «СПбГУ» МЗ РФ, Научно-клинический центр «Кардиология», отдел атеросклероза, Россия, Санкт-Петербург

³ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, Россия, Санкт-Петербург

⁴ФГБОУ ВО «КГМУ» МЗ РФ, Россия, Республика Татарстан, Казань

⁵ФГБУ НМИЦ Кардиологии, отдел проблем атеросклероза, Россия, Москва

⁶ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Россия, Москва

⁷ФГБНУ «НИИ КПССЗ», Россия, г. Кемерово

⁸ФГБОУ ВО «КемГМУ» МЗ РФ, Россия, Кемерово

⁹МНОЦ МГУ им. М.И. Ломоносова, Россия, Москва

¹⁰ФГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ, Россия, Москва

¹¹ФГБОУ ВО ЮУГМУ, Россия, г. Челябинск

Настоящее Заключение Совета экспертов посвящено анализу доказательной базы, месту в современных клинических рекомендациях, анализу эффективности и безопасности, а также возможностям комбинированной терапии статинами и препаратом эзетимиба (Отрио, АО «АКРИХИН») у различных категорий пациентов в повседневной клинической практике в Российской Федерации. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают лидировать в структуре заболеваемости и смертности в РФ. Одним из главных модифицируемых факторов риска ССЗ является гиперхолестеринемия. Основа профилактики и лечения основных осложнений атеросклероза – терапия ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины), однако достижение целевых уровней ХС ЛНП на фоне монотерапии статинами в российской практике в различных категориях риска не превышает 50 %. Часть больных (до 12 %) не переносит терапию статинами, что требует поиска альтернативных схем терапии. Для оптимизации контроля уровня холестерина ХС ЛНП применяют комбинированную терапию статинами и эзетимибом. Эзетимиб – эффективный гиполипидемический препарат, ингибитор кишечной абсорбции ХС, хорошо изученный в международных и российских исследованиях, результаты которых показали хорошую переносимость, безопасность и эффективность (снижение уровня ХС ЛНП на 18 % в монотерапии). Отмечено, что комбинированная терапия низкими/средними дозами статинов и эзетимибом за счет двух синергичных механизмов действия (концепция «двойного ингибирования» ХС) позволяет весьма эффективно снижать уровень ХС ЛНП на 44–53 %, что сопоставимо с эффектом высоких доз статинов, а также уменьшает сердечно-сосудистый риск у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) и ОКС. Препарат Отрио (МНН Эзетимиб), таблетки 10 мг (АО «АКРИХИН», Россия), биоэквивалентен оригинальному препарату Эзетрол®, таблетки 10 мг (Шеринг-Плау Лабо Н В, Бельгия). Широкое применение генерического препарата Отрио в комбинации с различными статинами позволит значительно увеличить частоту достижения целевых уровней липидов у больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, в том числе у пациентов с ХПН, СД 2 типа и у лиц с высокой гиперхолестеринемией (ХС ЛНП > 5 ммоль/л) и, тем самым, уменьшить бремя сердечно-сосудистых заболеваний и смертности в РФ.

Ключевые слова: гиперлипидемия; гиперхолестеринемия; ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы; статины; ингибитор кишечной абсорбции холестерина; эзетимиб; Отрио; комбинированная терапия.

Ссылка для цитирования: Сусеков А.В., Кобалава Ж.Д., Гуревич В.С., Галявич А.С., Каминный А.И., Кашталап В.В., Мареев В.Ю., Шапошник И.И. Возможности клинического применения препарата эзетимиба Отрио (АО «АКРИХИН», Россия) у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, не достигших целевых значений показателей липидного обмена. Заключение Совета экспертов. Кардиология. 2019;59(5S):47–57

Автор, ответственный за подготовку текста заключения: Сусеков А.В., e-mail: asus99@mail.ru

Possibilities of clinical use of ezetimibe Otrio (JSC "AKRIKHIN", Russia) in patients with high and very high cardiovascular risk who have not reached the target values of lipid metabolism. Conclusion of the Board of experts

J.D. Kobalava¹, V.S. Gurevich^{2,3} (chairmen), A.S. Galyavich⁴, A.I. Kaminni^{5,6}, V.V. Kashtalap^{7,8}, V.Yu. Mareev⁹, A.V. Susekov¹⁰, I.I. Shaposhnik¹¹ (participants)

¹People's Friendship University of Russia, 117198, Russia, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, 6,

²Saint-Petersburg State University, Clinical-research center "Cardiology", Department of Atherosclerosis, 199034, Russia, St Petersburg, Universitetskaya Emb., 11,

³North-Western State Medical university n.a. I.I. Mechnikov, 195067, Russia, St. Petersburg, Piskarevskij prosp., 47,

⁴Kazan State Medical University, 420012, Russian Federation, Republic of Tatarstan, Kazan, Butlerova Str., 49,

⁵National Medical Research Center of Cardiology, Department of atherosclerosis, 121552, Russia, Moscow, 3 Cherepkovskaya str., 15a,

⁶Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russia, Ostrovityanova str., 1,

⁷Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 650002, Russia, Kemerovo, Sosnoviy blvd., 6,

⁸Kemerovo State Medical University, 650056, Russia, Kemerovo, Voroshilov str., 22a,

⁹Medical scientific and educational center of Lomonosov Moscow state University, 119192, Russia, Moscow, Lomonosov Ave., 27, bld. 10,

¹⁰Academy of Postgraduate Medical Education, 125993, Russia, Moscow, Barrikadnaya str., 2 / 1, bld. 1,

¹¹South-Ural State Medical University, 454092, Russia, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64

Key words: hyperlipidemia; hypercholesterolemia; HMG-CoA reductase inhibitors; statins; cholesterol intestinal absorption inhibitors; ezetimibe; Otrio; combination therapy

For citation: Susekov A.V., Kobalava J.D., Gurevich V.S., Galyavich A.S., Kaminni A. I., Kashtalap V.V., Mareev V.Yu., Shaposhnik I.I. Possibilities of clinical use of ezetimibe Otrio (JSC "AKRIKHIN", Russia) in patients with high and very high cardiovascular risk who have not reached the target values of lipid metabolism. Conclusion of the Board of experts. *Kardiologiya*. 2019;59(5S):47–57

This Conclusion of the Board of experts is devoted to the analysis of the evidence base, the position in modern clinical guidelines, the efficacy and safety analysis as well as the options of combined therapy with statins and ezetimibe (Otrio, JSC "AKRIKHIN") in various categories of patients in routine clinical practice in the Russian Federation. Cardiovascular diseases (CVD) continue to lead in the structure of morbidity and mortality in Russia. Hypercholesterolemia is one of the main modifiable risk factors for CVD. Administration of HMG-Co-A-reductase inhibitors (statins) remains the basis for the prevention and treatment of the main complications of atherosclerosis, but the achievement of target levels of LDL-C on of statin monotherapy in Russian practice among different categories of risk does not exceed 50 %. Proportion of patients (up to 12 %) does not tolerate statin therapy, which requires the search for alternative therapies. To optimize the control of the level of LDL-C, combination therapy with statins and ezetimibe is used. Ezetimibe is an effective lipid-lowering drug, an inhibitor of intestinal absorption of cholesterol, which was investigated in many international and Russian studies, the results of which have demonstrated good tolerability, safety and efficacy (reduction of LDL-C levels by 18 % in monotherapy). It was noted that the combined therapy with low/medium doses of statins and ezetimibe effectively reduces the level of LDL-C by 44–53 %, which is comparable to the effect of high doses of statins and reduces CV risk in patients with CKD and ACS. Otrio (INN Ezetimib) tablets 10 mg (JSC "AKRIKHIN", Russia) has demonstrated bioequivalence to the original drug Ezetrol tablets 10 mg (Schering-plough Labo N. V, Belgium). Broad use of a new generic product Otrio in combination with different statins will significantly increase the frequency of achievement of target lipid levels in patients with high and very high CV risk, including patients with chronic renal failure, type 2 diabetes and in patients with high hypercholesterolemia (LDL-C > 5 mmol/l) and, ultimately, reduce the burden of CV disease and mortality in Russia.

Information about the corresponding author prepared the text of the conclusion: Susekov A.V., e-mail: asus99@mail.ru

1. Актуальность проблемы

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают лидировать в структуре заболеваемости и смертности в РФ, составляя около 56 % от всех смертей [1–4]. Основной вклад в сердечно-сосудистую (СС) смертность в российской популяции вносят большие модифицируемые ФР, среди которых повышение САД (47 % у мужчин, 55 % у женщин), повышение уровня ХС ЛНП (20 и 29 % у мужчин и женщин соответственно), а также курение табака (44 % у мужчин и 10 % у женщин) [2]. По данным исследования ЭССЕ-РФ, частота гиперхолестеринемии в РФ достигает более 50 % как у мужчин, так и у женщин [3]. В исследовании

АРГО гиперхолестеринемия выявлена у 81,3 % женщин и 78,9 % мужчин [4].

Повышение в плазме крови уровня ЛНП и ЛОНП – самый важный модифицируемый ФР развития и прогрессирования атеросклероза и его осложнений [5–7].

В последнее десятилетие, с открытием новых терапевтических мишеней (проконвертаза PCSK9, apo B 100, apo C-III, Лп (a)) и препаратов для гиполипидемической терапии (ингибиторы PCSK9, эзетимиб, ингибиторы apo C-III, ASO Лр (a), бемпедоевая кислота) появились новые возможности контроля уровня атерогенных липидов и снижения СС риска, связанного с по-

вышением ЛНП и ТГ [8–13]. Вместе с тем в повседневной клинической практике монотерапия ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины) остается основой для профилактики и лечения больных умеренного, высокого и очень высокого СС риска с различными дислипидемиями [6, 7, 14–17].

2. Монотерапия статинами: механизм действия, влияние на показатели липидного обмена, безопасность и резидуальный (остаточный) сердечно-сосудистый риск

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) используются в клинической практике уже более 45 лет

[5–7, 14–17]. Статины (ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин и питавастатин) различаются по своей структуре, показателям фармакокинетики, потенциалу подавления активности ГМГ-КоА-редуктазы и доказательной базе, но характерным (и основным терапевтическим) эффектом всех этих препаратов является дозозависимое снижение ХС ЛНП (на 27–65 %). В международных рекомендациях терапия статинами представлена в рамках концепции снижения уровня ХС ЛНП на ≥ 30 % (для больных с умеренным и высоким риском) и ≥ 50 % (для больных с очень высоким СС риском) с высокой степенью доказательности IA-IC [5–7]. Серия метаанализов результатов многочисленных клинических исследований эффективности статинов продемонстрировала высокодостоверное снижение СС и общей смертности при первичной и вторичной профилактике атеросклероза, независимо от пола, возраста, исходных показателей липидов и степени СС риска [15–19].

Подавление активности ГМГ-КоА-редуктазы приводит к серии последовательных реакций, в результате которых снижается внутриклеточная концентрация ХС ЛНП и активируется белок SREBP (Sterol Regulatory Element Binding Protein), что запускает механизм экспрессии ЛНП рецепторов на поверхности гепатоцитов, и концентрация ХС ЛНП в плазме крови снижается на 27–65 % от исходного уровня, в зависимости от дозы статина [20, 21]. В соответствии с механизмом обратной связи на фоне снижения внутриклеточной концентрации ХС компенсаторно возрастает абсорбция ХС в кишечнике (ХС пищи и ХС желчных кислот) [21]. Величина такого повышения может составить до 20 % и, отчасти по этой причине, каждое удвоение дозы статина приводит к дополнительному снижению уровня ХС ЛНП лишь на 6 % (правило шести).

Эффективность статинов в отношении снижения уровня ХС ЛНП возрастает в ряде (начальная – максимальная суточная доза): флувастатин (20–160 мг/сут.), правастатин

(40–80 мг/сут.), симвастатин (10–40 мг/сут.), питавастатин (1–4 мг/сут.), аторвастатин (10–80 мг/сут.) и розувастатин (10–40 мг/сут.) [6, 7]. Монотерапия статинами позволяет снизить уровень ХС ЛНП на 27–65 % от исходных значений, причем ответ каждого пациента на лечение может сильно варьировать.

В Консенсусе EAS 2018 года приведены данные о безопасности терапии статинами в отношении низкого риска мышечных, когнитивных, почечных нарушений, риска развития СД 2 типа, протеинурии (при приеме высоких доз), а также наиболее известного врачебного заблуждения – риска побочных реакций со стороны гепатобилиарной системы [19]. Статины являются основным классом препаратов, применяемых в первичной и вторичной профилактике атеросклероза, однако часть больных (по разным источникам 5–12 %) не переносит лечения статинами, в основном по причине статин-ассоциированных мышечных симптомов (SAMS) [22]. Для таких пациентов разработаны альтернативные алгоритмы гиполипидемической терапии, в частности, применение комбинации статинов и эзетимиба [23].

Несмотря на прогресс современной доказательной кардиологии и липидологии, существуют большие барьеры в достижении целевых уровней ХС ЛНП у больных на фоне терапии статинами в повседневной клинической практике [4, 24, 25]. В частности, по результатам исследования DYSIS у больных, получающих статины после ОКС, достижение целевых уровней ХС ЛНП $< 1,8$ ммоль/л в Азии составило 32,6 %, в Европе – 29,6 % и на Ближнем Востоке – 28,2 % [26]. В российской когорте пациентов с очень высоким СС риском в исследовании DYSIS достижение целевого уровня ХС ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л не превысило 12,2 % [24]. Более поздние российские наблюдательные исследования также продемонстрировали неадекватность терапии статинами (назначение низких доз, небольшая длительность приема, недостижение целевых уровней ХС ЛНП) [4, 25]. Таким образом, несмотря на доступность терапии статинами (снижение цен на оригинальные статины и

большой выбор статинов-генериков) контроль уровня ХС ЛНП практически у всех категорий пациентов (умеренного, высокого и очень высокого СС риска) остается неадекватным и вносит значительный вклад в резидуальный (остаточный) СС риск в нашей стране.

3. Эзетимиб: механизм действия, влияние на показатели липидного обмена, безопасность и доказательная база

Эзетимиб – первый представитель класса ингибиторов абсорбции ХС в кишечнике, был открыт SB Rosenblum с соавт. в 1998 г. [27]. Этот препарат подавляет всасывание ХС и фитостеролов в кишечнике, что приводит к снижению уровней ХС ЛНП (с последующим компенсаторным увеличением активности ГМГ-КоА-редуктазы), ТГ и повышению уровня ХС ЛВП. Эзетимиб действует местно, в мицеллярном аппарате тонкого кишечника, избирательно блокирует транспортный белок ХС – NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1) и, как следствие, снижает абсорбцию пищевого и билиарного ХС примерно на 50 % [28]. После приема внутрь эзетимиб быстро всасывается и интенсивно метаболизируется в тонком кишечнике и печени путем конъюгации в фармакологически активный фенольный глюкуронид (эзетимиб-глюкуронид).

Максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) эзетимиб-глюкуронида наблюдается через 1–2 часа, эзетимиба – через 4–12 ч. Эзетимиб и эзетимиб-глюкуронид медленно выводятся из плазмы крови в процессе кишечного-печеночной рециркуляции. Период полувыведения для эзетимиба и эзетимиб-глюкуронида составляет примерно 22 ч, что позволяет назначать его один раз в сутки (утром или вечером). Экскреция препарата и его метаболитов происходит преимущественно с желчью. По данным фармакокинетических исследований [29], не отмечено существенных различий концентраций эзетимиба в плазме крови у пожилых людей, у лиц мужского и женского пола или зависимости концентраций препарата от приема

пищи. Эзетимиб не метаболизируется изоферментом цитохрома 3A4 P-450, в отличие от большинства статинов и многих других препаратов. Обычно эзетимиб назначают в суточной дозе 10 мг, однако в доклинических исследованиях сообщалось о хорошей переносимости суточных доз до 50 мг. Эзетимиб, в отличие от секвестрантов желчных кислот, не влияет на метаболизм желчных кислот и не снижает абсорбцию жирорастворимых витаминов А и D. Доклинические исследования эзетимиба показали, что он практически не оказывает действия ни на активность АСТ (аспартатаминотрансфераза), СЕТР (белок, переносящий эфиры ХС), МТР (микросомальный переносящий белок), ни на рецепторы, участвующие в метаболизме ЛВП (ABCA1 (ATP-binding cassette A1), SRB1 (scavenger receptor class B type I)), и, следовательно, не повышает уровень ХС ЛВП. С учетом того, что монотерапия эзетимибом разнонаправленно действует на синтез и абсорбцию ХС, суммарный эффект в снижении уровня ХС ЛНП плазмы крови небольшой и составляет 15–20 %.

Важно отметить, что монотерапия как препаратами класса ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, так и ингибиторами абсорбции ХС, активирует физиологические компенсаторные механизмы, направленные на поддержание уровня ХС в плазме крови. На фоне снижения уровня ХС, опосредованного действием статинов, компенсаторно увеличивается абсорбция ХС в кишечнике. И напротив, подавление абсорбции ХС в кишечнике с помощью эзетимиба может вызывать компенсаторное увеличение синтеза ХС в гепатоцитах и периферических тканях.

Применение комбинации низких или средних доз статинов (например, симвастатина 20–40 мг/сут., аторвастатина 10–20 мг/сут., розувастатина 5–10 мг/сут.) и эзетимиба задействует два комплементарных друг другу механизма: снижение внутриклеточной концентрации ХС с усилением захвата ХС ЛНП гепатоцитами (за счет действия статинов) и снижение абсорбции ХС в кишечнике (действие эзетимиба). Эти механизмы

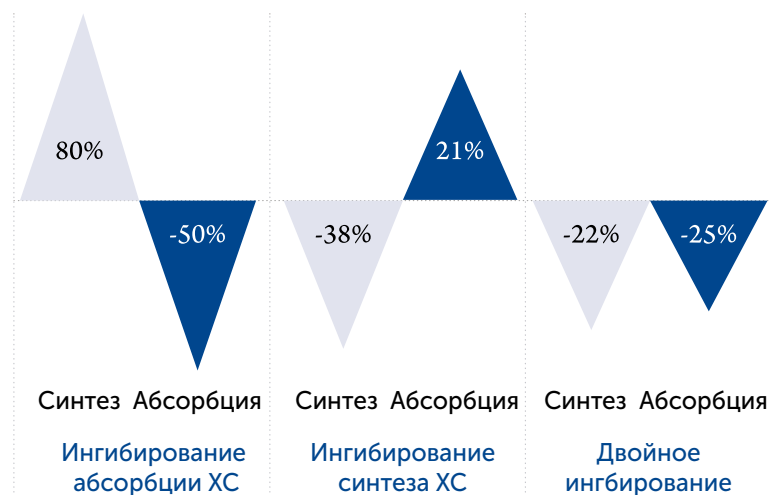


Рисунок 1. Концепция двойного ингибирования холестерина

действуют синергично («двойное ингибирование ХС») и могут обеспечить такой же суммарный эффект, как от монотерапии статинами в высокой дозе – снижение уровня ХС ЛНП на 45–65 % от исходных значений (рис. 1).

Эффективность в отношении показателей липидного обмена, переносимость и безопасность эзетимиба при назначении как в режиме монотерапии, так и в комбинации со статинами, включая фиксированную комбинацию симвастатин 10–80 мг + эзетимиб 10 мг, хорошо изучены в исследованиях III и IV фазы [30–35]. Снижение уровня ХС ЛНП в группе пациентов, получавших эзетимиб + симвастатин, варьировало в диапазоне от 44 до 57 %; ТГ – от 20 до 28 %; повышение уровня ХС ЛВП – от 8 до 11 %. При назначении эзетимиба в дозе 10 мг и симвастатина в дозе 10 мг было достигнуто снижение ХС ЛНП на 44 %, как и при монотерапии симвастатином в дозе 80 мг [30]. При комбинированной терапии аторвастатином в дозе 10 мг и эзетимибом снижение уровня ХС ЛНП составило 53 % (сопоставимо с эффектом от монотерапии аторвастатином в дозе 80 мг – 54 %) [31]. В исследовании EXPLORER добавление эзетимиба к терапии розувастатином в дозе 40 мг позволило добиться снижения уровня ХС ЛНП на 69,8 % (по сравнению со снижением уровня ХС ЛНП на 57,1 % в группе, получавшей розувастатин 40 мг) [32].

В ряде исследований эзетимиб добавлялся к текущей терапии стати-

нами, например, в работе Gagner C. с соавт. [33]. В этом исследовании при назначении эзетимиба в дополнение к текущей терапии статинами через 6 недель отмечалось дополнительное снижение уровня ХС ЛНП на 25,1 %, в то время как у больных на фоне приема плацебо и продолжения терапии статинами снижение составляло всего 3,7 %. Изменения уровня ТГ и ХС ЛВП были небольшими и составили +14 % и +2,5 % (группа статин + эзетимиб) и +2,9 % и +1 % (статин + плацебо) соответственно. Таким образом, комбинированная терапия статинами и эзетимибом обеспечивает дополнительное снижение ХС ЛНП на 18–25 % и существенно увеличивает число больных, достигающих целевых уровней ХС ЛНП.

Международная программа клинических исследований эзетимиба в комбинации со статинами включала ряд крупных исследований с инструментальными и «твердыми» конечными точками ENHANCE [36], SEAS [37], SHARP [38], SANDS [39], IMPROVE-IT [40]. Основные результаты этих исследований представлены в таблице 1. Как видно из таблицы, дополнительное снижение ХС ЛНП в группах терапии, включающей эзетимиб, было значительным и составило 31–55 %. В исследованиях SHARP [у пациентов с гиперлипидемией и хронической болезнью почек (ХБП)] и IMPROVE-IT (пациентов с ОКС) существенное снижение ХС ЛНП реализовалось в дополнительное снижение СС риска у пациентов,

получавших комбинированную терапию, по сравнению с пациентами контрольных групп. Исследования, в рамках которых в качестве первичной конечной точки использовалась толщина комплекса «интима-медиа» (ТКИМ), закончились либо с отрицательными результатами (ENHANCE), либо с неочевидной пользой (SEAS, SANDS).

Безопасность лечения комбинацией эзетимиба и статинов хорошо изучена и представлена в оригинальных публикациях крупных исследований SHARP (n = 4 650) у больных с ХПН и IMPROVE-IT (n = 9 067) у больных с ОКС. В частности, в исследовании SHARP частота повышения креатинфосфокиназы (КФК) > 5 ≤ 10 верхнего предела нормы у больных на фоне комбинированной терапии составила 1,1 % (не отличалась от частоты в контрольной группе), повышение активности трансаминаз печени – 0,6 %. В этом исследовании специально мониторировали частоту развития рака различных локализаций. К концу исследования не было зарегистрировано различия в частоте возникновения и смертности от онкологических заболеваний

в группах активной терапии (9,4 %) и в контрольной группе (9,5 %) [38]. Аналогично, в более крупном исследовании IMPROVE-IT частота повышения активности трансаминаз у пациентов, получавших комбинацию симвастатина и эзетимиба составляла 2,3 %, в контрольной группе (симвастатин) – 2,5 %; миопатия была диагностирована лишь у 0,1 % больных (симвастатин + эзетимиб) и у 0,2 % в контрольной группе [40].

Положительные эффекты эзетимиба также доказаны в исследованиях менделевской рандомизации, которые показали, что у больных с потерей функции белка NPC1L1 (что аналогично подавлению функции белка NPC1L1 на фоне приема эзетимиба) регистрируется снижение уровня ХС ЛНП и снижение СС риска [41].

4. Клинические исследования эзетимиба в России

Эффективность назначения эзетимиба как в режиме монотерапии, так и в комбинации со статинами хорошо изучена в российских исследованиях [42, 43]. Так, в наблюда-

тельной программе «Исследование двух столиц» участвовали 350 пациентов из Москвы (n = 232) и Санкт-Петербурга (n = 118) [42]. Основной целью «Исследования двух столиц» являлось изучение эффективности и безопасности эзетимиба, добавленного к стандартной терапии статинами, у больных в обычной клинической практике. Средний возраст больных составил 57 лет, мужчин было 60 %. Ишемическая болезнь сердца была выявлена у 255 (83 %) пациентов, число больных с абсолютным риском по алгоритму SCORE менее 5 % за 10 лет – 59 (18 %) из 327 пациентов. В «Исследовании двух столиц» было получено дополнительное снижение уровня ХС ЛНП на 30–33 %. При назначении гиполипидемической терапии с целью первичной профилактики число больных, достигших целевых значений ХС ЛНП после добавления эзетимиба к текущей терапии статинами, увеличилось на 53 %, а при вторичной профилактике – на 33,5 %. Дополнительное снижение уровня ХС ЛНП у лиц с СД II типа составило 31,8 % [42]. Переносимость комбинированной терапии

Таблица 1. Программа клинических исследований эзетимиба / симвастатина с инструментальными и «твердыми конечными точками»

Исследование	Больные (n). Время наблюдения	Что изучается. Первичная конечная точка (КТ)	Лечебный режим	Основные результаты
ENHANCE [36]	Семейная ГЛП. n = 720, 24 мес.	Динамика ТКИМ	Эзетимиб 10 мг + Симвастатин 80 мг vs Симвастатин 80 мг	Δ %ЛНП –55,6 %. Нет достоверной разницы по первичной КТ
SEAS [37]	Аортальный стеноз. n = 1873, 4 года	Большие СС события	Эзетимиб 10 мг + Симвастатин 40 мг vs плацебо	Δ %ЛНП –61 %. Нет достоверной разницы по первичной КТ
SHARP [38]	ХПН. n = 9270, 4–9 лет	Большие СС события	Эзетимиб 10 мг + Симвастатин 20 мг vs плацебо	Абс. разница между группами по ЛНП в 31 мес – 0,85 ммоль/л MACE – 17 %, p = 0,0021
SANDS [39]	Больные с СД 2 типа. n = 427, 36 мес.	Толщина комплекса «интима-медиа» (ТКИМ)	Статины vs статины + эзетимиб	Δ % ЛНП между группами –31 %. Δ % ТКИМ (статины + эзетимиб vs статины) – 0,05 мм (p = 0,001)
IMPROVE-IT [40]	ОКС. n = 18144, 6 лет	Большие СС события	Эзетимиб 10 мг + Симвастатин 40 мг vs Симвастатин 40 мг	Δ % ЛНП между группами –24 %. Отношение риска по первичной КТ 0,936; p = 0,016

была хорошей ($n = 175$), средние уровни АСТ, АЛТ и КФК в режимах монотерапии и комбинированной терапии достоверно не отличались. У одного пациента из 175 (0,6 %) на фоне комбинированной терапии было отмечено бессимптомное повышение КФК до 600 ЕД/л без сопутствующего повышения активности ферментов печени.

В рандомизированном исследовании «ЭСКАДРА» изучалась гиполипидемическая эффективность эзетимиба (10 мг) в режиме монотерапии и в комбинации с начальными дозами (10 мг) симва-, аторва- и розувастатина в течение 6 мес. [43]. Через 3 мес. лечения уровень ХС ЛНП в группе пациентов, получавших монотерапию статинами, снизился до 2,66–2,98 ммоль/л. Снижение ХС ЛНП в группе терапии эзетимибом было достоверным и составило 16,4 %. Через 3 мес. терапии в группе эзетимиба достижение целевого уровня ХС ЛНП составило 17 %, в группе симвастатина – 42 %, в группе аторвастатина – 31 %, розувастатина – 58 %. За 6 мес. у пациентов, переведенных на комбинированную терапию, снижение уровня ХС ЛНП составило 40–51 % [43].

5. Позиции эзетимиба в международных и Российских клинических Рекомендациях

Ингибитор абсорбции ХС эзетимиб представлен во многих международных рекомендациях по диагностике и лечению дислипидемий (ESC/ EAS, 2016, АНА /ACC, 2018) в качестве эффективного препарата, применение которого в комбинации со статинами позволяет добиться дополнительного снижения уровня ХС ЛНП на 13–20 % у различных групп пациентов, а также снижения СС риска у пациентов после ОКС и больных с ХБП [6, 7, 14, 44, 45].

В соответствии с Европейскими рекомендациями эзетимиб следует добавить к терапии статинами при недостижении целевых уровней ХС ЛНП (класс Па, уровень В) [6].

Рекомендации Американской ассоциации сердца/Американского колледжа кардиологии (АНА /ACC) 2018 г. регламентируют назначение

эзетимиба в добавление к максимально переносимой дозе статинов у пациентов с ССЗ, не достигающими целевого уровня ХС ЛНП (класс Пв, уровень В). Более того, согласно клиническим рекомендациям АНА/ACC 2018 г. комбинированная терапия средними дозами статинов и эзетимибом потенциально может снизить СС риск сопоставимо с монотерапией высокими дозами статинов. Таким образом, оправдано добавление эзетимиба к терапии средними дозами статинов у пациентов, которым показана, но по каким-либо причинам невозможна, высокодозовая терапия статинами (при уровне ХС ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л). То же справедливо для любого пациента, у которого уровень ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л сохраняется на фоне терапии максимально переносимыми дозами статинов. Кроме того, рекомендациями АНА/ACC 2018 г. предусматривается, что назначение эзетимиба в добавление к максимально переносимым дозам статинов должно предшествовать назначению ингибиторов PCSK9 пациентам с СС заболеваниями и очень высоким риском повторных сердечно-сосудистых событий при уровне ХС ЛНП $\geq 1,8$ ммоль/л, так как по данным проведенных симуляционных исследований, добавление эзетимиба к терапии статинами должно привести к достижению целевых уровней ХС ЛНП у большинства таких пациентов [7].

Российские клинические рекомендации также рассматривают применение эзетимиба для коррекции гиперлипидемии преимущественно в контексте комбинированной терапии со статинами и предполагают назначение комбинированной терапии эзетимибом и статинами при недостижении целевых уровней ХС ЛНП на фоне терапии статинами (класс Пв, уровень В) [46, 47] как в общей популяции пациентов, так и в субпопуляциях пациентов с ХБП, СД 1 и 2 типов [46, 48].

Комбинированная терапия статинами и эзетимибом снижает СС риск у больных, перенесших ОКС, а также у больных с ХБП [48]. У пациентов с ХБП в возрасте >50 лет СКФ <60 мл/мин/1,73 м², не находя-

щихся на диализе и не имеющих почечного трансплантата (категории СКФ С3а-С5), рекомендуется лечение статинами или комбинацией статин + эзетимиб (класс доказательности IA) [46].

6. Исследование биоэквивалентности «ОТРИО»

В связи с окончанием патента на оригинальный препарат эзетимиба летом 2019 г. представляется актуальным вывод на российский фармацевтический рынок и внедрение в клиническую практику хорошо изученных в исследованиях биоэквивалентности генериков этого препарата. В 2018 г. было проведено исследование биоэквивалентности двух препаратов эзетимиба – Отрио, таблетки 10 мг (АО «АКРИХИН», Россия) и Эзетрол®, таблетки 10 мг (Шеринг-Плау Лабо Н. В., Бельгия) у 64 здоровых добровольцев после однократного приема натощак. Исследование проводилось в соответствии со стандартами Надлежащей клинической практики (GCP) и законодательством РФ. Добровольцы были включены в открытое, рандомизированное, перекрестное исследование. Препараты (исследуемый и препарат сравнения) назначались однократно натощак с периодом между приемом не менее 14 дней и последующим забором крови в течение 72 ч. Количественное определение концентрации эзетимиба в плазме осуществляли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС /МС). Фармакокинетические параметры определяли для обоих препаратов. В соответствии с результатами этого исследования границы оцененных 90 % доверительных интервалов для отношений L_p -преобразованных AUCt и C_{max} находились в пределах 80–125 %. Согласно действующим международным и российским руководствам, препарат Отрио (таблетки 10 мг, производство АО «АКРИХИН», Россия), биоэквивалентен оригинальному препарату Эзетрол®, таблетки 10 мг (Шеринг-Плау Лабо Н. В., Бельгия) [47].

7. Заключение

1) Сердечно-сосудистые заболевания и их осложнения продолжают лидировать в структуре заболеваемости и смертности в РФ (> 50 %). Одним из главных модифицируемых факторов СС риска является гиперхолестеринемия (по данным наблюдательных исследований – до 70 % в РФ).

2) Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) являются основным классом лекарственных средств, который применяется для профилактики и лечения пациентов высокого СС риска и больных с наследственными дислипидемиями. Статины хорошо изучены, эффективны и безопасны, а также интегрированы в алгоритмы лечения в международных рекомендациях (степень доказательности I A). Вместе с тем существует ряд трудностей в лечении пациентов статинами, из-за чего в реальной клинической практике достижение целевого уровня ХС ЛНП не превышает 50 %. Значительная часть больных (до 12 %) не переносит терапию статинами, что требует поиска альтернативных схем терапии.

3) Эзетимиб – ингибитор абсорбции ХС – хорошо изучен в рамках ряда международных клинических исследований как в режиме монотерапии, так и в комбинации с симвастатином (преимущественно) и другими статинами, в том числе в исследованиях с «твердыми» конечными точками. Отмечено, что комбинированная терапия низкими /

средними дозами статинов и эзетимибом за счет двух синергичных механизмов действия (концепция «двойного ингибирования» ХС) позволяет весьма эффективно снижать уровень ХС ЛНП на 44–53 %, что сопоставимо с эффектом высоких доз статинов. Добавление эзетимиба к текущей терапии статинами позволяет увеличить эффективность гипوليлипидемической терапии в отношении снижения уровня ХС ЛНП на 18–25 %. Безопасность комбинированной терапии статинами и эзетимибом эквивалентна безопасности монотерапии статинами в сопоставимой дозе. Эта комбинация, как правило, переносится лучше, чем высокие дозы статинов и имеет преимущества у больных, имеющих риск развития миопатии и статин-индуцированного СД 2 типа. Эзетимиб также продемонстрировал эффективность и безопасность в российских исследованиях.

4) В соответствии с международными рекомендациями терапия эзетимибом в комбинации с любыми статинами показана больным с высоким и очень высоким СС риском, у которых не достигнуты целевые уровни ХС ЛНП на фоне монотерапии максимально переносимыми дозами статинов, а также при непереносимости высоких доз статинов (степень доказательности IIa B).

5) По мнению экспертов, добавление эзетимиба в дозе 10 мг/сут. к терапии статинами может быть рекомендовано большинству больных

высокого и очень высокого СС риска, если в течение 4–12 недель после начала терапии оптимальными стартовыми дозировками статинов не достигнуты целевые уровни ХС ЛНП. Эффективность комбинированной терапии эзетимибом и статинами в отношении снижения СС риска также актуальна в субпопуляциях пациентов с СД и ХБП. Немедленное назначение комбинированной терапии статином в сочетании с эзетимибом может быть рассмотрено при ХС ЛНП > 4,9 ммоль/л, например, при семейной гиперхолестеринемии.

6) В 2019 г., в связи с окончанием патентной защиты на оригинальный эзетимиб, внедрение в российскую клиническую практику хорошо изученных и доступных по стоимости воспроизведенных препаратов (генериков) эзетимиба становится актуальным. Препарат Отрио (МНН Эзетимиб), таблетки 10 мг (АО «АКРИХИН», Россия), продемонстрировал биоэквивалентность оригинальному препарату Эзетрол® 10 мг (Шеринг-Плау Лабо Н В, Бельгия). Широкое применение генерического препарата Отрио в комбинации с различными статинами позволит значительно увеличить частоту достижения целевых уровней липидов у больных высокого и очень высокого СС риска, в том числе у пациентов с семейной гиперхолестеринемией, ХПН, СД 2 типа и у лиц с ХС ЛНП > 5 ммоль/л, и тем самым уменьшить бремя СС заболеваний и смертности в РФ.

Список литературы:

1. Boytsov S.A., Shalnova S.A., Deev A.D. Cardiovascular mortality in the Russian Federation and possible mechanisms of its changes. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2018;118 (8):98–103. [Russian: Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации и возможные механизмы ее изменения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(8):98–103]. DOI: 10.17116/jnevro201811808198
2. Shal'nova S.A., Deev A.D., Balanova Yu.A., Kapustina A.V., Imaeva A.E., Muromtseva G.A. et al. Twenty years trends of obesity and arterial hypertension and their association in Russia. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16 (4):4–10. [Russian: Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А., Капустина А.В., Имаева А.Э., Муромцева Г.А. и др. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(4):4–10]. DOI: 10.15829/1728-8800-2017-4-4-10
3. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., Artamonova G.V., Gatagonova T.M., Duplyakov D.V. et al. The prevalence of non-infectious disease risk factors in the Russian population in 2012–2013. Results of the ESSE-RF study. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13 (6):4–11. [Russian: Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4–11]
4. Akhmedzhanov N.M., Nebieridze D.V., Safaryan A.S., Vygodin V.A., Shuraev A.Yu., Tkacheva O.N. et al. Analysis of hypercholesterolemia prevalence in the outpatient practice (according to the ARGO study): part I. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11 (3):253–60. [Russian: Ахмеджанов Н.М., Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., Выгодин В.А., Шураев А.Ю., Ткачева О.Н. и др. Анализ распространенности гиперхолестеринемии в условиях амбулаторной практики (по данным исследования АРГО): часть I. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015;11(3):253–60]

5. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*. 2017;38(32):2459–72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144
6. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal*. 2016;37(39):2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272
7. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2018; [Epub ahead of print]. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625
8. Blazing MA, Giugliano RP, de Lemos JA, Cannon CP, Tonkin A, Ballantyne CM et al. On-treatment analysis of the Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT). *American Heart Journal*. 2016;182:89–96. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.09.004
9. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(18):1713–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
10. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(12):1119–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
11. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(22):2097–107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174
12. Ray KK, Stoekenbroek RM, Kallend D, Leiter LA, Landmesser U, Wright RS et al. Effect of an siRNA Therapeutic Targeting PCSK9 on Atherogenic Lipoproteins: Prespecified Secondary End Points in ORION 1. *Circulation*. 2018;138(13):1304–16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034710
13. Ballantyne CM, McKenney JM, MacDougall DE, Margulies JR, Robinson PL, Hanselman JC et al. Effect of ETC-1002 on Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Hypercholesterolemic Patients Receiving Statin Therapy. *The American Journal of Cardiology*. 2016;117(12):1928–33. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.03.043
14. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*. 2016;37(29):2315–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
15. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *The Lancet*. 2005;366(9493):1267–78. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67394-1
16. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a metaanalysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet*. 2010;376(9753):1670–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5
17. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *The Lancet*. 2012;380(9841):581–90. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60367-5
18. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *The Lancet*. 2015;385(9976):1397–405. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61368-4
19. Mach F, Ray KK, Wiklund O, Corsini A, Catapano AL, Bruckert E et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence – focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *European Heart Journal*. 2018;39(27):2526–39. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy182
20. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *Journal of Lipid Research*. 1992;33(11):1569–82. PMID: 1464741
21. Turley SD. Dietary cholesterol and mechanisms of cholesterol absorption. *European Heart Journal*. 1999;1(Suppl):S29–35
22. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy – European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European Heart Journal*. 2015;36(17):1012–22. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv043
23. Stein EA, Ballantyne CM, Windler E, Sirnes PA, Sussekov A, Yigit Z et al. Efficacy and Tolerability of Fluvastatin XL 80 mg Alone, Ezetimibe Alone, and the Combination of Fluvastatin XL 80 mg With Ezetimibe in Patients With a History of Muscle-Related Side Effects With Other Statins. *The American Journal of Cardiology*. 2008;101(4):490–6. DOI: 10.1016/j.amj-card.2007.09.099
24. Oganov R.G., Kukharchuk V.V., Arutyunov G.P., Galyavich A.S., Gurevich V.S., Duplyakov D.V. et al. Persistent dyslipidemia in statin-treated patients: Russian real-world clinical practice data (Russian part of the DYSIS Study). *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2012;11(4):70–8. [Russian: Оганов Р.Г., Кухарчук В.В., Арутюнов Г.П., Галявич А.С., Гуревич В.С., Дупляков Д.В. и др. Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012;11(4):70–8]
25. Ershova A.I., Meshkov A.N., Yakushin S.S., Loukianov M.M., Moseychuk K.A., Martsevich S.Yu. et al. Diagnosis and treatment of patients with severe hypercholesterolemia in real outpatient practice (according to the RECVASA registry). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(6):612–6. [Russian: Ершова А.И., Мешков А.Н., Якушин С.С., Лукьянов М.М., Мосейчук К.А., Марцевич С.Ю. и др. Диагностика и лечение больных с выраженной гиперхолестеринемией в реальной амбулаторно-клинической практике. (по данным регистра РЕКВАЗА). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(6):612–6]
26. Gitt AK, Lautsch D, Ferrières J, De Ferrari GM, Vyas A, Baxter CA et al. Contemporary data on treatment practices for low-density lipoprotein cholesterol in 6794 patients with stable coronary heart disease across the world. *Data in Brief*. 2018;18:1937–40. DOI: 10.1016/j.dib.2018.04.092
27. Rosenblum SB, Huynh T, Afonso A, Davis HR, Yumibe N, Clader JW et al. Discovery of 1-(4-Fluorophenyl)-(3R)-[3-(4-fluorophenyl)-(3S)-hydroxypropyl]-(4S)-(4-hydroxyphenyl)-2-azetidinone (SCH 58235): A Designed, Potent, Orally Active Inhibitor of Cholesterol Absorption. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1998;41(6):973–80. DOI: 10.1021/jm970701f

28. Sparrow CP, Patel S, Baffic J, Chao YS, Hernandez M, Lam MH et al. A fluorescent cholesterol analog traces cholesterol absorption in hamsters and is esterified in vivo and in vitro. *Journal of Lipid Research*. 1999;40(10):1747–57. PMID: 10508194
29. Bays HE, Moore PB, Dreihobl MA, Rosenblatt S, Toth PD, Dujovne CA et al. Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clinical Therapeutics*. 2001;23(8):1209–PMID: 11558859
30. Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(12):2125–34. PMID: 12505224
31. Ballantyne CM, Hourli J, Notarbartolo A, Melani L, Lipka LJ, Suresh R et al. Effect of Ezetimibe Coadministered With Atorvastatin in 628 Patients With Primary Hypercholesterolemia: A Prospective, Randomized, Double-Blind Trial. *Circulation*. 2003;107(19):2409–15. DOI: 10.1161/01.CIR.0000068312.21969.C8
32. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, Vogt A, Eber B, Sosef F et al. Efficacy and Safety of Rosuvastatin 40 mg Alone or in Combination With Ezetimibe in Patients at High Risk of Cardiovascular Disease (Results from the EXPLORER Study). *The American Journal of Cardiology*. 2007;99(5):673–80. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.10.022
33. Gagné C, Bays HE, Weiss SR, Mata P, Quinto K, Melino M et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. *The American Journal of Cardiology*. 2002;90(10):1084–91. PMID: 12423708
34. Catapano AL, Davidson MH, Ballantyne CM, Brady WE, Gazzara RA, Tomassini JE et al. Lipid-altering efficacy of the ezetimibe/simvastatin single tablet versus rosuvastatin in hypercholesterolemic patients. *Current Medical Research and Opinion*. 2006;22(10):2041–53. DOI: 10.1185/030079906X132721
35. Catapano A, Brady WE, King TR, Palmisano J. Lipid altering-efficacy of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with rosuvastatin: a meta-analysis of pooled data from 14 clinical trials. *Current Medical Research and Opinion*. 2005;21(7):1123–30. DOI: 10.1185/030079905X50642
36. Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESG, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AFH et al. Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(14):1431–43. DOI: 10.1056/NEJMoa0800742
37. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K et al. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(13):1343–56. DOI: 10.1056/NEJMoa0804602
38. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2011;377(9784):2181–92. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60739-3
39. Fleg JL, Mete M, Howard BV, Umans JG, Roman MJ, Ratner RE et al. Effect of Statins Alone Versus Statins Plus Ezetimibe on Carotid Atherosclerosis in Type 2 Diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(25):2198–205. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.10.031
40. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(25):2387–97. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489
41. Ference BA, Majeed F, Penumetcha R, Flack JM, Brook RD. Effect of Naturally Random Allocation to Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol on the Risk of Coronary Heart Disease Mediated by Polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or Both. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(15):1552–61. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.02.020
42. Susekov A.V., Zubareva M.Yu., Kukharchuk V.V. Results of the observation program on ezetimibe “Study of two capitals”. *Pharmateka*. 2006;8:65–70. [Russian: Сусяков А.В., Зубарева М.Ю., Кухарчук В.В. Результаты наблюдательной программы по эзетимибу «Исследование двух столиц». *Фарматека*. 2006;8:65–70]
43. Zubareva M.Yu., Rozhkova T.A., Solovyeva E.Yu., Susekov A.V. ESCADRA: a randomised study. Part I: lipid-lowering effectiveness, safety and tolerability of ezetimibe, initial doses of original statins, and the combination of ezetimibe with initial doses of statins in patients with coronary heart disease and hyperlipidemia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2010;9(6):74–82. [Russian: Зубарева М.Ю., Рожкова Т.А., Соловьева Е.Ю., Сусяков А.В. Рандомизированное исследование ЭСКАДРА. Часть I: гиполипидемическая эффективность, безопасность и переносимость эзетимиба, начальных доз оригинальных статинов и комбинации эзетимиба с начальными дозами статинов у больных ишемической болезнью сердца и гиперлипидемией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9(6):74–82]
44. Landmesser U, John Chapman M, Farnier M, Gencer B, Gielen S, Hovingh GK et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *European Heart Journal*. 2017;38(29):2245–55. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw480
45. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society. *European Heart Journal*. 2013;34(45):3478–90. DOI: 10.1093/eurheartj/ehd273
46. Boytsov S.A., Pogosova N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilova N.E., Yeganyan R.A. et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(6):7–122. [Russian: Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Егянц Р.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):7–122]. DOI: 10.15829/1560-4071-20186-7-122
47. Tolkacheva V.V., Malaya I.P., Bagmanova N.Kh., Kobalava Zh.D. Study of bioequivalence of ezetimibe drugs in healthy volunteers after a single fasting. *Consilium Medicum*. 2019;21(1):87–91. [Russian: Толкачева В.В., Малая И.П., Багманова Н.Х., Кобалава Ж.Д. Изучение биоэквивалентности препаратов эзетимиба у здоровых добровольцев после однократного приема натощак. *Consilium Medicum*. 2019;21(1):87–91]. DOI: 10.26442/20751753.2019.1.190205
48. Aronov D.M., Arabidze G.G., Akhmedzhanov N.M., Balakhonova T.V., Barbarash O.L., Boytsov S.A. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. VI revision. 2017;1–44. [Russian: Аронов Д.М., Арабидзе Г.Г., Ахмеджанов Н.М., Балахонова Т.В., Бойцов С.А., Бубнова М.Г. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр. 2017;1–44. Доступно на: https://noatero.ru/sites/default/files/references_v6.pdf]

Впервые опубликовано в журнале «Кардиология», 59 (5S), 2019 г.

Торговое наименование

Отрио

Международное непатентованное название

Эзетимиб

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, 10 мг

Показания к применению

Первичная гиперхолестеринемия:

- препарат Отрио применяемый одновременно с ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы (статины) показан в качестве дополнительной терапии к диете для пациентов с первичной (гетерозиготной семейной и несемейной) гиперхолестеринемией, недостаточно контролируемой одними статинами
- монотерапия препаратом Отрио показана в качестве дополнительной терапии к диете пациентам с первичной (гетерозиготной семейной и несемейной) гиперхолестеринемией, у которых применение статинов считается нецелесообразным или у пациента выявлена их непереносимость.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний:

- препарат Отрио показан для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и острым коронарным синдромом (ОКС) в анамнезе, с предварительным лечением статинами или без него.

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия:

- препарат Отрио, применяемый одновременно со статинами, показан в качестве дополнительной терапии к диете для пациентов с гоСГСХ. Пациенты также могут получать дополнительную терапию (например, аферез ЛПНП).

Гомозиготная ситостеролемия (фитостеролемия):

- препарат Отрио показан в качестве дополнительной терапии к диете пациентам с гомозиготной семейной ситостеролеемией.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к эзетимибу или к любому из компонентов препарата
- при назначении эзетимиба одновременно со статином необходимо следовать инструкции по применению дополнительно назначенного препарата
- назначение эзетимиба одновременно со статинами противопоказано во время беременности и периода грудного вскармливания
- назначение эзетимиба противопоказано пациентам с активным заболеванием печени или с необъяснимым стойким повышением уровня трансаминаз в сыворотке крови
- лицам с наследственной непереносимостью фруктозы, дефицитом фермента Lapp (ЛАПГ)-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы

Специальные предупреждения

Вспомогательные вещества

Пациентам с редко встречающимися наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, лактазная недостаточность Лаппа или мальабсорбцией глюкозы-галактозы не следует принимать этот препарат.

Применение в педиатрии

В связи с ограниченными данными о безопасности и эффективности, данный препарат мо-

жет применяться детьми и подростками (от 6 до 17 лет) только по назначению врача.

Не давайте это лекарство детям младше 6 лет потому, что информация о применении в этой возрастной группе отсутствует.

Во время беременности или лактации

Одновременное применение препарата Отрио со статинами противопоказано во время беременности и в период кормления грудью. При одновременном применении необходимо следовать инструкции по применению данного статина.

Беременность

Препарат Отрио следует назначать беременным только в случае крайней необходимости. Нет доступных данных о применении препарата эзетимиба во время беременности.

Лактация

Препарат Отрио не следует использовать во время лактации. Неизвестно, выделяется ли эзетимиб с грудным молоком человека.

Режим дозирования

Перед началом лечения пациенты должны перейти к соответствующей липидснижающей диете и продолжать соблюдать эту диету во время всего периода терапии препаратом Отрио.

Рекомендуемая доза составляет одну таблетку препарата Отрио 10 мг в день.

Когда препарат Отрио добавляется к терапии статинами, следует продолжить либо соответствующую обычную начальную дозу этого статина, либо уже начатую более высокую дозу статина. В этих случаях следует проконсультироваться с инструкциями по применению этого конкретного статина.

Применение у пациентов с ишемической болезнью сердца и проявлениями острого коронарного синдрома в анамнезе

Для дополнительного снижения риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС и проявлениями острого коронарного синдрома в анамнезе Отрио 10 мг может применяться со статином с доказанной сердечно-сосудистой эффективностью.

Совместное применение с секвестрантами желчных кислот

Препарат Отрио следует применять за ≥ 2 часа до или через ≥ 4 часов после введения секвестранта желчных кислот.

Особые группы пациентов

Дети

Лечение следует начинать под наблюдением специалиста.

Дети и подростки ≥ 6 лет:

безопасность и эффективность применения эзетимиба у детей в возрасте от 6 до 17 лет не установлены. Рекомендации по дозировке не могут быть предоставлены.

Если препарат Отрио назначается одновременно со статином, следует проконсультироваться с инструкциями по дозировке статина у детей.

Дети < 6 лет:

безопасность и эффективность применения эзетимиба у детей < 6 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста

Для пожилых пациентов подбор дозы препарата не требуется.

Для пациентов с легкой степенью печеночной недостаточности (5–6 баллов по шкале Чайлд-Пью) подбор дозы препарата не требуется. Применение препарата Отрио не рекомендуется пациентам с умеренным (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью) и тяжелым (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) нарушением функции.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с почечной недостаточностью коррекции дозы не требуется

Метод и путь введения

Препарат принимают внутрь в любое время суток независимо от приема пищи.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП.

Часто

- головная боль
- боль в животе
- диарея
- метеоризм
- миалгия
- утомляемость
- повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ)

Нечасто

- снижение аппетита
- парестезия
- ощущение «приливов» крови к коже лица
- артериальная гипертензия
- кашель
- диспепсия
- гастроэзофагеальный рефлюкс
- тошнота
- сухость во рту
- гастрит
- зуд
- сыпь
- крапивница
- артралгия
- мышечные спазмы
- боль в шее
- боль в спине
- мышечная слабость
- боли в конечностях
- боль в груди
- боль
- астения
- периферический отек
- повышение активности креатининфосфокиназы (КФК) сыворотки крови
- повышение активности гамма-глутамилтрансферазы
- нарушение показателей функции печени

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

Акционерное общество «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (АО «АКРИХИН»), Россия, 142450, Московская область, г. Богородский, г. Старая Купавна, ул. Кирова, д. 29.
Телефон/факс: +7 (495) 702-95-03
Электронная почта: info@akrikhin.ru

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 лекарственных средств

АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81
Номер телефона +7 7252 (610151)
Номер автоответчика +7 7252 (561342)
Адрес электронной почты complaints@santo.kz

Просим ознакомиться с полной версией инструкции по медицинскому применению. Не является рекламой.

Материал предназначен для образовательных целей для использования медицинским или фармацевтическим работником и не для дальнейшего распространения.

Опыт применения и оценка профиля безопасности внутрисуставных и периартикулярных медицинских имплантатов в практике лечения остеоартрита крупных суставов в условиях ГРЦ г. Алматы

К.С. Омарова, Ю.М. Хайдарова, А.А. Аташева, Ш.М. Каиргали, М.Е. Кобей

Цель: провести анализ и оценить эффективность и безопасность применения имплантата коллагенсодержащего ПЛЕКСАТРОН (производство Италия), имплантата вязкоэластичного ФЛЕКСОТРОН Smart (производство Германия), имплантата вязкоэластичный на основе перекрестно-сшитого гиалуроната натрия ФЛЕКСОТРОН Кросс (производство Тайвань), имплантата инъекционного ХРОНОТРОН в виде геля на основе полинуклеотидов (производство Италия).

Материалы и методы. В клиническом исследовании участвовали 30 пациентов, которых разделили на 4 группы по назначенному препарату: 10 пациентов с диагнозом остеоартрит коленных суставов получали внутрисуставный имплантат на основе полинуклеотидов (Хронотрон); 8 пациентов получали коллагенсодержащий имплантат (Плексатрон) периартикулярно, 7 пациентов с двусторонним гонартрисом получали вязкоэластичный имплантат гиалуроновой кислоты в полость сустава (Флексотрон Smart); 5 пациентов с двусторонним гонартрисом принимали вязкоэластичный имплантат на основе перекрестно-сшитого гиалуроната натрия (ФЛЕКСОТРОН Кросс). Подбор пациентов произведен на основании ранее подтвержденного протокола исследования. Соотношение мужчин и женщин 30%:70%. Средний возраст: мужчины 65 лет, женщины 59,5 лет.

Оценка боли, скованности и функциональности сустава пациентов проводилась по опросникам WOMAC и индексу Лекена, а также использовались шкала боли по ВАШ и McGill, которые проводились в виде анкетирования до и после введения инъекционных медицинских средств. Данным пациентам были проведены лабораторные (ОАК, СРБ) и инструментальные методы (рентген сустава и УЗИ сустава и периартикулярных тканей) до и после лечения. Длительность клинического исследования и наблюдения за пациентами составила 3 месяца.

Результаты. В динамическом наблюдении за участниками клинического исследования выявлены улучшения таких показателей, как боль, скованность и ограничение движения по результатам различных опросников. Также отмечалось улучшение лабораторных показателей воспалительного процесса.

Заключение. Внутрисуставное введение вязкоэластичных имплантатов гиалуроната натрия, имплантата на основе полинуклеотида, вязкоэластичного имплантата на основе перекрестно-сшитого гиалуроната натрия в полость сустава и периартикулярное введение коллаген-содержащего имплантата показали хороший результат в отношении уменьшения боли, скованности и улучшения функции сустава, а также уменьшает потребность в приеме других болеутоляющих средств у коморбидных пациентов. В ходе применения вышеуказанных препаратов не было выявлено побочных эффектов и случаев непереносимости, что позволяет рекомендовать использование данных препаратов в клинической практике.

Ключевые слова: коллагенсодержащий имплантат, гиалуроночная кислота, кросс-линк, гиалуроночная кислота, имплантат на основе полинуклеотидов, внутрисуставные инъекции, остеоартрит коленного сустава.

Остеоартрит (ОА) – это заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающий при микро- и макроповреждении, которые активируют ненормальный адаптивный восстановительный ответ, включая провоспалительные пути иммунной системы (OARSI 2015).

Остеоартрит (ОА) – наиболее распространенная патология из хронических ревматических заболеваний и является основной причиной

боли и инвалидности во всем мире. Последние исследования доказали, что ОА – многофакторная болезнь, в патогенезе которой участвует множество причинных факторов, таких как травма, механическое воздействие, воспаление, биохимические реакции и метаболические нарушения.

Согласно Фремингемскому популяционному исследованию остеоартрита коленных суставов длительностью 35 лет, выявлено, что 50% населения >75 лет и 19,2% >45 лет страдают ОА, также у 1% населения

в возрасте 25-34 лет выявили симптомы ОА.

По прогнозу Всемирной организации здравоохранения (2002 г.), 4% всего населения планеты будет страдать ОА и он будет четвертой причиной инвалидности пациентов к 2020 г.

ОА обычно развивается медленно и может пройти много лет, пока поражение сустава станет заметным. Только одна треть пациентов с рентгенологическими признаками ОА испытывает симптомы заболевания:

постоянная или периодическая боль в суставе, скованность, которая чаще появляется после периода покоя, например, после сна или сидения, отек или повышенная чувствительность в одном или нескольких суставах и крепитация в суставе. Источником боли являются главным образом изменения в хрящевых составляющих сустава, таких как суставная капсула, синовиальная оболочка, субхондральная кость, связки и периартикулярные мышцы. В отличие от воспалительного артрита, воспаление при ОА хроническое и не столь выраженное, оно инициируется в основном врожденными иммунными механизмами. Синовит (инфильтрация воспалительными клетками синовиальной оболочки) – характерный признак ОА, который часто присутствует на ранних стадиях заболевания, но более распространен на поздних и связан с тяжестью патологического процесса. При ОА в синовиальной жидкости было обнаружено несколько медиаторов воспаления, включая белки плазмы (С-реактивный белок, предложенный в качестве маркера для развития и прогрессирования ОА), простагландины, лейкотриены, цитокины, факторы роста, оксид азота и компоненты комплемента. Локально все эти компоненты могут индуцировать матриксные металлопротеиназы и другие гидролитические ферменты (включая циклооксигеназу 2 и простагландин Е), приводя к разрушению хряща. Разрушение внеклеточного матрикса способствует высвобождению молекул, ассоциированных с повреждением молекулярных структур, которые распознаются врожденными иммунными клетками (макрофагами и тучными клетками) и активируют их. Эта длительная и нерегулируемая степень воспаления может привести к разрушению тканей.

В настоящее время консервативное лечение более коленного сустава включает в себя нефармакологические и фармакологические средства. Все ведущие организации по лечению пациентов с ОА (OARSI, ACR, AAOS и ESCEO) единогласно утверждают, что первыми шагами в ведении лиц с ОА являются информированность и образование пациента

в отношении заболевания, нормализация веса и регулярное выполнение программ физических упражнений (аэробные, силовые или с сопротивлением, на гибкость и растяжку, в воде), причем эти рекомендации должны быть имплементированы в лечебные программы в течение всего времени ведения больного ОА коленного сустава.

Согласно последним рекомендациям ESCEO от 2019 г., медикаментозная терапия поэтапно разделена на 4 этапа (рис. 1).

Медикаментозная терапия начинается с назначения симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), в группе которой существует много различных агентов, включая глюкозамин, хондроитин, диацереин и неомыляемые соединения авокадо и сои (НСАС), влияние которых подтверждается различной степенью клинической эффективности. Рекомендовано использовать высококачественный кристаллический глюкозамина сульфат (кГС) в качестве первого шага терапии ОА колена, так как эффективность кГС показана в большом количестве исследований, в то время как для других форм глюкозамина (например, глюкозамина хлорида) эффективность не доказана.

НСАС представляют собой сложную смесь многих натуральных растительных экстрактов, полученных из авокадо и соевых масел. В клинических испытаниях от 3 до 6 месяцев было показано некоторое улучшение боли, скованности и физической функции при использовании НСАС (300 мг/сут), что привело к снижению потребности в обезболивании.

Диацереин является производным антрахинона и обладает противовоспалительной активностью. Рекомендуется начинать терапию с половины суточной дозы диацереина (т.е. 50 вместо 100 мг/сут) и прекратить прием в случае возникновения побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), среди которых – диарея, боль в животе, мягкий стул, колит, так как в недавнем метаанализе без-

опасности диацереина показано, что частота таких случаев более чем в 2 раза выше, чем при использовании плацебо, с/без сопутствующего лечения ОА.

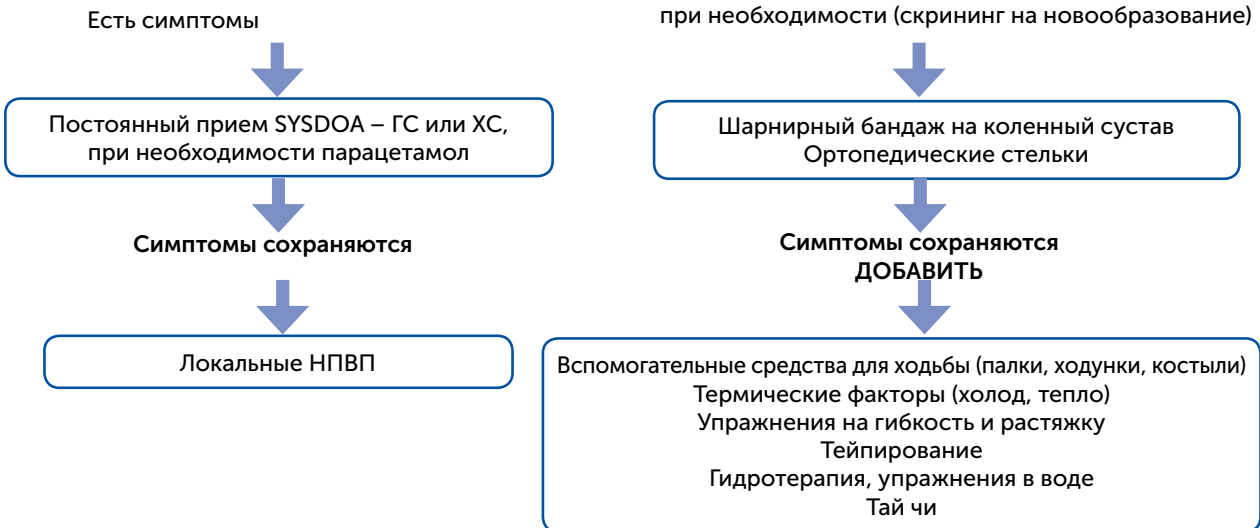
На втором этапе **предусмотрена расширенная фармакотерапия с использованием оральных форм НПВП**. ESCEO и ACR рекомендуют использовать НПВП в самой низкой эффективной дозе в течение кратчайшего периода времени, необходимого для контроля боли, т.е. периодически или в более длительных циклах, но не в качестве постоянного применения из-за риска возникновения побочных эффектов со стороны ЖКТ и ССС. Недавние метаанализы безопасности НПВП позволяют предположить, что все нсНПВП и ингибиторы ЦОГ-2 обладают высоким потенциалом токсичности для пищеварительной системы и ССС. Все НПВП также связаны с повышенным риском острого повреждения почек, который особенно высок в первые 30 дней после начала терапии. В случае противопоказаний к назначению НПВП с учетом всех побочных эффектов или при сохраняющейся симптоматике у больных, несмотря на рациональное применение НПВП, следует рассмотреть внутрисуставное лечение ОА: введение препаратов **гиалуроновой кислоты и глюкокортикоиды (ГКС)**. Внутрисуставное использование гиалуроновой кислоты (ВСГК) может быть альтернативой НПВП при ОА коленного сустава особенно для пожилых коморбидных пациентов с высоким риском развития побочных эффектов на фоне терапии НПВП.

Локальные инъекции можно разделить на две группы в зависимости от места их ввода. К первой группе относят периартикулярные инъекции: локальное введение НПВП, ГКС и коллагенсодержащего имплантата в болезненные или триггерные точки. Ко второй группе относятся внутрисуставные инъекции, чаще для купирования болевого и воспалительного синдрома используется ГКС с низкой кристаллической массой (например, Бетаметазон) и для повышения вязкоупругих свойств синовиальной жидкости, и в противовоспалительных целях применяются

Основные принципы

- Сочетание нефармакологических и фармакологических методов лечения (сильная рекомендация)
- Ключевые моменты:**
 - информированность и образование пациента
 - снижение веса при избыточной массе тела и ожирении
 - программы упражнений (аэробные, силовые, на выносливость)

Шаг 1: базисная терапия

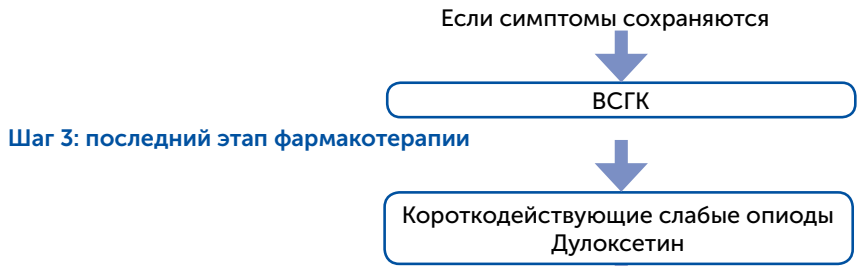


Шаг 2: расширенная фармакотерапия пациентов с постоянными симптомами

Если симптомы сохраняются или усиливаются

Повторные кратковременные или более длительные циклы оральных НПВП

Нормальный ЖК-риск	Повышенный ЖК-риск	Повышенный СС-риск	Повышенный почечный риск
Неселективные НПВП + ИПП	Предпочтительны ЦОГ-2 селективные НПВП (целекоксиб) + ИПП	Ограничить прием любых НПВП	Избегать любых НПВП
ЦОГ-2 селективные НПВП (предпочтительно добавить ИПП)	Любые НПВП могут вызвать осложнения со стороны ЖКТ	Длительность лечения <30 дней для целекоксиба <7 дней для нсНПВП	



Шаг 4: лечение в конечной стадии и хирургические вмешательства

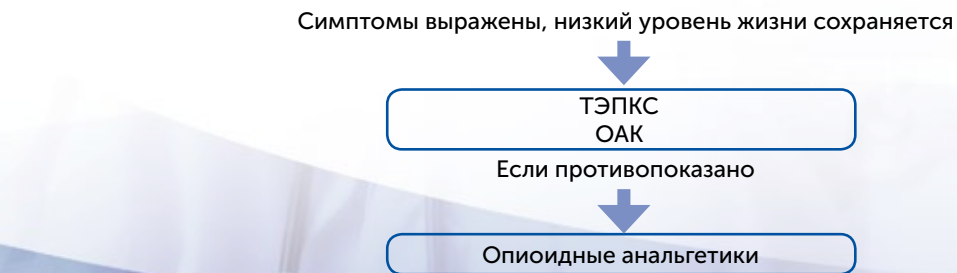


Рисунок 1. Алгоритм ESCEO (2019 г.) поэтапного лечения при остеоартрите

препараты гиалуроновой кислоты (ВСГК).

Так как большинство пациентов, страдающих ОА, это пожилые люди с многими коморбидными заболеваниями, в работе практикующего врача все чаще активно внедряется локальная терапия ОА с применением препаратов различных групп в зависимости от степени повреждения сустава, наличия сопутствующей суставной патологии, вовлеченности околоуставных тканей, от возможностей пациентов для приобретения данных изделий. Несмотря на высокий спрос на внедрение локальной терапии среди специалистов разных сфер, на сегодняшний день нет единой базы рекомендации для применения и нет единого мнения об эффективности данного метода лечения среди экспертов. В связи с этим появилась необходимость исследовать эффективность и безопасность определенных групп медицинских изделий для внутрисуставного и периартикулярного введения: имплантат коллагенсодержащий ПЛЕКСАТРОН (производство Италия), имплантат вязкоэластичный на основе гиалуроната натрия ФЛЕКСОТРОН Smart (производство Германия), имплантат вязкоэластичный на основе перекрестно-сшитого гиалуроната натрия ФЛЕКСОТРОН Кросс (производство Тайвань), имплантат инъекционный ХРОНОТРОН в виде геля на основе полинуклеотидов (производство Италия).

Первый исследуемый препарат микроиндукционный коллаген (MD COLLAGEN) с ТРОПОКОЛЛАГЕНОМ I ТИПА Плексатрон® представляет собой имплантат коллагенсодержащий для внутрисуставного и периартикулярного введения, который способствует увеличению объема движений, благодаря восстановлению повреждений, возникающих в результате старения, нарушения осанки, сопутствующих хронических заболеваний, ушибов и травм, токсических поражений хрящевой ткани. Состав в 2 мл: коллаген 100 мкг + фосфат кальция $[Ca_3(PO_4)_2]$: 1 мкг + хлорид натрия $[NaCl]$: 18 мг+ вода для инъекций $[H_2O]$: до объема 2 мл.

Коллаген занимает 97-85% внеклеточного матрикса соединитель-

ной ткани и выполняет функцию механической защиты. Коллаген образует основу кожи, сухожилий и связок, хрящей и костей. Основой любого коллагена является тропоколлаген – тройная спираль полипептидных цепей, скрученных вдоль своей оси и между собой. Полипептидные цепи образованы специфическим набором аминокислот и углеводными группами, которые собираются в определенном порядке и в определенных количествах. Определенный порядок и количество обуславливают строение и свойства тропоколлагена, который, формируя коллагеновое волокно, предопределяет его строение и функцию, и позволяет разделить все коллагены на 19 типов. Самый прочный коллаген – коллаген I типа (кожа, кости и сухожилия). Благодаря водородным и поперечным связям коллагеновые волокна соединяются между собой для правильного функционирования, формируя анизотропию коллагена. При чрезмерной нагрузке, травме (в том числе с воспалительным компонентом), старении происходит прогрессирующая потеря анизотропии и разрушение коллагена. При экзогенном введении MD COLLAGEN восстанавливает анизотропию за счет водородных и поперечных связей, что стимулирует миграцию фибробластов в очаг поражения, усиливает их растягивающую силу путем взаимодействия с интегринами и их активации. Интегрины под воздействием растягивающих сил запускают каскад реакций освобождения факторов роста: $tgf_{\beta 1}$ (трансформирующий фактор роста бета 1), $ctgf$ (фактор роста соединительной ткани), $ifg-1$ (инсулиноподобный фактор роста-1), запускающих синтез коллагена фибробластами и дифференцировки фибробластов и хондроцитов.

Особенности тропоколлагена I типа: отсутствие побочных эффектов (в т.ч. аллергических реакций), отсутствие противопоказаний, отсутствие возрастных ограничений, отсутствие лекарственных взаимодействий, легко переносится пациентами.

Анатомические области применения: Тендинопатии и травмы плеча ОА плечевого сустава; Тенди-

нопатии и травмы локтевого сустава; Тендинопатии и травмы запястья и кисти; Дорсопатии поясничного отдела, тендинопатии и боли в мышцах-разгибателях позвоночника; Тендинопатии и травмы мышц тазового пояса и бедра ОА тазобедренного сустава; Тендинопатии и травмы коленного сустава; Тендинопатии и травмы голени и стопы. Энтезопатии и энтезиты также могут быть показаниями для введения плексатрона.

Плексатрон безопасен и при комбинированном применении следующих препаратов: лидокаин (Маркаин); стероиды; комбинация вышеуказанных веществ; ботулотоксин под КТ контролем.

Вспомогательным веществом Плексатрона является фосфат кальция $[Ca_3(PO_4)_2]$: 1 мкг – основной минеральный компонент костной ткани. Фосфат кальция был выбран в качестве вспомогательного вещества, так как остеоартроз часто сопровождается (или вызван) остеохондропатией головки кости или остеопорозом.

MD COLLAGEN с тропоколлагеном I типа (Плексатрон) позволяет доставить коллаген таргетировано (прицельно) в проблемную область опорно-двигательно аппарата («где болит?»). Свойства молекулы тропоколлагена I типа позволяют, применяя микродозу, вызвать в проблемной области «цепную реакцию» восстановления с вовлечением клеток соединительной ткани. Микродоза тропоколлагена I типа и технология его изготовления позволяют избежать нежелательных реакций (аллергическая реакция, реакция тромбообразования), применять MD COLLAGEN в любом возрасте (даже у детей и подростков), применять без каких-либо абсолютных или относительных противопоказаний. Микроиндукционный коллаген применяют периартикулярно, в триггерные точки, интраартикулярно.

Р. Несторова и др. изучали эффективность инъекций MD COLLAGEN изделий в отношении боли и ежедневного функционирования при рентгенологических стадиях остеоартрита коленного сустава III-IV по Келлгрэну с участием 25 (35) пациентов в возрасте от 62 до 79 лет. Для

всех пациентов было проведено сонографическое исследование обоих колен с помощью сканера Mindray M5 (Китай) с многочастотным линейным преобразователем (7,5-10 МГц) в начале и через 30 дней после завершения лечения. MD-Collagen применяли периартикулярно по следующей схеме: в течение первых двух недель – 2 инъекции в неделю, далее в течение следующих 6 недель – 1 инъекция в неделю в рамках одного курса лечения 8 недель. Для оценки эффективности была использована 10-балльная шкала боли по ВАШ. Средний балл боли в состоянии покоя уменьшился в три раза в конце курса лечения /60 дней/, эффект сохранялся и после лечения. Средний показатель боли при движении уменьшился почти вдвое в конце лечения и продолжал снижаться через 30 дней после завершения курса. Альгофункциональный индекс Лекена: наблюдали улучшение по всем показателям индекса, но наиболее значимыми являются следующие: утренняя скованность уменьшилась более чем в 2 раза в конце курса, и эффект сохранялся через 30 дней после терапии; средний балл боли в положении стоя уменьшился в три раза на третий визит – через 90 дней с начала лечения. Среднее значение для оценки боли во время ходьбы уменьшилось в 1,5 раза при третьем посещении по сравнению с исходным уровнем. Средний балл максимальной дистанции ходьбы был уменьшен в 1,5 раза при третьем посещении по сравнению с исходным уровнем. Это означает, что фактическое расстояние, которое пациент может пройти, благодаря MD COLLAGEN, увеличилось примерно в 1,5 раза. Не было отмечено никаких побочных эффектов от применения инъекций коллагена.

Filippo Randelli и др. проводили исследования о влиянии соединения на основе коллагена на морфофункциональные свойства культивируемых теноцитов человека и результаты показали, что MD-COLLAGEN может индуцировать в теноцитах: анаболический фенотип, стимулируя пролиферацию и миграцию теноцитов, а также синтез, созревание и секрецию коллагена I типа, способ-

ствовал тем самым восстановлению сухожилий. Так как препарат имеет локальное действие и стандартизированный молекулярный вес коллагена в составе, он не вызывает побочных реакций и возможен к применению у коморбидных пациентов. Позволяет снизить количество инъекций ГКС и восстановить коллагеновое волокно в области энтезисов и прикрепления связок.

Флексотрон® Смарт (Flexotron® Smart) – протез синовиальной жидкости, содержащий гиалуронат натрия, получаемый методом бактериальной ферментации, в фосфатном буфере. Флексотрон® Смарт предназначен для вязкоэластичного протезирования синовиальной жидкости у пациентов с дегенеративно-дистрофическими и посттравматическими поражениями суставов, а также у лиц, имеющих повышенные нагрузки на поврежденные суставы. Внутрисуставное обогащение синовиальной жидкости инъекциями гиалуроната натрия способствует улучшению или восстановлению вязкоупругих свойств естественной синовиальной жидкости. Гиалуронат натрия отвечает за вязкоупругие свойства синовиальной жидкости, таким образом, вязкоэластичное протезирование позволяет компенсировать недостаточность гиалуроновой кислоты в синовиальной жидкости или снижение ее вязкости, смягчить внешние нагрузки на сустав, обеспечивает смазывание, восстановление упругости и вязкости, амортизацию, увлажнение и обволакивание суставных поверхностей, покрывая смазывающим защитным слоем хрящ и рецепторы синовии. Это помогает увеличить объем движений и обеспечивает механическую защиту тканей полости сустава, что в свою очередь может улучшать течение остеоартроза/остеоартрита и других дегенеративно-дистрофических и посттравматических патологий суставов.

Флексотрон® Кросс – имплантат вязкоэластичный стерильный для внутрисуставных инъекций представляет собой медицинское изделие на основе перекрестно-сшитого гиалуроната натрия. Технология SHAR (запутывания гиалуроновой кисло-

ты в клубок) позволяет достичь терапевтического эффекта путем однократной инъекции на весь курс лечения, что повышает приверженность пациентов к лечению. Флексотрон® Кросс показан для лечения боли в суставах при остеоартрите у пациентов, у которых отсутствует адекватная реакция на консервативную немедикаментозную терапию и на легкие анальгетики. Изделие применяют для инъекций в сустав. Вводят в объеме, содержащемся в 1 шприце (3 мл), в сустав, пораженный остеоартрозом. Терапевтический эффект применения изделия сохраняется в течение как минимум 6 месяцев.

Последний препарат локального применения Хронотрон – инъекционный имплантат в виде геля на основе полинуклеотидов (20 мг/мл). Полинуклеотиды (ПН) – это фрагменты низкомолекулярных ДНК, обладающие способностью запускать активные процессы регенерации и деления клеток, они выделяются и очищаются из семени рыб лососевых пород. Известно, что в очаге воспаления у пациентов с ОА аккумулируются провоспалительные цитокины и хемокины, продуцирующиеся макрофагами и другими иммунными клетками, которые разрушают хрящевые клетки на поверхности суставов. Оказалось, что ПН ингибируют экспрессию провоспалительных цитокинов. В полости сустава ПН способны связывать высокую концентрацию молекул воды и реорганизовывать их структуры для создания геля, который подвергается ферментативному расщеплению, высвобождая олигонуклеотиды меньшего размера. Конечными продуктами такой ферментативной деградации являются простые нуклеотиды, нуклеозиды и азотистые основания. Снабжая хондроциты нуклеотидами, нуклеозидами, пуриновыми и пиримидиновыми основаниями, Хронотрон создает возможность поддерживать процессы физиологического восстановления хряща, что предотвращает образование локальных дефектов с оголением кости. Благодаря его вязко-эластичным и смазывающим свойствам, Хронотрон позволяет восстановить

оптимальные реологические и физиологические условия для функционирования суставов. Посредством улучшения характеристик синовиальной жидкости продукт обеспечивает защиту суставов. Эти свойства способствуют улучшению функции суставов и уменьшению боли в суставах.

Цель исследования: изучить и оценить эффективность локальной терапии у пациентов с ОА (первичный/вторичный) и патологии связочного аппарата с применением следующих препаратов: имплантат коллагенсодержащий ПЛЕКСАТРОН (производство Италия), имплантат вязкоэластичный ФЛЕКСОТРОН Smart (производство Германия), имплантат вязкоэластичный на основе перекрестно-сшитого гиалуроната натрия ФЛЕКСОТРОН Кросс (производство Тайвань), имплантат инъекционный ХРОНОТРОН в виде геля на основе полинуклеотидов (производство Италия).

Материалы и методы. В клиническом исследовании участвовали 30 пациентов с диагнозом ОА в разных рентгенологических стадиях, которых разделили на 4 группы по назначенному препарату:

■ Первая группа состояла из 8 пациентов (7 женщин, 1 мужчина), средний возраст 67,1 (55-73) с первичным диагнозом остеоартрит, которые получали коллагенсодержащий имплантат (Плексатрон) периартикулярно, содержащий в 2 мл 100±5 мкг мкг коллагена. Кратность введения препарата, рекомендованная производителем, – 1 инъекция еженедельно в течение 10 недель подряд. В ходе исследования было выполнено 3 инъекции 1 раз в 3-4 дня в область триггерных точек в течение 2 недель. В данной группе подобраны пациенты с ОА коленного и плечевого суставов с вовлечением в воспалительный процесс около-суставных внехрящевых составляющих сустава, таких как суставная капсула, синовиальная оболочка, субхондральная кость, связки и периартикулярные мышцы. Микроиндукционный коллаген с тропоколлагеном I типа (Плексатрон) мы использовали периартикулярно в болезненные точки в качестве моно-

терапии и в комбинации с локальными глюкокортикостероидами. У двух пациентов с ОА коленных суставов на УЗИ были выявлены симптомы синовита и было решено ввести Плексатрон внутрисуставно. Мы разработали собственную схему использования коллагена: вводили препарат 3 раза с интервалом 3-4 дня: 1 инъекцию мы комбинировали с бетаметазоном, для второй и третьей инъекции мы использовали Плексатрон в чистом виде с положительным эффектом. Иногда для уменьшения болевых ощущений использовали инсулиновые шприцы. В таблице 1 представлены данные пациентов и разработанная схема введения Плексатрона.

■ Вторая группа состояла из 10 пациентов (5 мужчин, 5 женщин; средний возраст 59,7 (47-74)) с диагнозом остеоартрит коленных суставов 2-3 стадия, которые получали внутрисуставный имплантат на основе полинуклеотидов (Хронотрон), содержащий в 2 мл 2% раствора 40±2 мг полинуклеотида. Кратность введения препарата в полость сустава – 3 укола с периодичностью 1 раз в неделю.

■ Третья группа состояла из 7 пациентов (5 женщин, 2 мужчины, средний возраст 62,5 лет (44-75)) с диагнозом «Двусторонний гонартрит 2-3 рентген стадия», которые получали вязкоэластичный имплантат гиалуроновой кислоты в полость сустава Flexotron® Smart, содержащий в 2 мл 1,6% раствора 16 мг гиалуроната натрия с вязкостью имплантата при нулевой скорости сдвига >20000 мПа·с. Кратность введения препарата в полость сустава – 3 укола с периодичностью 1 раз в неделю.

■ Четвертая группа состояла из 5 пациентов (4 женщины, 1 мужчина, средний возраст 54 года (41-70)) с диагнозом «Двусторонний гонартрит 2-3 рентген стадии», которым вводился вязкоэластичный имплантат на основе перекрестно-сшитого гиалуроната натрия (ФЛЕКСОТРОН Кросс), содержащего в 3 мл 2% раствора 60 мг гиалуроната натрия с динамической вязкостью раствора >1500 мПа. Кратность введения препарата –

1 раз. Двум пациентам препарат был введен в оба коленных сустава.

Подбор пациентов произведен на основании ранее подтвержденного протокола клинического исследования (ПКИ). Соотношение мужчин и женщин 30%:70%. Средний возраст: мужчины 65 лет, женщины 59,5 лет. Также согласно ПКИ были разработаны критерии включения: в исследовании могут участвовать пациенты с болями в крупных (коленных, тазобедренных, плечевых) суставах и вокруг суставов (связочный аппарат, околосуставная сумка) в возрасте 30-80 лет с диагнозами остеоартроз, ревматоидный артрит вне периода обострения, закрытые травматические повреждения суставов и/или сухожильно-связочного аппарата сустава, хондромалиция надколенника; состояния после диагностической артроскопии или артроскопических операций; дегенеративно-дистрофические повреждения суставного хряща и связочного аппарата вследствие повышенных нагрузок, связанных с профессиональной деятельностью или занятиями спортом.

Критериями исключения из исследования являлись: пациенты до 10 лет; повышенная чувствительность к одному или нескольким компонентам изделия; септический (бактериальный) артрит; обострения ревматоидного артрита; обострения псориатического артрита; острый гемартроз (до 3-х суток); искусственный сустав; острый гематогенный остеомиелит; инфекции кожи и дерматологические заболевания в области пункции; прием антикоагулянтов, таких как фенопрокумон или варфарин; тяжелые психические заболевания или органические поражения ЦНС, затрудняющие адекватный контакт с пациентом; двигательные нарушения, связанные с поражением центральной (например, болезнь Паркинсона, ДЦП, мозжечковая атаксия) или периферической нервной системы; поражения суставов, связанные с нарушением обмена веществ (например, подагра, амилоидоз, гемохроматоз); злокачественное онкологическое заболевание или неуточненный опухолевый процесс любой локализации; острый

Таблица 1. Подбор схемы введения Плексатрона в зависимости от результатов исследования пациента

№ пациента	Пораженный сустав	Результаты рентгена сустава	Результаты УЗИ сустава	Схема введения Плексатрона
1	Коленный	Гонартроз 1-2 ст.	Умеренное количество жидкости в верхних отделах до 20 мл слева, до 12 мл справа с утолщением синовиальной оболочки. Хондромалация 3-4 степени с обеих сторон. Внутрисуставное тело (суставная мышь) слева. Киста Бейкера слева. Дегенеративные изменения менисков	Периартикулярно 3 инъекции с интервалом 3-4 дня. Инъекция 1: 1 мл Бетаметазон + 2 мл Плексатрон разделить на 3 шприца и введение в 3 болезненные точки Инъекции 2, 3: введение по 2 мл 2 флакона чистого препарата
2	Плечевой	ОА 2-3 ст. Остеофиты	УЗ признаки синовита, теносиневита длинной головки бицепса, тендиноза надостной, подлопаточной мышц, частичного разрыва надостной мышцы. Дегенеративные изменения	Периартикулярно 3 инъекции с интервалом 3-4 дня. Инъекция 1: 1 мл Бетаметазон + 2 мл Плексатрон разделить на 3 шприца и введение в 4 болезненные точки Инъекции 2, 3: введение в 4 точки по 1 мл 2 флакона (4 мл) чистого препарата
3	Плечевой	ДОА плечевых суставов, 2-3 ст.	УЗ признаки тендиноза сухожилий мышц ротаторной манжеты; теносиневита бицепса; поддельтовидно-подакромиального бурсита	Периартикулярно 3 инъекции с интервалом 3-4 дня. Инъекция 1: 1 мл Бетаметазон + 2 мл Плексатрон разделить на 3 шприца и введение в 4 болезненные точки Инъекция 2: введение по 2 мл 2 флакона чистого препарата Инъекция 3: идентично 1 инъекция
4	Плечевой	Рентген картина ОА 2 ст. обоих плечевых суставов	УЗ признаки тендиноза сухожилий мышц ротаторной манжеты. Остеофиты	Периартикулярно 3 инъекции с интервалом 3-4 дня. Инъекция 1: 1 мл Бетаметазон + 2 мл Плексатрон разделить на 3 шприца и введение в 4 болезненные точки Инъекции 2, 3: введение в 4 точки по 1 мл 2 флакона (4 мл) чистого препарата
5	Плечевой	ДОА 2 ст. обоих плечевых суставов	УЗ признаки тендиноза сухожилий мышц ротаторной манжеты. Неравномерное истончение гиалинового хряща. Остеофиты	Периартикулярно 3 инъекции с интервалом 3-4 дня. Инъекция 1: 1 мл Бетаметазон + 2 мл Плексатрон разделить на 3 шприца и введение в 4 болезненные точки Инъекция 2: введение по 2 мл 2 флакона чистого препарата Инъекция 3: идентично 1 инъекция
6	Коленный	Рентген картина артроза –артрит обоих коленных суставов 3 ст.	Умеренное количество жидкости в верхних отделах до 20 мл слева, до 12 мл справа с утолщением синовиальной оболочки. Хондромалация 3-4 ст. с обеих сторон. Внутрисуставное тело (суставная мышь) слева. Киста Бейкера слева	Внутрисуставно 3 инъекции с интервалом 3-4 дня. Инъекция 1: 1 мл Бетаметазон + 2 мл Плексатрон разделить на 3 шприца и введение в 3 болезненные точки Инъекции 2, 3: введение по 2 мл 2 флакона чистого препарата
7	Коленный	Рентген картина ОА 2 ст. обоих коленных суставов	Жидкость в верхнем завороте до 2,0 мл справа и слева с разрастанием синовиальной оболочки. УЗ признаки дегенеративно-дистрофических изменений в менисках. Хондромалация 3 ст. Остеофиты	Внутрисуставно 3 инъекции с интервалом 3-4 дня: Инъекция 1: 1 мл Бетаметазон + 2 мл Плексатрон разделить на 3 шприца и введение в 3 болезненные точки Инъекции 2, 3: введение по 2 мл 2 флакона чистого препарата
8	Коленный	ОА коленных суставов 3 ст.	УЗ признаки ОА. Неравномерное истончение гиалинового хряща. Остеофиты	Периартикулярно 3 инъекции с интервалом 3-4 дня. Инъекция 1: 1 мл Бетаметазон + 2 мл Плексатрон разделить на 3 шприца и введение в 3 болезненные точки Инъекции 2, 3: введение по 2 мл 2 флакона чистого препарата

инфекционный процесс; декомпенсированная дыхательная и/или сердечная недостаточность; тяжелые нарушения ритма сердца; гиповолемия, продолжающееся внутреннее или внешнее кровотечение; острое нарушение мозгового кровообращения; нарушение свертывающей системы крови; тромбоз центральных артерий; декомпенсированный сахарный диабет; гипертермия неясной природы.

Внутрисуставное введение осуществлялось через антеромедиальный доступ, околосуставное введение выполнялось в область болевых триггерных точек, чаще всего в область «гусиной лапки».

Осмотр больных и заполнение опросников осуществляли до начала лечения и через 3 месяца после начала терапии. Оценка боли, скованности и функциональности сустава пациентов проводилась по опросникам WOMAC ((The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) и индексу Лекена, а также использовалась шкала боли по ВАШ и McGill, которые проводились в виде анкетирования до и после введения инъекционных медицинских средств. Подобранным пациентам проводились лабораторные (ОАК, СРБ) и инструментальные методы (рентген сустава и УЗИ сустава и периартикулярных тканей) до и после лечения. Длительность клинического исследования и наблюдения за пациентами составляла 3 месяца.

Критериями эффективности терапии считалось снижение интенсивности болевого синдрома и улучшение функции сустава по

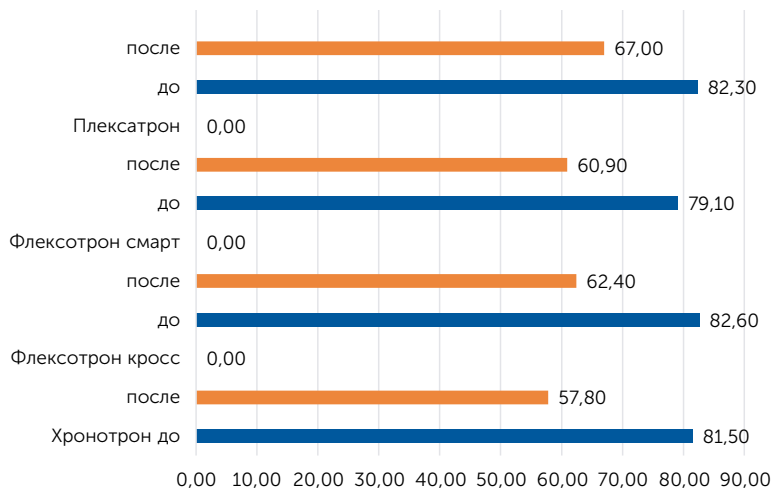


Рисунок 2. Шкала оценки боли по ВАШ у четырех групп пациентов до и после проведения лечения

опросникам WOMAC, индексу Лекена, уменьшения боли по шкале боли по ВАШ и McGill, снижение уровня неспецифического маркера воспаления (СРБ) и показателя СОЭ в общем анализе крови, а также УЗИ исследования пораженного сустава в динамике при необходимости. Разрешалось использование НПВП, которые пациенты принимали на момент включения в исследование. Не допускалось проведение других внутрисуставных инъекций, включая глюкокортикоиды и иные препараты ВСК, и физиотерапевтических процедур. В ходе исследования учитывались все нежелательные реакции за время исследования. Пациенты предоставили письменное информированное согласие на публикацию результатов анкетирования и показателей инструментального обследования без упоминания личных данных.

Результаты исследования. В исследовании приняли участие 30 че-

ловек. На фоне терапии препаратами Flexotron® Cross, Flexotron® Smart, Хронотрон, Плексатрон пациенты отмечали существенное уменьшение боли, увеличение объема движения, улучшение качества жизни и снижение потребности в приеме других болеутоляющих средств.

Снижение болевого синдрома является основным критерием эффективности лечения. Используя шкалу оценки боли по ВАШ, мы выявили, что у пациентов 1 группы боль уменьшилась с 82 мм до 67 мм после лечения, во второй группе – с 81,5 до 57,8 мм; в третьей группе – с 79,1 до 60,9 мм, тогда как в четвертой группе – с 82,6 до 62 мм. Таким образом, болевой синдром снизился у пациентов, принимавших Флексотрон Кросс (рис. 2).

Для качественной оценки характера боли использовали опросник боли Мак-Гилла (MPQ). По результатам опроса до и после лечения были



Рисунок 3. Результаты опросника боли Мак-Гилла (McGill)

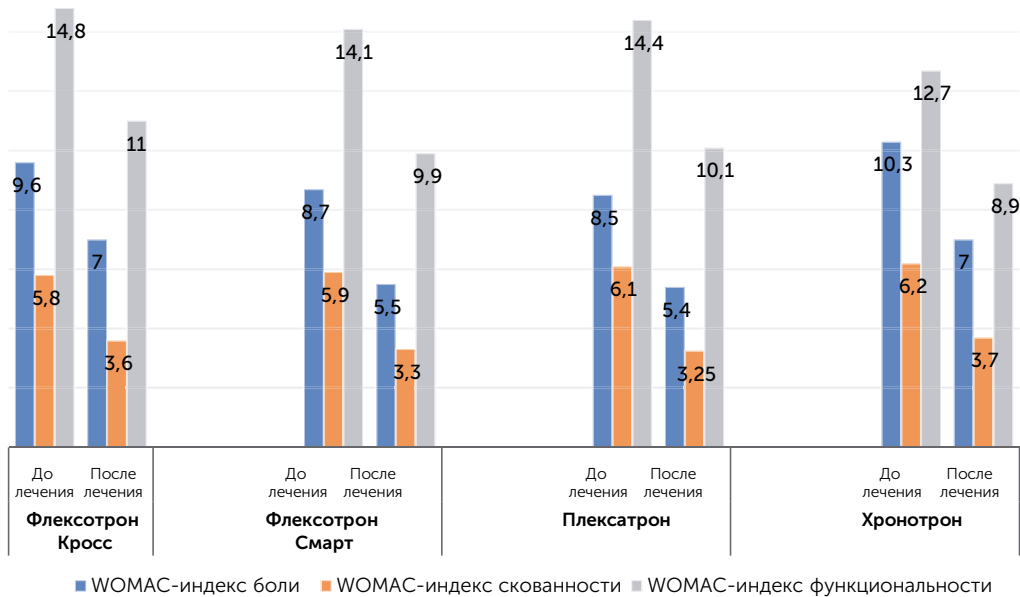


Рисунок 4. Результаты пациентов согласно опроснику WOMAC

сделаны следующие выводы: качественный анализ болевого синдрома по опроснику McGill продемонстрировал высшие показатели у первой и второй группы пациентов, которым внутрисуставно был введен препарат Хронотрон (разница баллов 9,2) и периартикулярно коллагенсодержащий препарат Плексатрон (разница баллов 7,9), тогда как одинаковый результат наблюдался у пациентов 3 (Флексотрон Смарт) и 4 (Флексотрон Кросс) групп, разница которого составила около 6 баллов (рис. 3).

Для оценки боли, скованности и функциональности сустава у пациентов мы использовали опросник WOMAC до и после проведения инъекции. Результаты всех исследованных групп отличались несущественно, все показатели были ниже 14 баллов, что соответствует оценке «отлично» (рис. 4).

Индекс Лекена используется для выявления боли или дискомфорта, максимальную дистанцию ходьбы и повседневную активность пациентов, который был рекомендован EULAR в качестве критерия эффективности при проведении клинических исследований у больных с ОА. Согласно диаграмме (рис. 5), у всех 4 групп пациентов по ходу лечения индекс Лекена снижался и результаты существенно не отличались. Самый лучший показатель наблюдался у пациентов 3 группы, которым вводился Флексотрон смарт, – 3 укола с

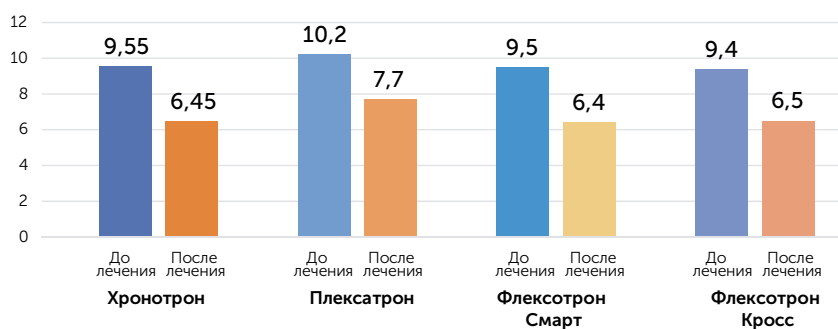


Рисунок 5. Результаты пациентов согласно индексу Лекена

еженедельным интервалом.

Для оценки эффективности лечения кроме субъективных показателей необходимо исследовать и объективные данные, которые проводились до и после лечения. Мы взяли такие лабораторные показатели, как СОЭ и СРБ. Нам известно, что ОА является дегенеративным заболеванием суставов и не будем ожидать резкого повышения маркеров воспаления, но все же по ходу проведения исследования мы заметили небольшое улучшение показателей. Снижение СОЭ больше всего наблюдалось у пациентов 1 и 4 групп, в то время как показатель СРБ больше среагировал у пациентов 2 группы, которым вводился Хронотрон (рис. 6).

Согласно протоколу клинического исследования, пациентам проводились следующие инструментальные исследования перед началом лечения: рентгенография и

ультразвуковое исследование (УЗИ) пораженного сустава. В выборе используемого препарата учитывались рентген стадия и изменения на УЗИ сустава. Например, Флексотрон Смарт и Флексотрон Кросс были назначены пациентам с рентгенологической стадией 2 и 3 по классификации Kellgren-Lawrence, тогда как пациентам с рентген стадией 1 с переходом на 2 стадию ОА с выраженной воспалительной реакцией мы выбрали внутрисуставное введение Хронотрона, учитывая наличие доказанного противовоспалительного эффекта данного препарата. Для пациентов, которым планируется введение препарата Плексатрон, более информативным методом исследования являлся УЗИ сустава, поэтому при назначении этого препарата мы не ориентировались на рентген стадию ОА и исследования включали пациентов вне зависимости от рентген стадии болезни (рис. 7).

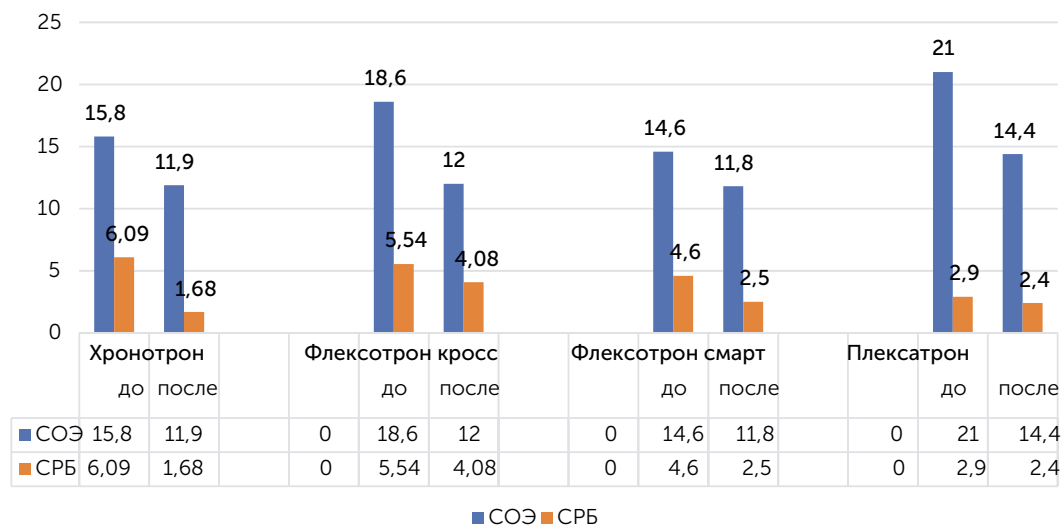


Рисунок 6. Результаты лабораторных исследований

Ультразвуковое исследование сустава проводится с целью выявления активности воспаления, контроля эффективности лечения, а также в некоторых случаях УЗИ используется для введения препарата в нужную локацию в целях профилактики осложнений. По ходу исследования у некоторых пациентов удалось контрольно снять УЗИ сустава после окончания исследования, которые наглядно доказали эффективность лечения в виде рассасывания экссудата и купирования воспалительного процесса в околосуставных структурах, которые четко коррелировали с субъективными ощущениями пациентов.

Во время наблюдения за пациентами тщательно была собрана информация и о нежелательных эффектах исследованных препаратов. После введения Флексотрон Кросс и Флексотрон Смарт некоторые пациенты отметили дискомфорт и тяжесть в суставах в течение суток, далее эти симптомы купировались. Переносимость препаратов Хронотрон и Плексатрон была удовлетворительной и побочные эффекты не были зарегистрированы.

Выводы

Таким образом, применение вышеуказанных препаратов: имплантат коллагенсодержащий ПЛЕКСАТРОН, имплантат вязкоэластичный ФЛЕКСОТРОН Smart, имплантат вязкоэластичный на основе перекрестно-сшитого гиалуроната на-

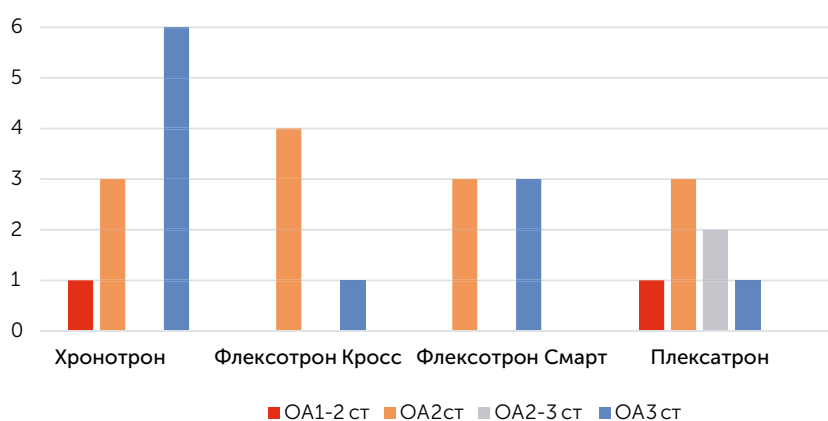


Рисунок 7. Рентген стадия OA среди подобранных пациентов

трия ФЛЕКСОТРОН Кросс, имплантат инъекционный ХРОНОТРОН в виде геля на основе полинуклеотидов, показало высокую эффективность объективными и субъективными методами. Локальная терапия оказалась более удобной и комфортной для пациентов в экономическом плане, так как пациенты работоспособного возраста могли эффективно продолжать лечение в амбулаторных условиях, не покидая свои рабочие места. Пациенты отмечают значительное уменьшение боли, ограничения, скованности в суставах, что приводит к улучшению качества жизни и поднятию настроения пациентов. Около 20% пациентов отметили восстановление функции сустава. Необходимо отметить снижение показателей неспецифического воспаления, что привело к снижению потребности в приеме НПВП и других болеутоляющих средств. По ходу

исследования был продемонстрирован высокий профиль безопасности внутрисуставных и периартикулярных препаратов вязкоэластичных имплантатов гиалуроната натрия, имплантата на основе полинуклеотида в полость сустава и коллагенсодержащего имплантата. Учитывая высокую эффективность препаратов на фоне отсутствия серьезных общих и местных побочных эффектов, рекомендуется использовать вышеуказанные препараты в реальной клинической практике врачей при условии профессионального владения навыком внутрисуставного и периартикулярного введения препаратов и жесткого соблюдения правил асептики и антисептики. Для точного анализа эффективности и безопасности данных препаратов необходимы дальнейшие наблюдения с большим количеством участников.

<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-100-105>

Синдром обструктивного апноэ сна у пациентов с ревматической болезнью сердца



В.С. Петров, Л.А. Зотова,
Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова;
Рязань, РФ

Введение. Наличие синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) увеличивает сердечно-сосудистую и общую смертность в сравнении с больными без нарушений дыхания во сне.

Цель. Оценить распространенность и динамику СОАС у пациентов с ХСН, обусловленной хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС).

Материалы и методы. В исследование включено 172 пациента с ХРБС. Оценка СОАС проводилась с помощью кардиореспираторного монитора «Кардиотехника-04-3Р (М)».

Результаты и обсуждение. Анализ результатов ЭхоКГ продемонстрировал значимое увеличение линейных размеров левого желудочка (ЛЖ): для конечного диастолического размера (КДР) $B = 0,020$ (0,013; 0,027), $p = 0,001$, $R2 = 0,087$; для конечного систолического размера (КСР) $B = 0,017$ (0,010; 0,024), $p = 0,001$, $R2 = 0,073$. Выявлено также увеличение показателей гипертрофии – толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ): для ТМЖП $B = 0,008$ (0,006; 0,010), $p = 0,001$, $R2 = 0,148$; для ТЗСЛЖ $B = 0,006$ (0,004; 0,08), $p = 0,001$, $R2 = 0,087$. Наибольшие значения показатели ЭхоКГ достигали в группе с СОАС III, в сравнении с пациентами без СОАС. Значимо различались: для КДР – 0,86 см, для КСР – 0,56 см, для ТМЖП – 0,41 см, для ТЗСЛЖ – 0,34 см. В группе без СОАС были не только минимальные показатели линейных размеров и гипертрофии ЛЖ, но и была максимальная дистанция теста 6-минутной ходьбы – 390,02 (360,15; 419,88) м. Оценка качества жизни по данным суммарных шкал опросников демонстрировала более высокий уровень качества жизни в группе без СОАС по ФКЗ SF-36 ($B = -0,100$ (-0,169; -0,031), $p = 0,005$, $R2 = 0,029$), ПКЗ SF-36 ($B = 0,120$ (-0,091; 0,115), $p = 0,821$) и по ФС KCCQ ($B = -0,289$ (-0,473; -0,105), $p = 0,002$, $R2 = 0,036$).

Выводы. В динамике за 10 лет у пациентов с ХРБС отмечается увеличение числа эпизодов обструктивного и центрального апноэ, увеличение частоты эпизодов апноэ/гипопноэ с десатурацией и храпом. Однако значимое увеличение достигнуто только в случае эпизодов обструктивного апноэ сна – на 14,60 эпизода.

Ключевые слова: клапанные пороки сердца; хроническая ревматическая болезнь сердца; митральный стеноз; синдром обструктивного апноэ сна; хроническая сердечная недостаточность.

Для цитирования: Петров В.С., Зотова Л.А. Синдром обструктивного апноэ сна у пациентов с ревматической болезнью сердца. Медицинский совет. 2022;16(17):100–105. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-100-105>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Obstructive sleep apnea syndrome in patients with chronic rheumatic heart disease

Vadim S. Petrov, <https://orcid.org/0000-0001-8631-8826>, dr.vspetrov@gmail.com

Liudmila A. Zotova, <https://orcid.org/0000-0001-7658-7846>, dr.zotova@gmail.com

Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltynaya St., Ryazan, 390013, Russia

Introduction. The presence of obstructive sleep apnea (OSAS) in patients with chronic heart failure (CHF) increases cardiovascular and overall mortality in comparison with patients without breathing disorders during sleep.

Aim of study. Assessment of prevalence and dynamics of OSAS in patients with CHF due to rheumatic heart disease (RHD). **Materials and methods.** The study included 172 patients with RHD. OSAS was assessed using a cardiorespiratory monitor "Kardiotekhnika-04-3P (M)".

Results and discussion. Analysis of echocardiography results of showed a significant increase in the linear dimensions of the LV: for LVED $B = 0.020$ (0.013; 0.027), $p = 0.001$, $R2 = 0.087$; for LVES $B = 0.017$ (0.010; 0.024), $p = 0.001$, $R2 = 0.073$. An increase in the indices of hypertrophy was also revealed – LVPW and IVS: for IVS $B = 0.008$ (0.006;

0.010), $p = 0.001$, $R_2 = 0.148$; for LVPW $B = 0.006$ (0.004; 0.08), $p = 0.001$, $R_2 = 0.087$. The highest values of echocardiography indicators were achieved in the group with OSAS III, in comparison with patients without OSAS. significantly differed: for LVED – 0.86 cm, for LVES – 0.56 cm, for IVS – 0.41 cm, for LVPW – 0.34 cm. but there was also the maximum distance of the 6-minute walk test – 390.02 (360.15; 419.88) meters. Assessment of the quality of life according to the summary scales of the questionnaires showed a higher level of quality of life in the group without OSAS according to the physical health SF-36 ($B = -0.100$ (-0.169; -0.031), $p = 0.005$, $R_2 = 0.029$), mental health SF-36 ($B = 0.120$ (-0.091; 0.115), $p = 0.821$) and according to overall summary score KCCQ ($B = -0.289$ (-0.473; -0.105), $p = 0.002$, $R_2 = 0.036$). Conclusion. In the dynamics over 10 years, in patients with RHD, there was an increase in the number of episodes of obstructive and central apnea, an increase in the frequency of episodes of apnea / hypopnea with desaturation and snoring. However, a significant increase was achieved only in the case of obstructive sleep apnea episodes – by 14.60 episodes.

Keywords: valvular heart disease; rheumatic heart disease; mitral stenosis; obstructive sleep apnea syndrome; chronic heart failure

For citation: Petrov V.S., Zotova L.A. Obstructive sleep apnea syndrome in patients with chronic rheumatic heart disease. Meditsinskiy Sovet. 2022;16(17):100–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-100-105>.

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

Введение

В литературе, помимо традиционных факторов риска [1, 2], влияющих на течение сердечно-сосудистой патологии и хронической сердечной недостаточности (ХСН), обсуждается роль нарушений сна [3–6], в том числе синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС). При наличии СОАС у пациентов с ХСН возможно увеличение сердечно-сосудистой и общей смертности в сравнении с больными без нарушений дыхания во сне, что было продемонстрировано в опубликованном в 2015 г. метаанализе [7]. Эпизоды апноэ с остановкой легочной вентиляции на 10 с и более, которые возникают при СОАС, а также эпизоды гипопноэ со снижением воздушного потока более 50 %, сопровождающиеся снижением сатурации на 3 % и более, вызывают увеличение преднагрузки и венозного возврата к сердцу и приводят к усилению отрицательного внутригрудного давления. Одновременно происходит увеличение внутрипредсердного давления, что сопровождается расширением и ремоделированием предсердий, которые в свою очередь способствуют развитию аритмий [8]. Происходящая остановка дыхания активирует симпатoadреналовую систему и приводит к развитию гипоксемии с гиперкапнией, что негативно влияет на течение ХСН [9]. С другой стороны, снижается активность парасимпатической нервной системы, изменяя вариабельность сердечного ритма, что увеличивает риск развития желудочковых аритмий и фибрилляции предсердий (ФП) [10].

Следует отметить, что присутствие ХСН у пациента приводит к застою жидкости с возможностью перераспределения в область шеи в положении лежа и колебаниям легочной вентиляции из-за застойных явлений, которые приводят к появлению СОАС [11, 12]. Вопрос влияния изменений легочной вентиляции на СОАС дискутабелен, т. к. ряд работ по оценке функции внешнего дыхания у пациентов с СОАС [13, 14] не продемонстрировал изменений на спирографии при отсутствии хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы [15].

Однако большая часть исследований выполнялась у пациентов с ХСН, обусловленной артериальной гипертензией и коронарной болезнью сердца [11] или у больных с резистентной артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка [16]. Меньшее количество работ связано с распространенностью и течением СОАС у больных с различными вариантами клапанной болезни сердца [17–22]. В связи с этим интересно оценить особенности СОАС у пациентов с ХСН на фоне, например, хронической ревматической болезни сердца (ХРБС). Поскольку изучение медленно прогрессирующей ХСН на фоне митрального стеноза, часто сопровождающегося фибрилляцией предсердий, является интересной моделью для оценки СОАС [23–25].

Цель – оценить распространенность и динамику СОАС у пациентов с ХСН, обусловленной ХРБС.

Материалы и методы

В исследование включено 172 пациента, подписавших информированное согласие и имевших установленный диагноз ХРБС. Диагноз ХРБС устанавливался с учетом данных медицинской документации, анамнеза заболевания и данных о перенесенной ранее острой ревматической лихорадке и наличии митрального стеноза по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Пациенты с врожденными пороками сердца, системными заболеваниями соединительной ткани и возможными неревматическими причинами митрального стеноза из исследования исключались. В исследование не включались больные с проведенным или планируемым вмешательством на клапанах, страдающие хронической обструктивной болезнью легких или бронхиальной астмой. В среднем возраст больных был менее 60 лет – $58,68 \pm 0,47$ года; мужчин было 30 (17,4 %) пациентов, женщин – 142 (82,6 %); средний рост пациентов – $163,05 \pm 0,45$ см, масса тела – $77,05 \pm 0,86$ кг.

Для выявления СОАС использовался кардиореспираторный монитор «Кардиотехника-04-3Р» компании «Инкарт». Выполнялась оценка храпа, спирограммы, реопневмограммы и оксиметрии, что позволяло выделять центральный и обструктивный варианты апноэ. СОАС определялся по стандартным критериям, степенью тяжести СОАС являлась частота апноэ и гипопноэ в час – индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ). У пациентов проводилась оценка наиболее распространенных факторов риска СОАС,

заполнялась шкала сонливости Эпфорт.

Оценка качества жизни проводилась по суммарным шкалам опросника Short Form Medical Outcomes Study (SF 36): физический (ФКЗ) и психический компонент здоровья (ПКЗ); канзасского опросника для больных кардиомиопатией (КССС) с оценкой двух суммарных показателей: функционального статуса (ФС) и суммарного клинического показателя (СКП); миннесотского опросника качества жизни больных ХСН (MHFLQ), опросника качества жизни (EQ-5D-3L). Дополнительно была проведена оценка одышки по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в 100 мм. Функциональный класс (ФК) ХСН оценивали с помощью теста 6-минутной ходьбы, выполненной по стандартной методике.

Линейные размеры сердца, градиенты давления на клапанах и патологические потоки в полостях сердца оценивались на аппарате Philips Affinity 50: конечный диастолический размер (КДР) и конечный систолический размер (КСР) левого желудочка (ЛЖ), левого предсердия (ЛП), правого предсердия (ПП), правого желудочка (ПЖ), толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), площадь митрального отверстия (SMo), фракция выброса (ФВ), давление на трикуспидальном клапане (ТК).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью StatSoft Statistica 13.0. Нормальность распределения количественных показателей определялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Данные имели нормальное распределение. Рассчитывались М (среднее), SD (стандартное отклонение), ДИ (95 % доверительный интервал для среднего), р (достигнутый уровень значимости). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$; для множественных сравнений применялся ANOVA. Проводился множественный линейный регрессионный с оценкой регрессионного коэффициента – В, коэффициента детерминации – R^2 .

Результаты

Оценка факторов риска развития СОАС при оценке анамнеза не выявила состояний, которые приводили бы к развитию СОАС: заболеваний лор-органов, гипотиреоза, бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. Пациенты относились к европеоидной расе, транквилизаторы или снотворные препараты не получали; злоупотребляющих алкоголем не было. Индекс массы тела соответствовал избыточной массе тела – 29,43 кг/м². То есть у включенных в исследование пациентов не было распространенных факторов риска СОАС. Все пациенты получали стандартную терапию по поводу хронической сердечной недостаточности: иАПФ, β -а/б, спиронолактон, не различающуюся по частоте в группах. По оценке храпа, у пациентов частота составила 60,1 % случаев. Показатель шкалы сонливости Эпфорта в среднем был $6,59 \pm 0,35$ балла, что соответствует повышенной нормальной дневной сонливости. Значения шкалы Эпфорта у пациентов нарастали ($p = 0,001$) от группы без СОАС – 6,60 (5,26; 7,94) до 8,50 (7,16; 9,84) при СОАС III, хотя при СОАС I значения были минимальны – 4,36 (3,58; 5,14); при СОАС II 8,00 (6,77; 9,23).

При выполнении кардиореспираторного мониторинга исследуемые были разделены на 4 группы: без СОАС (нормальный ИАГ) – 16,3 % пациентов; легкая степень СОАС I (ИАГ 5-14) – 52,5 % исследуемых; умеренная степень СОАС II (ИАГ 15-29) – 22,5 % исследуемых; тяжелая степень СОАС III (ИАГ 30 и более) – 8,8 % пациентов. Пациенты в группе без СОАС были моложе ($p = 0,001$) – 50,31 (47,13; 53,48), а с СОАС III старше – 61,71 (59,03; 64,40), что, вероятно, связано с увеличением распространенности СОАС с возрастом. Возраст для пациентов с СОАС I составлял 58,09 (56,82; 59,37) года; а для СОАС II – 61,22 (59,15; 63,29). С другой стороны, масса тела исследуемых в группе без СОАС хоть и не значимо ($p = 0,152$), но была выше – 81,33 (77,34; 85,33) кг, чем в группе СОАС

III – 77,71 (76,60; 79,64) кг. Окружность шеи в среднем составляла 35,37 (35,20; 36,13) см и значимо не различалась между группами.

При оценке числа эпизодов обструктивного апноэ в зависимости от ФК ХСН выявлено незначимое увеличение ($p = 0,180$) у исследуемых со II (32,70 (25,64; 39,75)) и III ФК ХСН (33,00 (22,17; 43,83)) в сравнении с I ФК ХСН (16,71 (9,91; 23,52)) и IV ФК ХСН (27,33 (18,69; 35,97)). Однако сравнение дистанции теста 6-минутной ходьбы 4 групп позволило выявить значимую разницу ($p = 0,047$): в группе без СОАС дистанция была максимальной и составляла 390,02 (360,15; 419,88) м; в группе СОАС I – 305,78 (286,96; 324,60) м; СОАС II – 323,72 (301,92; 345,53) м; СОАС III – 385,95 (346,02; 425,89) м.

Оценка результатов ЭхоКГ (табл. 1) в группах пациентов выявила значимое увеличение линейных размеров ЛЖ: для КДР $B = 0,020$ (0,013; 0,027), $p = 0,001$, $R^2 = 0,087$; для КСР $B = 0,017$ (0,010; 0,024), $p = 0,001$, $R^2 = 0,073$. Выявлено также увеличение показателей гипертрофии – ТЗСЛЖ и ТМЖП: для ТМЖП $B = 0,008$ (0,006; 0,010), $p = 0,001$, $R^2 = 0,148$; для ТЗСЛЖ $B = 0,006$ (0,004; 0,08), $p = 0,001$, $R^2 = 0,087$ (для ТМЖП не достигнута статистическая значимость). Наибольшие значения показателей достигали в группе с СОАС III. В этой же группе отмечался наименьший размер SMo и наибольшее давление на ТК, однако результаты были незначимы.

В группе пациентов с митральным стенозом, имевших по данным ЭхоКГ легочную гипертензию (ЛГ), и показатели шкалы Эпфорт, и число эпизодов обструктивного апноэ и апноэ с десатурацией было меньше в группе с ЛГ (табл. 2). По частоте СОАС у этих пациентов (χ^2 -24,991, $p = 0,006$): легкое апноэ – 50,0 % (54,3 %); апноэ средней тяжести – 20,6 % (23,9 %); тяжелое апноэ – 17,6 % (2,2 %). В группе с ЛГ, в сравнении с пациентами без ЛГ, выявлялось значимо меньшее число эпизодов центрального апноэ ($B = -5,454$ (-9,881; -1,026), $p = 0,016$, R^2 -0,027) и

Таблица 1. Показатели ЭхоКГ у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна

Показатели ЭхоКГ	p	Без СОАС М ± SD	СОАС I М ± SD	СОАС II М ± SD	СОАС III М ± SD
Ао, см	0,087	3,02 ± 0,51	3,27 ± 0,33	3,23 ± 0,21	3,16 ± 0,48
ЛП, см	0,370	4,50 ± 0,90	4,93 ± 0,80	4,95 ± 0,82	4,69 ± 0,40
КДР ЛЖ, см	0,008	5,09 ± 0,39	5,45 ± 0,63	5,60 ± 0,84	5,97 ± 1,11
КСР ЛЖ, см	0,001	3,26 ± 0,25	3,70 ± 0,63	3,65 ± 0,57	4,23 ± 1,10
ФВ, %	0,008	65,08 ± 3,81	60,64 ± 5,74	61,94 ± 7,61	62,23 ± 8,01
ТМЖП, см	0,055	0,92 ± 0,18	1,08 ± 0,16	1,13 ± 0,17	1,24 ± 0,16
ТЗСЛЖ, см	0,006	0,91 ± 0,18	1,06 ± 0,17	1,11 ± 0,17	1,18 ± 0,11
ПЗР ПЖ, см	0,004	2,56 ± 0,45	2,84 ± 0,44	2,66 ± 0,40	2,60 ± 0,18
ПП, см	0,003	4,54 ± 0,83	4,89 ± 0,84	5,34 ± 0,79	4,40 ± 0,11
SMo, см ²	0,069	1,85 ± 0,61	1,65 ± 0,46	1,82 ± 0,61	1,76 ± 0,60
Давление на ТК, мм рт. ст.	0,491	37,00 ± 13,18	36,41 ± 14,08	37,67 ± 6,90	53,00 ± 29,55

Примечание. ЛП – левое предсердие; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер левого желудочка; КСР ЛЖ – конечный систолический размер левого желудочка; ФВ – фракция выброса; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; ПЗР ПЖ – переднезадний размер правого желудочка; ПП – правое предсердие; SMo – площадь митрального отверстия; ТК – трикуспидальный клапан

Таблица 2. Показатели синдрома обструктивного апноэ сна при легочной гипертензии

Показатели СОАС	ХРБС без ЛГ М (95 % ДИ)	ХРБС с ЛГ М (95 % ДИ)	p
Шкала Эпфорт	6,65 (6,06; 7,24)	5,34 (4,78; 5,91)	0,002
Обструктивное апноэ	43,28 (31,41; 55,15)	24,23 (20,15; 28,32)	0,001
Смешанное апноэ	0,60 (0,26; 0,94)	0,70 (0,14; 1,26)	0,775
Центральное апноэ	9,20 (6,30; 12,10)	9,83 (7,22; 12,45)	0,748
Апноэ с храпом	57,14 (44,94; 69,35)	42,71 (34,52; 50,91)	0,046
Апноэ с десатурацией	12,41 (7,97; 16,85)	3,58 (2,19; 4,97)	0,001

Примечание. ХРБС – хроническая ревматическая болезнь сердца; ЛГ – легочная гипертензия

Таблица 3. Суммарные шкалы опросников качества жизни и одышки при синдроме обструктивного апноэ сна

Опросники качества жизни	p	Без СОАС М ± SD	СОАС I М ± SD	СОАС II М ± SD	СОАС III М ± SD
SF 36 ФКЗ	0,009	37,67 ± 6,40	33,47 ± 6,53	33,04 ± 6,87	31,87 ± 2,72
SF 36 ПКЗ	0,023	39,80 ± 10,52	36,68 ± 9,13	40,53 ± 8,98	35,81 ± 9,27
КССQ ФС	0,004	53,38 ± 15,53	40,94 ± 18,16	43,06 ± 15,69	34,49 ± 12,57
КССQ СКП	0,001	58,65 ± 24,12	44,84 ± 17,23	43,21 ± 18,74	48,57 ± 12,39
MHFLQ	0,092	40,67 ± 20,46	46,63 ± 16,25	50,73 ± 22,78	53,00 ± 23,10
EQ-5D	0,001	0,615 ± 0,21	0,441 ± 0,20	0,441 ± 0,23	0,379 ± 0,15
ВАШ EQ-5D	0,011	61,60 ± 16,72	44,10 ± 17,38	52,62 ± 9,54	52,67 ± 10,98
ВАШ одышки	0,008	40,80 ± 22,01	54,37 ± 19,15	50,75 ± 19,32	52,00 ± 35,82

Таблица 4. Динамика показателей синдрома обструктивного апноэ сна в течение 10 лет

Значения СОАС	Средняя разность М (95 % ДИ)	р	Исходно М ± SD	Через 10 лет М ± SD
Шкала Эпфорт	0,64 (-0,003; 1,28)	0,051	5,68 ± 2,41	5,04 ± 3,11
Обструктивное апноэ	-14,60 (-23,78; -5,41)	0,002	17,80 ± 17,03	32,40 ± 31,00
Центральное апноэ	-3,27 (-8,21; 1,67)	0,191	6,27 ± 7,75	9,53 ± 18,34
Апноэ с храпом	-14,48 (-24,98; -3,97)	0,008	41,10 ± 55,91	55,57 ± 42,20
Апноэ с десатурацией	-3,37 (-6,53; -0,21)	0,037	4,52 ± 7,44	7,89 ± 14,54

апноэ с храпом ($B = -16,033$ (-31,787; -0,279), $p = 0,046$, $R^2 = 0,016$), возможно, из-за большей тяжести ХСН у исследуемых с ЛГ.

Оценка качества жизни по данным суммарных шкал опросников (табл. 3) выявила снижение показателей в исследуемых группах. Исследуемые без СОАС демонстрировали более высокий уровень качества жизни по ФКЗ SF-36 ($B = -0,100$ (-0,169; -0,031), $p = 0,005$, $R^2 = 0,029$), ПКЗ SF-36 ($B = 0,120$ (-0,091; 0,115), $p = 0,821$) и по ФС КССС ($B = -0,289$ (-0,473; -0,105), $p = 0,002$, $R^2 = 0,036$). Пациенты с тяжелым СОАС, наоборот, имели минимальные показатели качества жизни по ФКЗ SF-36 и ФС КССС. Аналогичные значения были получены и по опроснику EQ-5D ($B = -0,003$ (-0,005; -0,001), $p = 0,021$, $R^2 = 0,024$), как и по опроснику MHFLQ качество жизни ухудшалось от группы без СОАС к группе с СОАС III, но разница была незначимой ($B = 0,258$ (0,054; 0,462), $p = 0,013$, $R^2 = 0,022$). Значимо различались и значения одышки, влияющей на качество жизни пациентов и являющейся одним из основных клинических симптомов ХСН.

Изучение динамики за 10 лет показателей СОАС демонстрировало нарастание числа эпизодов обструктивного и центрального апноэ и увеличение частоты эпизодов апноэ/гипопноэ с десатурацией и храпом (табл. 4). Однако значимое увеличение достигнуто только в случае эпизодов обструктивного апноэ сна.

Обсуждение

Оценка распространенности СОАС у исследуемых с митральным стенозом продемонстрировала преобладание легкой степени СОАС – 52,5 %, а в 16,3 % случаев

СОАС не выявлялся. По литературным данным, частота СОАС у больных с ХСН, не имеющих клапанной патологии, составляет 10–11 % [11], увеличиваясь при сопутствующей фибрилляции предсердий до 22 % [11]. Обследуемые пациенты в целом относились ко II ФК ХСН по данным теста 6-минутной ходьбы. Для больных с митральным стенозом, имевших СОАС, были характерны дилатация ЛЖ с гипертрофией стенок, но без описываемых в литературе изменений предсердий [8]. Показатели ЭхоКГ у пациентов без СОАС и с СОАС III значимо различались: для КДР – 0,86 см, для КСР – 0,56 см, для ТМЖП – 0,41 см, для ТЗСЛЖ – 0,34 см. Таким образом, больные без СОАС имели максимальную дистанцию теста 6-минутной ходьбы и минимальные показатели линейных размеров и гипертрофии ЛЖ. Вероятно, свое воздействие оказывал мозговой натрийуретический пептид, уровень которого должен увеличиваться у больных с СОАС вследствие растяжения кардиомиоцитов, но в этой работе его уровень не оценивался. И если по данным ЭхоКГ меньшая S_{Mo}, увеличение ЛП и ПЖ связаны с более тяжелым ФК ХСН, то наличие у исследуемых СОАС связано с увеличением ПП и статистически незначимым увеличением давления на ТК. Однако остается не до конца ясной связь между снижением дистанции теста 6-минутной ходьбы, S_{Mo} и снижением числа эпизодов апноэ/гипопноэ. Теоретически усугубление ХСН должно приводить к прогрессированию СОАС. Уточнение этого вопроса требует дополнительного длительного наблюдения за исследуемыми с митральным стенозом с оценкой

изменений СОАС. Возможно, использование возвышенного положения головного конца пациентом с более тяжелой ХСН (III ФК) приводило к уменьшению отека тканей шеи и как результат уменьшало выраженность СОАС.

Влияние СОАС на качество жизни пациентов с митральным стенозом было ожидаемым [16]. В группе с СОАС III были наихудшие значения суммарных шкал опросников: SF-36 ФКЗ, КССС ФС и MHFLQ. Хотя для MHFLQ значения были статистически незначимы. Показатель одышки по ВАШ, являющейся частым симптомом ХСН, у пациентов с СОАС так же был минимальным.

При оценке СОАС в динамике у исследуемых с митральным стенозом выявлено нарастание и эпизодов обструктивного апноэ, и центрального, а также число эпизодов апноэ/гипопноэ с десатурацией и с храпом. Значимость достигнута для числа эпизодов обструктивного апноэ и апноэ с десатурацией; прирост для обструктивного апноэ составил 14,6 эпизода. Динамики по шкале Эпфорт, достигавшей статистической значимости, не получено.

Выводы

Таким образом, для исследуемых с ХСН, вызванной ХРБС, характерна высокая распространенность СОАС II-III – до 31,3 %. Наличие СОАС у этих пациентов сопровождается дилатацией, гипертрофией левого желудочка и снижением качества жизни. На протяжении 10 лет наблюдения у пациентов с ХРБС происходит статистически значимое увеличение числа эпизодов обструктивного апноэ на 14,60.

Список литературы:

1. Данилов А.В., Кобзарь И.И., Нагибин О.А., Панфилова М.С., Филиппов Е.В., Хоминец В.В., Якушин С.С. Заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в Рязанской области: 2014–2018 гг. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2019;7(3):439–449. <https://doi.org/10.23888/HMJ201973439-449>. Danilov A.V., Kobzar I.I., Nagibin O.A., Panfilova M.S., Filippov E.V., Hominets V.V., Yakushin S.S. Morbidity and mortality from cardiovascular diseases in Ryazan district: 2014–2018. Science of the young (Eruditio Juvenium). 2019;7(3):439–449. (In Russ.) <https://doi.org/10.23888/HMJ201973439-449>.
2. Паршикова Е.Н., Филиппов Е.В. Смертность от всех причин у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в зависимости от типа реперфузионной терапии (данные Рязанской области, 2018–2020 гг.). Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2020;28(4):479–487. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2020284479-487>. Parshikova E.N., Filippov E.V. Mortality from all causes in patients with myocardial infarction with elevation of ST segment depending on the type of reperfusion therapy (data of Ryazan region, 2018–2020). I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald. 2020;28(4):479–487. (In Russ.) <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ2020284479-487>.
3. Царева Е.В. Нарушения сна у жителей мегаполиса. Медицинский совет. 2019;(12):48–53. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-48-53>. Tsareva E.V. Sleep disorders in metropolitan residents. Meditsinskiy Sovet. 2019;(12):48–53. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-48-53>.
4. Ващенко Н.В., Кожев А.И., Азимова Ю.Э. Нарушения сна при мигрени. Медицинский совет. 2021;(2):111–120. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-111-120>. Vashchenko N.V., Kozhev A.I., Azimova Yu.E. Sleep disorders in migraine. Meditsinskiy Sovet. 2021;(2):111–120. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-111-120>.
5. Hui W., Slorach C., Guerra V., Parekh R.S., Hamilton J., Messiha S. et al. Effect of Obstructive Sleep Apnea on Cardiovascular Function in Obese Youth. Am J Cardiol. 2019;123(2):341–347. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.09.038>.
6. Курушина О.В., Барулин А.Е., Багирова Д.Я. Современные подходы к лечению инсомнии в общетерапевтической практике. Медицинский совет. 2019;(6):20–26. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-20-26>. Kurushina O.V., Barulin A.E., Bagirova D.Y. Modern approaches to the management of insomnia in general therapeutic practice. Meditsinskiy Sovet. 2019;(6):20–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-20-26>.
7. Nakamura S., Asai K., Kubota Y., Murai K., Takano H., Tsukada Y.T., Shimizu W. Impact of sleep-disordered breathing and efficacy of positive airway pressure on mortality in patients with chronic heart failure and sleep disordered breathing: a meta-analysis. Clin Res Cardiol. 2014;(104):208–216. <https://doi.org/10.1007/s00392-014-0774-3>.
8. Oliveira W., Campos O., Bezerra Lira-Filho E., Cintra F.D., Vieira M., Ponchiroli A. et al. Left atrial volume and function in patients with obstructive sleep apnea assessed by real-time three-dimensional echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2008;(21):1355–1361. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2008.09.007>.
9. Cowie M.R. Sleep-Disordered Breathing – Do We Have to Change Gears in Heart Failure? Curr Heart Fail Rep. 2016;(13):255–265. <https://doi.org/10.1007/s11897-016-0304-x>.
10. Bitter T., Westerheide N., Prinz C., Hossain M.S., Vogt J., Langer C. et al. Cheyne-Stokes respiration and obstructive sleep apnoea are independent risk factors for malignant ventricular arrhythmias requiring appropriate cardioverter-defibrillator therapies in patients with congestive heart failure. Eur Heart J. 2011;(32):61–74. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq327>.
11. Медведева Е.А., Коростовцева Л.С., Сазонова Ю.В., Бочкарёв М.В., Свиряев Ю.В., Конради А.О. Синдром обструктивного апноэ во сне при хронической сердечной недостаточности: взгляд кардиолога. Российский кардиологический журнал. 2018;153(1):78–82. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-78-82>. Medvedeva E.A., Korostovtseva L.S., Sazonova Yu.V., Bochkarev M.V., Sviryaev Yu.V., Konradi A.O. Obstructive sleep apnea syndrome in congestive heart failure: cardiologist perspective. Russian Journal of Cardiology. 2018;(1):78–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-1-78-82>.
12. White L.H., Bradley T.D. Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. J Physiol. 2013;591(5):1179–1193. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.245159>.
13. Hoffstein V., Oliver Z. Pulmonary function and sleep apnea. Sleep Breath. 2003;7(4):159–165. <https://doi.org/10.1007/s11325-003-0159-8>.
14. Vukoja M., Milicic D., Bokan A., Andrijevic I., Kopitovic I. Lung function in patients with obstructive sleep apnoea. ERJ Open Research. 2017;(3):14. <https://doi.org/10.1183/23120541.sleepandbreathing-2017.P14>.
15. Khatri S.B., Ioachimescu O.C. The intersection of obstructive lung disease and sleep apnea. Clev Clin J Med. 2016;83(2):127–140. <https://doi.org/10.3949/ccjm.83a.14104>.
16. Monahan K., Redline S. Role of obstructive sleep apnea in cardiovascular disease. Curr Opin Cardiol. 2011;26(6):541–547. <https://doi.org/10.1097/HCO.0b013e32834b806a>.

Полный список литературы находится в редакции

Информация об авторах:

Петров Вадим Сергеевич, д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; dr.vspetrov@gmail.com

Зотова Людмила Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсом медико-социальной экспертизы, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9; dr.zotova@gmail.com

Information about the authors:

Vadim S. Petrov, Dr. Sci. (Med.), Professor of Hospital Therapy Department with medical and social examination course, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390013, Russia; dr.vspetrov@gmail.com
Liudmila A. Zotova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Hospital Therapy Department with medical and social examination course, Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlov; 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, 390013, Russia; dr.zotova@gmail.com

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», № 16(17), 2022 г.

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.2.65-76>

Современный алгоритм лечения остеоартрита

А.М. Ли́ла^{1,2}, Л.И. Алексе́ева^{1,2}, Е.А. Таскина¹, Н.Г. Каше́варова¹¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», г. Москва²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

Остеоартрит (ОА) в последние десятилетия является одной из ведущих проблем медицины как в нашей стране, так и за рубежом в силу своей высокой распространенности и социальной значимости, приводящей к инвалидизации и сокращению продолжительности жизни населения. По статистическим данным Минздрава России, в 2017 г. численность пациентов с ОА составила более 4,3 млн человек при устойчивой тенденции ежегодного прироста новых случаев заболевания [1]. Однако эти данные существенно ниже, чем реальное количество больных, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Так, результаты масштабного российского эпидемиологического исследования свидетельствуют, что ОА коленных и(или) тазобедренных суставов выявляется у 13 % взрослого населения. Таким образом, истинная численность пациентов с ОА в нашей стране может достигать 14–16 млн человек [2]. Согласно оценке глобального исследования бремени болезней, за 2019 г., ОА выявляется у 7 % населения земного шара, что превышает 500 млн человек; при этом прогнозируется рост числа больных за счет увеличения продолжительности жизни и количества пациентов с избыточной массой тела [3].

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: А.М. Ли́ла; Л.И. Алексе́ева; Е.А. Таскина; Н.Г. Каше́варова; современный алгоритм лечения остеоартрита. *Терапия*. 2022; 2: 65–76.Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.2.65-76>

Modern algorithm for the treatment of osteoarthritis

Lila A.M.^{1,2}, Alekseeva L.I.^{1,2}, Taskina E.A.¹, Kashevarova N.G.¹¹V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology, Moscow²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Lila A.M.; Alekseeva L.I.; Taskina E.A.; Kashevarova N.G.; modern algorithm for the treatment of osteoarthritis. *Therapy*. 2022; 2: 65–76.Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.2.65-76>

Введение

ОА оказывает существенную финансовую нагрузку на общество в целом как за счет инвалидизации пациентов, так и повышенной смертности. Недавно опубликованный обзор метаанализов (2020) еще раз подтвердил, что при ОА, независимо от локализации поражения, значимо увеличивается коэффициент риска (КР) как общей летальности (КР 1,18 = 1,23), так и смертности, связанной с сердечно-сосудистыми катастрофами (КР 1,21 = 1,53) [4]. К основным причинам, объясняющим развитие таких осложнений, относятся хронический болевой синдром, гиподинамия, высокая коморбидность, метаболические и

психоэмоциональные нарушения, а также персистенция низкоинтенсивного воспаления, лежащего в основе патогенеза ОА [5].

За последние десятилетия представления об ОА претерпели значительную эволюцию – от дегенеративного процесса до «воспалительной» болезни, где центральная роль принадлежит низкоинтенсивному воспалению (low-grade inflammation). В 2015 г. Международное общество по изучению ОА (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) представило новое определение этой болезни: «ОА – заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса,

возникающими при макро- или микроповреждениях, которые активируют ненормальные адаптивные восстановительные процессы, включая провоспалительные пути иммунной системы». На первых этапах изменения происходят на молекулярном уровне (нарушение метаболизма тканей сустава) с последующими анатомическими и физиологическими нарушениями (деградация хряща, костное ремоделирование, образование остеофитов, воспаление и т. д.) [6]. Новое понимание патогенеза способствовало тому, что в настоящее время инициировано большое количество исследований, изучающих перспективные молекулы и лекарственные

препараты, которые потенциально способны модифицировать течение ОА, а возможно, и оказывать протективный эффект.

На современном этапе лечение ОА направлено не только на купирование/уменьшение болевого синдрома, но и на улучшение функционального состояния суставов, физической, профессиональной и социальной активности пациента, а также на замедление прогрессирования заболевания с помощью комплексного воздействия нефармакологических и фармакологических методов. К сожалению, рекомендованные методы ведения пациентов с ОА не всегда в полной мере используются в клинической практике. Это может быть обусловлено, с одной стороны, гетерогенностью заболевания (множество фенотипов), а с другой – наличием большого числа руководств по его лечению как в России, так и за рубежом, которые зачастую противоречат друг другу, не учитывая при этом ряд важных факторов [7].

Важно отметить, что ОА – это мультисциплинарная проблема, и ведение пациентов с этим заболеванием осуществляют различные специалисты: терапевты, ревматологи, травматологи-ортопеды, врачи общей практики, реабилитологи и др. В нашей стране в сентябре 2021 г. были утверждены клинические рекомендации Минздрава России по диагностике и лечению остеоартрита коленных и тазобедренных суставов, в создании которых принимали участие специалисты трех ассоциаций: травматологи-ортопеды, ревматологи и реабилитологи. С 01.01.2023 лечебные учреждения обязаны обеспечить оказание медицинской помощи согласно данным рекомендациям, а также создать условия, гарантирующие соответствие оказываемой помощи критериям оценки качества (п. 2.1 ч. 1 ст. 79 Закона № 323-ФЗ, письмо Минздрава России от 20.05.2021 № 17-4/И/1-7530). Однако в этих рекомендациях больше внимания уделено различным хирургическим пособиям и значительно меньше – консервативным методам терапии,

хотя и представлены основные группы лекарственных препаратов, которые применяются в настоящее время. Вместе с этим остаются вопросы о последовательности назначения таких препаратов, основным показанием и противопоказаниям к их использованию и др. Также в представленных рекомендациях не сформулирована позиция насчет генерализованной формы ОА (вовлечение 3 и более групп суставов, в том числе мелких суставов кистей и стоп), с которой чаще всего встречаются врачи в реальной клинической практике.

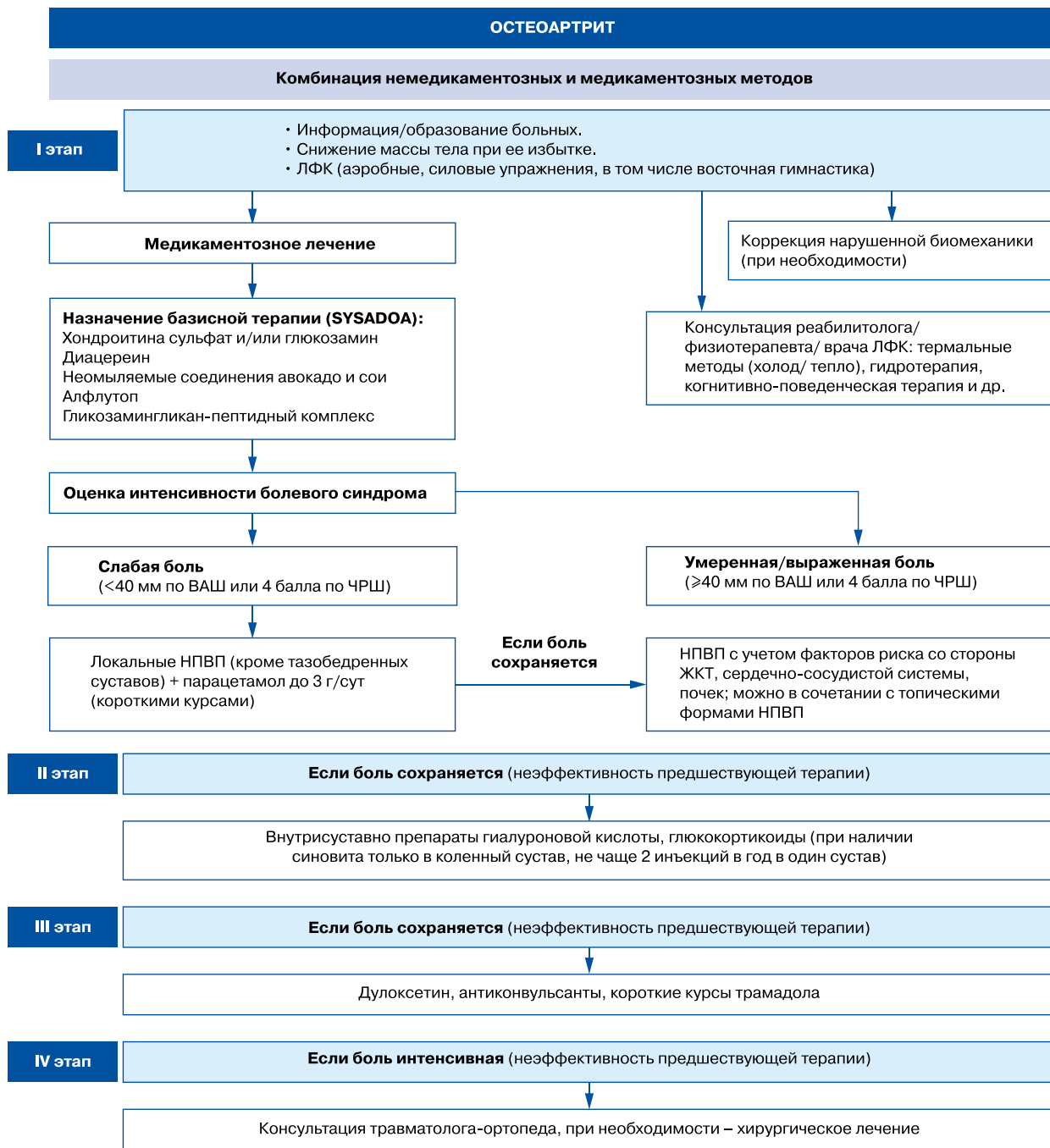
В связи с этим мы разработали пошаговый алгоритм лечения пациентов с ОА, который состоит из четырех последовательных этапов и включает нефармакологические, фармакологические и хирургические методы, а также предполагает возможность совместного ведения одного пациента врачами различных специальностей. Важно отметить, что он согласуется с рекомендациями Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита 2019 г. (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO) по лечению ОА коленного сустава [8]. В то же время в этом алгоритме имеются незначительные отличия от указанных рекомендаций, которые позволяют использовать его при лечении пациентов с ОА любой локализации (рис. 1).

В данном алгоритме еще раз подчеркивается необходимость назначения комбинации фармакологических и нефармакологических методов лечения сразу же после установления диагноза ОА. Так, обязательным компонентом всех терапевтических программ является образование пациентов, которое должно проводиться с учетом индивидуальных особенностей больного и включать информацию о заболевании, рекомендации по изменению образа жизни, снижению массы тела и необходимости выполнения физических упражнений. Основной целью программ обуче-

ния служит повышение эффективности проводимой терапии путем активного вовлечения пациента в лечебный процесс. Такие программы должны быть организованы на постоянной основе с привлечением волонтерского движения. В частности, действующая в настоящее время Всероссийская социально-профилактическая программа «Здоровье суставов в надежных руках», разработанная при поддержке Научно-исследовательского института ревматологии (НИИР) им. В.А. Насоновой, Ассоциации ревматологов России, Российского научного медицинского общества терапевтов и компании «Биотехнос» с участием волонтерских организаций, способствует не только образованию пациентов (а это положительно сказывается на симптомах заболевания, функции суставов и качестве жизни), но и повышению их комплаентности как в плане повышения физической активности, так и приема лекарственных препаратов.

Пациента с ОА надо убедить регулярно заниматься лечебной физкультурой (ЛФК), поскольку получены данные, что упражнения в воде, силовые тренировки для нижних конечностей, тренировка четырехглавой мышцы бедра, аэробные упражнения и другое приводят к снижению выраженности болей в суставах [9]. Действительно, ЛФК, включая восточные виды гимнастики, имеет серьезную доказательную базу и единогласно рекомендована различными сообществами по лечению ОА [10–13].

Снижение веса – довольно эффективный, но часто трудно достижимый в реальной жизни метод лечения ОА. Пациентам с избыточным весом (индекс массы тела более 25 кг/м²) рекомендуется уменьшение массы тела не менее чем на 10 % за год. В последних опубликованных систематических метаанализах было показано, что снижение веса, особенно в сочетании с ЛФК, приводит к уменьшению боли, улучшению функционального состояния суставов, позитивно влияет на структурные изменения в хряще и биохимические маркеры обмена



Примечание: ЛФК – лечебная физкультура; ВАШ – визуально-аналоговая шкала (100 мм); ЧРШ – числовая рейтинговая шкала (0–10 баллов); НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

Рисунок 1. Алгоритм лечения пациентов с остеоартритом

хряща и кости. Недавние результаты крупномасштабного исследования убедительно продемонстрировали, что потеря веса на 1 % снижает риски тотального эндопротезирования коленного сустава на 2 % [14].

I этап лечения

I этап лечения ОА – самый масштабный, предполагающий ведение пациентов врачами различных спе-

циальностей (в частности, врачом по физической и реабилитационной медицине, физиотерапевтом и др.), что дает возможность оптимизировать процессы диагностики и терапии. Так, с первых шагов при отсутствии противопоказаний рекомендовано проведение физиотерапевтического лечения. При этом выбор того или иного метода физиотерапии должен носить индивидуализирован-

ный характер с учетом показаний и противопоказаний (например, при наличии признаков воспаления в суставе предпочтительнее проведение криотерапии и т.д.).

При первичном обращении пациента в медицинское учреждение необходимо оценить, есть ли у него нарушения биомеханики сустава (варусная или вальгусная деформация, плоскостопие и др.), и при не-

обходимости скорректировать их с помощью ортезов, супинаторов: это приводит к уменьшению боли, снижению функциональной недостаточности и скорости прогрессирования заболевания. Кроме того, для разгрузки суставов при продвинутых стадиях ОА рекомендуется хождение с тростью в руке, противоположной пораженной конечности, использование костылей или других вспомогательных приспособлений.

Основу медикаментозного лечения ОА составляет применение симптоматических препаратов замедленного действия (SYSADOA). Эта группа лекарственных средств довольно обширна: она включает хондроитина сульфат (ХС), глюкозамина (ГА) сульфат/гидрохлорид и их комбинации, диацереин, неомыляемые соединения авокадо и сои, различные инъекционные препараты комплексного состава – Алфлутоп, гликозамингликан-пептидный комплекс и др. В настоящее время имеется серьезная доказательная база, основанная на серии метаанализов и систематических обзоров, подтверждающая хороший терапевтический потенциал таких средств. SYSADOA обладают не только обезболивающим и противовоспалительным эффектами, но и способны замедлять прогрессирование заболевания. В опубликованном в июле 2021 г. большом систематическом обзоре и метаанализе (28 рандомизированных контролируемых исследований, $n = 11\,890$) еще раз было продемонстрировано, что ГА и ХС обладают структурно-модифицирующим действием: так, стандартизированная разница средних (SMD, standardised mean difference) для ГА была равна 0,16 (95 % доверительный интервал (ДИ): 0,04–0,28), а для ХС = 0,21 (95 % ДИ: 0,1–0,32) [15].

Важное преимущество SYSADOA заключается в возможности на фоне их приема снижения дозы или полной отмены нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), что приводит к уменьшению частоты неблагоприятных явлений (НЯ), связанных с использованием этого класса лекарственных средств. В начале терапии

для повышения биодоступности и достижения более быстрого анальгетического эффекта препараты из группы SYSADOA могут назначаться парентерально в виде внутримышечных инъекций.

К таким лекарственным средствам относится хорошо зарекомендовавший себя среди медицинского сообщества и пациентов препарат Алфлутоп® (биоактивный концентрат мелкой морской рыбы), который уже более 25 лет уверенно занимает одну из лидирующих позиций среди инъекционных форм SYSADOA в нашей стране. Показанием для его назначения является ОА различной локализации. В настоящее время существует убедительная доказательная база (результаты, полученные в серии клинических исследований) в отношении его эффективности и безопасности. Так, в 15 исследованиях (более 1200 пациентов), посвященных ОА коленных суставов, уже после первого курса лечения препарата отмечалось значимое уменьшение болевого синдрома (от 25 до 58,6 %, в среднем 43,1 %) по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и индексу WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), оценивающему состояние больных ОА [16]. Важно, что большая часть работ была выполнена на высоком методическом уровне (плацебо-контролируемые исследования, наличие контрольных групп, длительное наблюдение, использование современных инструментальных методов, в частности магнитно-резонансной томографии, Т2-картирования и др.). В частности, симптоматический и противовоспалительный эффекты Алфлутопа® были подтверждены в двухлетнем многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ($n = 90$), проведенном в НИИП им. В.А. Насоновой [17]. В нем было установлено статистически значимое улучшение как отдельных показателей индекса WOMAC (боли, скованности и функциональной недостаточности), так и суммарного показателя.

Хороший клинический потенциал препарата был подтвержден и по

критерию OMERACT-OARSI – лечение оказалось эффективным у 73 % пациентов, получавших Алфлутоп®, и у 40 % – плацебо ($p = 0,001$). Кроме того, в группе основного лечения все пациенты снизили дозу или вовсе прекратили применение НПВП. Однако основной ценностью этой работы стало подтверждение структурно-модифицирующего действия препарата: на фоне терапии в 1,5 раза снижался риск прогрессирования ОА (сужение суставной щели или появление/увеличение в размерах остеофитов) коленных суставов (относительный риск (ОР) = 1,5; 95 % ДИ: 1,17–1,99; $p < 0,003$) [18].

В ряде работ отечественных авторов также были получены результаты, свидетельствующие о том, что препарат Алфлутоп® способствует замедлению прогрессирования заболевания; наряду с прочим это доказано при помощи магнитно-резонансной томографии с использованием методики цветового Т2-картирования и измерения времени Т2-релаксации [19].

Во всех представленных работах отмечен хороший профиль безопасности препарата, нежелательные явления развивались в единичных случаях (в основном местные постинъекционные реакции). Хорошая переносимость и безопасность Алфлутопа® позволяют применять его в том числе у пациентов с высокой коморбидностью. Недавно были опубликованы результаты многоцентрового проспективного исследования ($n = 130$) по оценке эффективности и безопасности Алфлутопа® в альтернирующем режиме (по 2 мл внутримышечно через день № 10) по сравнению со стандартным его введением (по 1 мл внутримышечно ежедневно № 20) у пациентов с ОА и наличием коморбидности (дислипидемия, и/или артериальная гипертензия, и/или сахарный диабет 2-го типа) [20]. Было установлено, что альтернирующая схема обеспечивает такой же терапевтический эффект, как и стандартное применение. В обеих группах лечения выявлено значимое уменьшение интенсивности болевого синдрома, улучшение функ-

ции коленных суставов и качества жизни. Кроме этого, еще раз подтверждена безопасность препарата, не обнаружено его отрицательного влияния на течение коморбидных заболеваний. При этом альтернирующий режим применения Алфлутопа® способствовал повышению комлаентности пациентов [21].

Врачу при определении дальнейшей тактики лечения ОА необходимо оценить интенсивность болевого синдрома в наиболее болезненном суставе. Если боль незначительна (40 мм и менее по ВАШ), то назначаются локальные формы НПВП (допустимо в сочетании с парацетамолом). У больных с умеренной или сильной болью в суставах целесообразно назначение системных НПВП (при отсутствии противопоказаний), которые используются одновременно с SYSADOA и топическими НПВП.

Локальные формы НПВП обладают хорошим обезболивающим эффектом. В частности, в систематическом обзоре и метаанализе 2021 г. были представлены данные, что НПВП для местного использования при ОА коленного сустава по сравнению с плацебо имеют значимое превосходство по анальгетическому действию (SMD = 0,365; 95 % ДИ: 0,24–0,49) и способствуют улучшению функциональной способности (SMD = 0,354; 95 % ДИ: 0,268–0,493) [22]. При этом авторы отметили, что наибольшая доказательная база имеется у локальных форм диклофенака и кетопрофена. Данные средства следует применять длительно: до 2 нед с кратностью не менее 4 раза/сут. Необходимо выполнять рекомендации по дозировке локальных средств: до 10 см мази/геля на крупные суставы (плечевые, коленные), до 5 см – на средние (голеностопные, локтевые, лучезапястные) и до 2–3 см – на мелкие (суставы кистей и стоп).

Локальные формы НПВП благодаря низкой системной абсорбции характеризуются высоким профилем безопасности. Они не увеличивают риск развития классифицированных нежелательных явлений со стороны желудочно-

кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы и почек, что дает возможность назначать их пациентам с выраженной коморбидной патологией.

Парацетамол может назначаться пациентам со слабым болевым синдромом в комбинации с топическими формами НПВП, а также при наличии противопоказаний к применению системных НПВП, но не более 3 г/сут. Хотелось бы отметить, что в России этот анальгетик очень редко назначается при лечении ОА в отличие от США и многих стран Западной Европы, где он до недавнего времени считался препаратом «первой линии» для купирования боли при ОА и рассматривался как одно из безопасных лекарственных средств. Так, по данным масштабного исследования (Osteoarthritis Initiative), 80 % пациентов с ОА хотя бы однократно принимали парацетамол в течение одного года [23]. Однако в последние годы стало увеличиваться количество информации, свидетельствующей о том, что препарат не имеет преимуществ перед плацебо. Представленные в 2017 г. в журнале Lancet результаты сетевого метаанализа свидетельствовали, что парацетамол в дозах 3900–4000 мг незначительно лучше плацебо (размер эффекта (ES) = -0,16; 95 % ДИ: от -0,27 до -0,06) [24]. В связи с этим авторы высказали мнение, что монотерапия ОА парацетамолом не оправдана. Кроме того, появились данные, указывающие на высокую частоту развития НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы, ЖКТ, печени и почек при его применении, особенно на фоне высоких суточных доз [25]. В 2019 г. Conaghan P.G. et al. представили обзор литературы, где подтвердились опасения по поводу профиля безопасности парацетамола, причем риски развития НЯ возрастали при увеличении дозы и длительности приема препарата [26]. Последний Кокрановский систематический обзор (10 плацебо-контролируемых рандомизированных контролируемых исследований, n = 3541) не выявил увеличения риска НЯ, однако подтвердил незначительный симптоматический эффект парацетамо-

ла (абсолютное снижение боли на 3 %; 95 % ДИ: 1–5) [27].

Несмотря на эти данные, парацетамол до сих пор остается одним из самых часто назначаемых препаратов в Европе при лечении пациентов с ОА и по-прежнему включен во многие клинические рекомендации [28].

НПВП занимают центральное место в фармакотерапии болевого синдрома при ОА, обладая хорошим анальгетическим потенциалом [29]. Систематический обзор и метаанализ (2020), включавший 72 рандомизированных контролируемых исследования (n = 26 424), еще раз продемонстрировал значимое обезболивающее действие у этих препаратов (SMD = -0,43; 95 % ДИ: от -0,48 до -0,38), достигающее максимума к 10–14 дням лечения. Вместе с тем было обращено внимание на то, что эффективность НПВП снижается со временем. Идентичная закономерность была отмечена и при оценке функции суставов: максимальное улучшение функциональной способности выявлялось через 2 нед лечения (SMD = -0,45; 95 % ДИ: от -0,52 до -0,38) со значительным снижением эффекта к 26 нед (SMD = -0,19; 95 % ДИ: -0,32 до 0,07). Кроме того, авторы еще раз подтвердили, что применение НПВП ассоциируется с увеличением НЯ со стороны ЖКТ (OR = 1,36; 95 % ДИ: 1,25–1,49) и сердечно-сосудистой системы (OR = 1,37; 95 % ДИ: 1,05–1,77). Большинство желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых НЯ было преходящим и легкой степени тяжести; наиболее часто развивалась диспепсия, диарея, периферические отеки и повышение артериального давления [30].

Таким образом, назначая НПВП, врач всегда должен учитывать наличие факторов риска НЯ (прежде всего коморбидной патологии) и выбирать препараты с наилучшим профилем безопасности. К сожалению, в рутинной клинической практике назначение НПВП сопряжено с рядом сложностей, в частности с отсутствием мониторинга НЯ и учета коморбидных состояний, неоправданно длительными курсами лечения, одновременным назначением пациенту различных

препаратов этой группы, что приводит к значимому увеличению риска осложнений. На сегодняшний день при лечении пациентов с ОА целесообразно ограничивать прием НПВП не только в плане дозировки, но и длительности приема.

При выборе НПВП следует руководствоваться клиническими рекомендациями «Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов» [31], в которых представлен алгоритм назначения средств этого класса с учетом сопутствующей патологии. Кроме того, важно подчеркнуть следующие моменты:

- эффективность как селективных (сНПВП), так и неселективных НПВП (нсНПВП) сопоставима и зависит от дозы;
- применение инъекционных форм НПВП, а также быстрорастворимых препаратов для приема внутрь может иметь преимущество в скорости наступления обезболивающего эффекта по сравнению с пероральным приемом «обычных» форм препаратов;
- необходим дифференцированный подход к выбору НПВП в зависимости от наличия у пациента коморбидных заболеваний;
- при наличии у пациентов факторов риска развития НПВП-гастропатии необходимо сочетать использование сНПВП с ингибиторами протонной помпы;
- прием любых НПВП может вызывать острую почечную недостаточность, особенно в первый месяц лечения. Этот риск снижен у пациентов с нормальной функцией почек. Пациентам со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин прием НПВП не рекомендован;
- при наличии сердечно-сосудистых заболеваний НПВП применяются в минимальной эффективной дозе на короткие сроки. НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы свойственны всем препаратам этой группы. Риск их развития зависит от индивидуальных характеристик препарата и используемой дозы, но

не селективности в отношении циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, ишемический инсульт, декомпенсированная хроническая недостаточность и др.), прием двойной–тройной антикоагулянтной терапии служат противопоказанием для назначения любых НПВП;

- при назначении НПВП необходимо учитывать возможность лекарственных взаимодействий. Не рекомендован одновременный прием НПВП из различных групп, так как в этом случае значимо повышается вероятность развития НЯ;
 - решение о модификации НПВП-терапии рекомендуется принимать через 5–7 сут от начала лечения препаратами этого класса.
- При противопоказаниях к применению НПВП или недостаточном ответе на проводившуюся ранее терапию (нефармакологические методы, SYSADOA, локальные и/или системные НПВП) необходимо перейти ко второму этапу терапии ОА.

II этап лечения

II этап лечения ОА подразумевает добавление к проводимой терапии внутрисуставных введений препаратов гиалуроновой кислоты (ГиК) или глюкокортикоидов (ГК).

Препараты ГиК (производные гиалуроната) применяют при неэффективности предыдущих методов лечения и отсутствии синовита («сухой» сустав), в связи с чем целесообразно введение этих лекарственных препаратов под ультразвуковой навигацией или по крайней мере выполнение данного исследования перед этой процедурой. Во многих рандомизированных контролируемых исследованиях и метаанализах при ОА коленных и тазобедренных суставов доказано существенное превосходство ГиК над плацебо по влиянию на боль, функцию и общую оценку состояния пациента [36]. Показано, что использование производных гиалуроната имеет более благоприятный

профиль безопасности, чем НПВП, и может служить альтернативой при лечении ОА, особенно у пожилых пациентов и у лиц с высокой коморбидностью. Результаты сравнительных исследований препаратов ГиК и ГК показывают примерно равную их эффективность через 4 нед после инъекции и достоверно больший эффект гиалуроната спустя 5–13 нед после курса терапии [32].

В то же время до сих пор остаются спорные моменты в оценке терапевтической ценности препаратов ГиК в зависимости от состава молекул, их молекулярного веса, количества курсов лечения, стадии ОА, индекса массы тела (ИМТ), физической активности пациентов и др. В частности, систематический анализ (2020) 14 исследований (n = 2796) продемонстрировал преимущества высокомолекулярных ГиК (SMD = -0,57; 95 % ДИ: от -1,04 до -0,11) над низкомолекулярными (SMD = -0,23; 95 % ДИ: от -0,67 до 0,2) [37]. Метаанализ 30 работ показал, что один курс ГиК не имеет превосходства над плацебо, однако при последующих введениях (2–4 курса) выявлено значимое превосходство этой группы препаратов [38]. Похожие результаты были получены и в систематическом анализе Altman R. et al. [39]. Исследователи также отметили, что повторные внутрисуставные инъекции ГиК не только эффективны, но и безопасны.

В литературе имеется много работ, доказывающих, что на фоне применения ГиК уменьшается потребность в приеме НПВП, опиоидов, а также в эндопротезировании суставов. Тем не менее нельзя не отметить и те факторы, которые могут снижать эффективность терапии: это продвинутая рентгенологическая стадия (чем выше стадия, тем ниже эффективность), высокий ИМТ, неправильная методика выполнения внутрисуставных инъекций, введение препарата не по показаниям (не в «сухой» сустав) и др.

ГК для внутрисуставного введения рекомендованы при наличии синовита и отсутствии ответа на предшествующую терапию при ОА коленных суставов. В случае ОА су-

ставов кистей или тазобедренных суставов локальное применение ГК условно не рекомендовано. Данные разногласия связаны с тем, что существует ограниченное количество публикаций по эффективности и безопасности внутрисуставных введений ГК при этих локализациях заболевания.

ГК обладают большей эффективностью по сравнению с плацебо, однако их действие в основном кратковременно (2–4 нед). В Кокрановском обзоре 2015 г. (27 исследований, 1767 участников) подтверждено более значимое анальгетическое действие ГК при ОА коленных суставов, при этом наибольшая эффективность отмечена через 1–2 нед после инъекции (ES = 0,48; 95 % ДИ: 0,27–0,70). В дальнейшем наблюдалось постепенное снижение эффекта: через 4–6 нед ES составлял 0,41 (95 % ДИ: 0,21–0,61), через 13 нед – 0,22 (95 % ДИ: от 0,00–0,44) и через 26 нед – 0,07 (95 % ДИ: 0,11–0,25) [32]. В 2020 г. опубликован систематический обзор и метаанализ эффективности ГК при ОА тазобедренных суставов, которые включали 5 краткосрочных исследований (n = 346). Во всех работах через 3–4 нед после инъекции отмечено уменьшение боли по сравнению с контролем: через 1–2 нед SMD составлял -1,58 (95 % ДИ: от -3,42 до 0,26; p = 0,09), через 3–4 нед – -1,93 (95 % ДИ: от -3,34 до -0,52; p = 0,007) и к 8–12 нед – -1,77 (95 % ДИ: -2,94 до -0,61; p = 0,003) [33].

В настоящее время для внутрисуставного применения одобрены следующие ГК: метилпреднизолон ацетат (20–80 мг), триамцинолон ацетат (10–40 мг), триамцинолон гексацетонид (10–20 мг), бетаметазон натрия фосфат/ацетат (0,25–2 мл) и гидрокортизон ацетат (10–25 мг). Не рекомендуется выполнять более 3 инъекций ГК в год в один и тот же сустав в связи с высоким риском развития остеонекроза и уменьшения объема хрящевой ткани. Проведение внутрисуставных инъекций показано под визуальным контролем (ультразвуковое исследование), что повышает терапевтическую эффективность и снижает риск развития НЯ [34, 35].

III этап лечения

При сохранении выраженного болевого синдрома на фоне вышеуказанного лечения после детальной диагностики его характера (нейропатическая, ноципластическая боль) проводится коррекция терапии с назначением опиоидных анальгетиков (трамадол), антиконвульсантов или антидепрессантов (дулоксетин).

Трамадол возможно применять для купирования сильной боли в течение короткого периода времени при неэффективности предыдущих этапов лечения, а также невозможности назначения НПВП. В первые дни приема рекомендована доза 50 мг/сут с последующим ее увеличением при необходимости до 200–300 мг/сут.

В последние годы появилось много данных, которые значимо дискредитируют трамадол, свидетельствуя о его недостаточном анальгетическом действии и при этом высокой частоте развития НЯ. В Кокрановском обзоре 2019 г. (21 рандомизированное контролируемое исследование, 3871 участник) не отмечено значимого влияния трамадола или его комбинации с парацетамолом на болевой синдром при ОА коленных или тазобедренных суставов: абсолютное улучшение составляло всего 4 % (95 % ДИ: 3–5) [40]. В 2021 г. был опубликован систематический обзор и метаанализ 6 рандомизированных контролируемых исследований (n = 3611), где продемонстрирован дозозависимый анальгетический эффект препарата: так, максимальное его обезболивающее действие отмечено при приеме 300 мг/сут и снижение эффекта при назначении 200 и 100 мг/сут. При этом одновременно с увеличением дозировки наблюдалось нарастание рисков развития НЯ, особенно со стороны ЖКТ и центральной нервной системы. В частности, ОР развития желудочно-кишечных осложнений для 100 мг/сут составил 2,29 (95 % ДИ: 1,22–4,25), для 200 мг/сут – 4,35 (95 % ДИ: 2,31–8,01), для 300 мг/сут – 6,02 (95 % ДИ: 3,22–11,1) [41].

Таким образом, учитывая взаимоотношение пользы и риска от

применения трамадола, целесообразно назначать его только при неэффективности других анальгетических средств и на короткий период времени.

Антидепрессанты (дулоксетин) и антиконвульсанты могут быть альтернативой слабым опиоидам, в первую очередь у пациентов с признаками центральной сенситизации, депрессии и распространенной боли. Так, согласно данным ряда авторов, более чем у 30 % пациентов с ОА выявляется центральная сенситизация, которая оказывает существенное влияние на интенсивность хронического болевого синдрома, а также увеличивает риск развития депрессии [42]. В связи с этим при ОА необходимо учитывать «окраску» болевого синдрома, и, если пациент предъявляет жалобы на онемение, жжение, покалывание, ползание мурашек, аллодинию и т.д., необходимо провести дополнительное обследование для исключения невропатической боли или центральной сенситизации и при необходимости рекомендовать консультацию невролога. В случае подтверждения диагноза таким пациентам возможно назначение препаратов центрального действия из группы антиконвульсантов. В ряде работ было показано, что включение антиконвульсанта прегабалина в комплексную терапию ОА вызывало более быстрое снижение выраженности болевого синдрома, а также улучшение функционального и эмоционального состояния пациентов [43].

Значимую роль в лечении хронического болевого синдрома при ОА играют и антидепрессанты. Дулоксетин, который относится к группе селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, способствует также слабому подавлению захвата дофамина. Хороший терапевтический потенциал этого препарата подтвержден в ряде рандомизированных контролируемых исследований, в которых продемонстрировано улучшение функциональной способности у пациентов с ОА и превосходство дулоксетина над плацебо по анальгетическому

действию. Систематический обзор и метаанализ 2021 г. (n = 2059) еще раз показал значимый симптоматический эффект препарата по краткому опроснику боли (MD от -0,54 до -0,87). Кроме того, на фоне приема дулоксетина наблюдалось снижение скованности по WOMAC и улучшение функции по этому индексу. Вместе с тем авторы указывали на высокий уровень НЯ дулоксетина, среди которых преобладали тошнота, запоры, гипергидроз, кашель, миалгии, артралгии, тахикардия, сухость во рту и др. (OR = 1,31; 95 % ДИ: 1,20–1,43; p < 0,00001) [44].

Таким образом, дулоксетин и прегабалин могут быть альтерна-

тивной слабым опиоидам, в первую очередь у пациентов с хронической болью и признаками центральной сенситизации, однако их применение требует строгого врачебного контроля.

IV этап лечения

При неэффективности предшествующей терапии ОА, прогрессировании болевого синдрома, наличии деформаций, приводящих к значительному нарушению функций сустава и снижению качества жизни, всем пациентам показана консультация ортопеда для решения вопроса о возможности и целесообразности проведения

оперативного вмешательства на суставах.

Заключение

Таким образом, современная стратегия лечения ОА заключается в реализации мультидисциплинарного подхода и предполагает пошаговую схему назначения различных методов. Рациональное сочетание нефармакологических и медикаментозных средств позволяет во многих случаях не только стабилизировать течение заболевания, но и предотвращать быстрое его прогрессирование, а также способствует повышению качества и безопасности оказания медицинской помощи пациентам с ОА.

Список литературы:

1. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В. Динамика пятилетней заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и их распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг. Современная ревматология. 2019; 4: 11–17. [Balabanova R.M., Dubinina T.V. Five-year (2013–2017) trends in the incidence and prevalence of musculoskeletal system diseases among the adult population of Russia. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019; 4: 11–17 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2019-4-11-17>.
2. Галушко Е.А., Большакова Т.В., Виноградова И.Б. с соавт. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). Научно-практическая ревматология. 2009; 1: 11–17. [Galushko E.A., Bolshakova T.V., Vinogradova I.B. et al. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology*. 2009; 1: 11–17 (In Russ.)].
3. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global burden of disease study 2019 (GBD 2019) results. 2020. URL: <http://ghdx.healthdata.org/gbdresults-tool> (date of access – 02.11.2020).
4. Constantino de Campos G., Mundi R., Whittington C. et al. Osteoarthritis, mobility-related comorbidities and mortality: An overview of meta-analyses. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020; 12: 1759720X20981219. <http://dx.doi.org/10.1177/1759720X20981219>.
5. Ли́ла А.М., Алексе́ева Л.И., Таскина Е.А. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 11-2: 48–52. [Lila A.M., Alekseeva L.I., Taskina E.A. Modern approaches to osteoarthritis therapy taking into account updated international guidelines. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal. Medical Review*. 2019; 11-2: 48–52 (In Russ.)].
6. Алексе́ева Л.И., Таскина Е.А., Каше́варова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение // Современная ревматология. 2019; 2: 9–21. [Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019; 2: 9–21 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-9-21>.
7. Ли́ла А.М., Алексе́ева Л.И., Таскина Е.А., Каше́варова Н.Г. Остеоартрит как междисциплинарная проблема: алгоритм лечения для терапевтов и врачей общей практики. Современная ревматология. 2021; 5: 68–75. [Lila A.M., Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kashevarova N.G. Osteoarthritis as an interdisciplinary problem: treatment algorithm for physicians and general practitioners. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021; 5: 68–75 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2021-5-68-75>.
8. Bruyere O., Honvo G., Veronese N. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019; 49(3): 337–50. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008>.
9. Сухарева М.Л., Таскина Е.А., Каше́варова Н.Г., Алексе́ева Л.И. Медицинская реабилитация при остеоартрите. Поликлиника. 2019; 3: 48–52. [Sukhareva M.L., Taskina E.A., Kashevarova N.G., Alekseeva L.I. Medical rehabilitation for osteoarthritis. *Poliklinika = Polyclinics*. 2019; 3: 48–52 (In Russ.)].
10. Kloppenburg M., Kroon F.P., Blanco F. et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019; 78(1): 16–24. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213826>.
11. Ettinger W.H. Jr, Burns R., Messier S.P. et al. A randomized trial comparing aerobic exercise and resistance exercise with a health education program in older adults with knee osteoarthritis. The Fitness Arthritis and Seniors Trials (FAST). *JAMA*. 1997; 277(1): 25–31.
12. Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008; 16(2): 137–62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2007.12.013>.
13. Kraus V.B., Sprow K., Powell K.E. et al. Effects of physical activity in knee and hip osteoarthritis: A systematic umbrella review. *Med Sci Sports Exerc*. 2019; 51(6): 1324–39. <http://dx.doi.org/10.1249/MSS.0000000000001944>.

14. Salis Z., Sainsbury A., I Keen H. et al. Weight loss is associated with reduced risk of knee and hip replacement: A survival analysis using Osteoarthritis Initiative data. *Int J Obes (Lond)*. 2022. <http://dx.doi.org/10.1038/s41366-021-01046-3>. Online ahead of print.
15. Yang W., Sun C., He S.Q. et al. The efficacy and safety of disease-modifying osteoarthritis drugs for knee and hip osteoarthritis – A systematic review and network meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2021; 36(7): 2085–93. <http://dx.doi.org/10.1007/s11606-021-06755-z>.
16. Каратеев А.Е. Биоактивный концентрат мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. *Современная ревматология*. 2020; 4: 111–124. [Karateev A.E. Bioactive concentrate from small sea fish: evaluation of the efficacy and safety of the drug on the basis of the analysis of 37 clinical trials. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020; 4: 111–124 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2020-4-111-124>.
17. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А. с соавт. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1. Симптом модифицирующее действие препарата. *Научно-практическая ревматология*. 2013; 5: 532–538. [Alekseeva L.I., Sharapova E.P., Taskina E.A. et al. A multicenter, blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom-and structure-modifying effects of Alflutop in patients with knee osteoarthritis. Message 1. Symptom-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology*. 2013; 5: 532–538 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-1545>.
18. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А. с соавт. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2. Оценка структурно-модифицирующего действия препарата. *Научно-практическая ревматология*. 2014; 2: 174–177. [Alekseeva L.I., Sharapova E.P., Taskina E.A. et al. A multicenter, blind, randomized, placebo-controlled study of the symptom-and structure-modifying effects of Alflutop in patients with knee osteoarthritis. Message 2. evaluation of the structural-modifying effect of the drug. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology*. 2014; 2: 174–177 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-174-177>.
19. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Трофимов Е.А. Анализ терапевтических преимуществ медленно действующих симптоматических средств при остеоартрите: акцент на структурно-модифицирующее действие. *Современная ревматология*. 2021; 6: 117–123. [Belyaeva I.B., Mazurov V.I., Trofimov E.A. Analysis of the therapeutic benefits of symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis: emphasis on structural-modifying action. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021; 6: 117–123 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2021-6-117-123>.
20. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Лиля А.М. с соавт. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 1: оценка эффективности препарата при различных схемах применения. *Современная ревматология*. 2019; 3: 51–59. [Alekseeva L.I., Taskina E.A., Lila A.M. et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 1: evaluation of the efficacy of the drug in different treatment regimens. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019; 3: 51–59 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2019-3-51-59>.
21. Шарапова Е.П., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. с соавт. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп® в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 2: оценка безопасности препарата при различных схемах применения. *Современная ревматология*. 2020; 1: 67–73. [Sharapova E.P., Alekseeva L.I., Taskina E.A. et al. A multicenter, prospective, randomized trial of the efficacy and safety of Alflutop® in an alternating dosing regimen versus the standard one. Communication 2: evaluation of the efficacy of the drug in different use regimens. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020; 1: 67–73 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2020-1-67-73>.
22. Wolff D.G., Christophersen C., Brown S.M., Mulcahey M.K. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Phys Sportsmed*. 2021; 49(4): 381–91. <https://dx.doi.org/10.1080/00913847.2021.1886573>.
23. Kingsbury S.R., Hensor E.M., Walsh C.A. et al. How do people with knee osteoarthritis use osteoarthritis pain medications and does this change over time? Data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Res Ther*. 2013; 15(5): R106. <https://dx.doi.org/10.1186/ar4286>.
24. Da Costa B.R., Reichenbach S., Keller N. et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: A network meta-analysis. *Lancet*. 2017; 390(10090): e21–e33. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31744-0](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31744-0).
25. Roberts E., Delgado Nunes V., Buckner S. et al. Paracetamol: Not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(3): 552–59. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206914>.
26. Conaghan P.G., Arden N., Avouac B. et al. Safety of paracetamol in osteoarthritis: What does the literature say? *Drugs Aging*. 2019; 36(Suppl 1): 7–14. <https://dx.doi.org/10.1007/s40266-019-00658-9>.
27. Leopoldino A.O., Machado G.C., Ferreira P.H. et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2019; 2: CD013273. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013273>.
28. Freo U., Ruocco C., Valerio A. et al. Paracetamol: A review of guideline recommendations. *Clin Med*. 2021; 10(15): 3420. <https://dx.doi.org/10.3390/jcm10153420>.
29. Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И. Место нестероидных противовоспалительных препаратов в современных рекомендациях по остеоартриту. *Современная ревматология*. 2020; 2: 123–130. [Taskina E.A., Kashevarova N.G., Alekseeva L.I. The place of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the current osteoarthritis guidelines. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020; 2: 123–130 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2020-2-123-130>.
30. Osani M.C., Vaysbrot E.E., Zhou M. et al. Duration of symptom relief and early trajectory of adverse events for oral nonsteroidal

- antiinflammatory drugs in knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;7 2(5): 641–51. <https://dx.doi.org/10.1002/acr.23884>.
31. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. с соавт. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018; S1: 1–29. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T. et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical guidelines*. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018; S1: 1–29 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>.
 32. Juni P, Hari R., Rutjes A.W. et al. Intraarticular corticosteroid for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 10: CD005328. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005328.pub3>.
 33. Zhong H.M., Zhao G.F., Lin T. et al. Intra-articular steroid injection for patients with hip osteoarthritis: A systematic review and metaanalysis. *BioMed Res Int*. 2020; 2020: 6320154. <https://dx.doi.org/10.1155/2020/6320154>.
 34. Zeng C., Lane N.E., Hunter D.J. et al. Intra-articular corticosteroids and the risk of knee osteoarthritis progression: Results from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019; 27(6): 855–62. <https://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2019.01.007>.
 35. Guermazi A., Neogi T., Katz J.N. et al. Intra-articular corticosteroid injections for the treatment of hip and knee osteoarthritis-related pain: Considerations and controversies with a focus on imaging – Radiology Scientific Expert Panel. *Radiology*. 2020; 297(3): 503–12. <https://dx.doi.org/10.1148/radiol.2020200771>.
 36. Стребкова Е.А., Алексеева Л.И. Эффективность внутрисуставной терапии препаратами гиалуроновой кислоты у больных остеоартритом. *Современная ревматология*. 2019; 2: 96–104. [Strebkova E.A., Alekseeva L.I. Efficiency of intra-articular hyaluronic acid therapy in patients with osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019; 2: 96–104 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-96-104>.
 37. Hummer C.D., Angst F., Ngai W. et al. High molecular weight Intraarticular hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis: A network meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020; 21(1): 702. <https://dx.doi.org/10.1186/s12891-020-03729-w>.
 38. Concoff A., Sancheti P., Niazi F. et al. The efficacy of multiple versus single hyaluronic acid injections: a systematic review and metaanalysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2017; 18(1): 542. <https://dx.doi.org/10.1186/s12891-017-1897-2>.
 39. Altman R., Hackel J., Niazi F. et al. Efficacy and safety of repeated courses of hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2018; 48(2): 168–75. <https://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.01.009>.
 40. Toupin April K., Bisaillon J., Welch V. et al. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 5(5): CD005522. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005522.pub3>.
 41. Zhang X., Li X., Xiong Y. et al. Efficacy and safety of tramadol for knee or hip osteoarthritis: A systematic review and network metaanalysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021. <https://dx.doi.org/10.1002/acr.24750>. Online ahead of print.
 42. Филатова Е.С. Нейрогенные механизмы хронической суставной боли. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М. 2022; 47 с. [Filatova E.S. Neurogenic mechanisms of chronic joint pain. Abstract of the dissertation of a doctor of medical sciences. Moscow. 2022; 47 pp. (In Russ.)].
 43. Филатова Е.С., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. с соавт. Эффективность и безопасность комбинированной терапии ацеклофенаком и прегабалином хронического болевого синдрома у пациентов с остеоартритом коленных суставов. *Фарматека*. 2020; 13: 101–107. [Filatova E.S., Alekseeva L.I., Taskina E.A. et al. Efficacy and safety of combination therapy with aceclofenac and pregabalin, compared with aceclofenac monotherapy for chronic pain in patients with osteoarthritis of the knee joints. *Farmateka*. 2020; 13: 101–107 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2020.13.101-107>.
 44. Chen B., Duan J., Wen S. et al. An updated systematic review and meta-analysis of duloxetine for knee osteoarthritis pain. *Clin J Pain*. 2021; 37(11): 852–62. <https://dx.doi.org/10.1097/AJP.0000000000000975>.

Сведения об авторах:

Александр Михайлович Ли́ла, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», зав. кафедрой ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Людмила Ивановна Алексеева, д.м.н., начальник отдела метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», профессор кафедры ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

Елена Александровна Таскина, к.м.н., старший научный сотрудник отдела метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. E-mail: braell@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>

Наталья Гавриловна Кашеварова, к.м.н., научный сотрудник отдела метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8732-2720>

About the authors:

Alexander M. Lila, MD, professor, Director of V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology, head of the Department of rheumatology of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 115522, Moscow, 34 A Kashirskoe Highway. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Lyudmila I. Alekseeva, MD, head of the Department of metabolic diseases of bones and joints, V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology, professor of the Department of rheumatology of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 115522, Moscow, 34 A Kashirskoe Highway. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

Elena A. Taskina, PhD, senior researcher of the Department of metabolic diseases of bones and joints, V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology. Address: 115522, Moscow, 34 A Kashirskoe Highway. E-mail: braell@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>

Natalya G. Kashevarova, PhD., researcher of the Department of metabolic diseases of bones and joints, V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology. Address: 115522, Moscow, 34 A Kashirskoe Highway. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8732-2720>



АЛФЛУТОП

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского
и фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «03» апреля 2021 г. № 038020

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АЛФЛУТОП, 0,1 мл, раствор для инъекций

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

активное вещество - биоактивный концентрат мелких морских рыб.

2.2 Качественный и количественный состав

Одна ампула по 1 мл содержит

активное вещество - биоактивный концентрат мелких морских рыб 0,1 мл,

Одна ампула по 2 мл содержит

активное вещество - биоактивный концентрат мелких морских рыб 0,2 мл,

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инъекций.

Прозрачный раствор от светло-желтого до светло-коричневого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Лекарственный препарат АЛФЛУТОП показан к применению у взрослых при:

- первичном и вторичном остеоартрите различной локализации (в т.ч. коксартроз, гонартроз, артроз мелких суставов)
- остеохондрозе
- спондилезе

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослым

При остеоартрозе и остеохондрозе препарат вводят глубоко внутримышечно:

по 1 мл в день, курс лечения составляет 20 инъекций (по 1 инъекции в день в течение 20 дней)

или

по 2 мл через день, курс лечения составляет 10 инъекций (по 1 инъекции через день в течение 20 дней).

При преимущественном поражении крупных суставов препарат вводят внутрисуставно по 1-2 мл в каждый сустав с интервалом 3 дня под наблюдением врача. Всего на курс лечения составляет 5 инъекций в каждый сустав. Возможно сочетание внутрисуставного и внутримышечного методов введения.

Курс лечения целесообразно повторить через 6 месяцев по консультации врача.

Способ применения

Внутримышечно. Внутрисуставно.

4.3 Противопоказания

гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1

период беременности и кормления грудью
детский и подростковый возраст до 18 лет

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Применение у детей

Противопоказано применение препарата у детей.

Следует учитывать повышенный риск развития аллергических реакций в случае индивидуальной непереносимости морепродуктов (морская рыба).

Препарат должен применяться с осторожностью в случаях аутоиммунных заболеваний (ревматоидный полиартрит, анкилозирующий спондилит, эритематоз, склеродермия), под строгим медицинским наблюдением.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Не выявлены

4.6 Фертильность, беременность и лактация.

Противопоказано применение препарата во время беременности или лактации.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Не влияет

4.8 Нежелательные реакции

Количественные критерии частоты нежелательных реакций и классификация нежелательных реакций в соответствии с системно-органной классификацией и с частотой их возникновения (*Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто ($\geq 1/10$), часто (\geq от $1/100$ до $<1/10$), нечасто (\geq от $1/1000$ до $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)*)

Редко

- зудящий дерматит, покраснение кожи и ощущение жжения в месте введения препарата
- кратковременные миалгии
- повышение кровяного давления

Очень редко

- возможно развитие анафилактических реакций

Неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)

- при внутрисуставных инъекциях возможно переходящее усиление болевого синдрома

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК. РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
<http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

Симптомы: у предрасположенных пациентов возможно возникновение аллергических реакций.

Лечение: отмена препарата, симптоматическая терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Другие препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы.

Код АТХ M09AX

АЛФЛУТОП – препарат биологического происхождения, хондропротектор, активным компонентом которого является биоактивный концентрат мелкой морской рыбы. Концентрат содержит гликозаминогликаны (гиалуроновая кислота, хондроитин-6-сульфат, хондроитин-4-сульфат, дерматан сульфат, кератан сульфат; аминокислоты), полипептиды с молекулярной массой 50000 дальтон, макро- и микроэлементы (натрий, калий, кальций, магний, железо, цинк, медь). Препарат регулирует обмен веществ в хрящевой ткани: оказывает хондропротекторное действие, основанное на угнетении активности гиалуронидазы и других ферментов, и нормализует биосинтез гиалуроновой кислоты и коллагена II типа. АЛФЛУТОП стимулирует процессы восстановления в интерстициальной ткани и ткани суставного хряща, тормозит биосинтез медиаторов воспаления, включая противовоспалительные цитокины.

Выраженный противовоспалительный и анальгезирующий эффект проявляются на 8–10 день лечения.

5.2 Фармакокинетические свойства

Действие экстракта морских организмов является совокупным действием его активных компонентов, поэтому изучение фармакокинетических характеристик не представляется возможным.

5.3. Данные доклинической безопасности

Исследование токсичности после однократного применения, проведенное на мышах и крысах, самцах и самках, путем внутрибрюшного введения, соответственно внутримышечного у крыс и подкожного у мышей, показало, что препарат *Алфлутоп – раствор для инъекций* не является токсичным.

Токсичность при повторном применении: внутримышечное введение у крыс в течение 14 дней доз от DT x 5 до DT x 20 (DT - временная доза) (подострая токсичность), соответственно в течение 3 месяцев (хроническая токсичность) не изменило значительно прирост массы животных, ежедневное потребление корма, гематологические и биохимические константы, массу основных органов, морфологический и макро- и микроскопический внешний вид, по сравнению с контрольными группами.

Внутримышечное введение у кроликов в течение 4 месяцев доз в DT x 1; DT x 5; DT x 10 не привело к появлению токсичных изменений (химических, гематологических, биохимических, анатомопатологических).

Сенсibiliзирующий потенциал: результаты проведенных тестов на мышах продемонстрировали что препарат *Алфлутоп – раствор для инъекций* не является потенциальным аллергеном.

Исследования относительно эффекта препарата *Алфлутоп – раствор для инъекций* на репродуктивный процесс, проведенные на двух поколениях кроликов и крыс, показали, что препарат не имеет эмбриотоксического или тератогенного действия, не влияет на репродуктивный процесс у плацентарных животных.

Тестирование мутагенного потенциала посредством теста Эймса, теста хромосомных aberrаций в костном мозгу мышей и микроядерного теста привело к выводу, что препарат *Алфлутоп – раствор для инъекций* не имеет мутагенных свойств и может быть использован в терапии человека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Фенол,
Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Случаи несовместимости до настоящего времени не известны.

6.3 Срок годности

3 года

Не применять по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте, при температуре от 15 °С до 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 1 мл препарата разливают в стеклянные ампулы коричневого цвета.

По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из полиэтилена.

Каждую контурную ячейковую упаковку покрывают фольгой алюминиевой.

По 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

По 2 мл препарата разливают в стеклянные ампулы коричневого цвета.

По 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из полиэтилена.

Каждую контурную ячейковую упаковку покрывают фольгой алюминиевой.

По 1 контурной ячейковой упаковке или по 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Нет специальных требований.

Любой неиспользованный препарат или отходы должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

К.О. Биотехнос С.А., ул. Горунулуй № 3-5, г. Отопень, 075100, Румыния. Тел: + 403171024 02, e-mail: office@biotehnos.com

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Представительство фирмы ООО «БИОТЕХНОС» в Республике Казахстан, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон 15, 3 этаж, тел. 7/727/2458858, e-mail: pv_kazakhstan@biotehnos.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5-№024143 Алфлутоп раствор для инъекций 1 мл
РК-ЛС-5-№024144 Алфлутоп раствор для инъекций 2 мл

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 04 июня 2019

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 04 июня 2019

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>



DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-1-5-11

Сердечный белок, связывающий жирные кислоты, – перспективный биологический маркер при сердечной недостаточности



А.М. Алиева¹, И.Е. Байкова¹, Е.В. Резник¹, Т.В. Пинчук¹, Л.М. Шнахова², Р.К. Валиев³, М.Н. Сарыев³, А.М. Рахаев⁴, И.В. Ковтюх⁵, И.Г. Никитин¹

¹РНМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логина ДЗМ, Москва, Россия

⁴Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Нальчик, Россия

⁵ЦКБ РАН, Москва, Россия

За последние десятилетия был достигнут ощутимый прогресс в изучении кардиоваскулярных биологических маркеров. Ключевым стало внедрение в широкую клиническую практику исследования концентрации натрийуретических пептидов, используемых в качестве маркеров для диагностической и прогностической оценки пациентов с хронической сердечной недостаточностью. В настоящее время оценка значений мозгового натрийуретического пептида и его N-концевого предшественника является «золотым стандартом» лабораторной диагностики сердечной недостаточности и прогнозирования ее течения, однако отмечены ограничения, обусловленные влиянием ряда факторов на их показатели, неоднозначность пороговых значений и достаточно низкая информативность при сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса левого желудочка. Даже специальное подисследование крупномасштабного протокола PROTECT не смогло идентифицировать идеальный единственный биомаркер среди 48 различных маркеров для прогностической оценки пациентов с острой сердечной недостаточностью. Все это предопределяет необходимость дальнейшего поиска высокочувствительных и более специфичных маркеров. Настоящий обзор посвящен изучению возможности использования сердечного белка, связывающего жирные кислоты, в качестве диагностического и прогностического биомаркера при сердечной недостаточности.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, биологический маркер, фракция выброса левого желудочка, сердечный белок, связывающий жирные кислоты, тропонин, натрийуретические пептиды.

Для цитирования: Алиева А.М., Байкова И.Е., Резник Е.В. и др. Сердечный белок, связывающий жирные кислоты, – перспективный биологический маркер при сердечной недостаточности. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(1):5–11. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-1-5-11.

Heart-type fatty acid binding protein: the promising biological marker in heart failure

A.M. Aliyeva¹, I.E. Baykova¹, E.V. Reznik¹, T.V. Pinchuk¹, L.M. Shnakhova², R.K. Valiev³, M.N. Saryiev³, A.M. Rakhaev⁴, I.V. Kovtyukh⁵, I.G. Nikitin¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow, Russian Federation

⁴Kh.M. Berbekov Kabardian-Balkar State University, Nalchik, Russian Federation

⁵Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

In recent decades, significant progress has been made in the study of cardiovascular biological markers. The introduction into clinical practice of studying the concentration of natriuretic peptides used as markers for the diagnostic and prognostic assessment of patients with chronic heart failure became the crucial event. At present, the assessment of the values concerning the ventricular natriuretic peptide and its N-terminal precursor is the gold standard in laboratory diagnosis of heart failure and predicting its course. However, there are limitations due to the influence of several factors on their indicators, the ambiguity of threshold values and rather low information content in heart failure with preserved ejection fraction. Even a special sub-study of the large-scale PROTECT protocol could not identify an ideal single biomarker among 48 different markers for prognostic evaluation of patients with acute heart failure. All this determines the need for further search for highly sensitive and more specific markers. This review is devoted to the study of the possibility of using heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) as a diagnostic and prognostic biomarker in heart failure. To date, one of the possible applications of H-FABP may be in the diagnosis of the early stages of heart ischemia and inflammation.

Keywords: heart failure, biological marker, left ventricular ejection fraction, Heart-type fatty acid binding protein, troponin, natriuretic peptides.

For citation: Aliyeva A.M., Baykova I.E., Reznik E.V. et al. Heart-type fatty acid binding protein: the promising biological marker in heart failure. Russian Medical Inquiry. 2022;6(1):5–11 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-1-5-11.

Введение

Сердечная недостаточность (СН) является важной медицинской, социальной и экономической проблемой во всем мире [1]. Согласно эпидемиологическим данным, от СН страдают почти 5,7 млн жителей США и более 23 млн человек во всем мире [2, 3].

Несмотря на использование лекарственных средств, доказавших свою эффективность в лечении больных хронической СН (ХСН), таких как β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, продолжительность жизни пациентов растет весьма замедленными темпами [4]. Так, в период с 2000 по 2012 г. в Британии абсолютная 5-летняя выживаемость при СН увеличилась лишь на 7,2 % [5].

За последние десятилетия был достигнут ощутимый прогресс в изучении кардиоваскулярных биологических маркеров. Ключевым стало внедрение в широкую клиническую практику исследования концентрации натрийуретических пептидов (NUP), используемых в качестве диагностических и прогностических маркеров оценки пациентов с ХСН [6]. В настоящее время определение значений мозгового натрийуретического пептида (BNP) и его N-концевого предшественника (NT-proBNP) является «золотым стандартом» лабораторной диагностики СН и прогнозирования ее течения, однако отмечены ограничения, обусловленные влиянием ряда факторов на их показатели, неоднозначность пороговых значений и достаточно низкая информативность при СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (СН-сФВ) [7]. Даже специальное подисследование крупномасштабного протокола PROTECT не смогло идентифицировать единственный идеальный биомаркер среди 48 различных маркеров для прогностической оценки пациентов с острой СН (ОСН) [8]. Все это предопределяет необходимость дальнейшего поиска высокочувствительных и более специфичных маркеров.

Цель настоящего обзора: рассмотреть сердечный белок, связывающий жирные кислоты (Н-FABP), в качестве диагностического и прогностического лабораторного маркера при СН.

Методология поиска источников

Анализ источников литературы проводили в базах данных PubMed, РИНЦ, MedLine, Google Scholar, Science Direct. Рассматривали зарубежные и отечественные статьи. Поиск проводили по следующим ключевым словам: биологические маркеры, сердечная недостаточность, сердечный белок, связывающий жирные кислоты, heart failure, biomarkers, Н-FABP, а также их комбинациям.

Биологические, физиологические и патофизиологические аспекты Н-FABP

Впервые описанная в 1972 г. группа цитоплазматических белков, называемых белками, связывающими жирные кислоты (FABP), продолжает активно изучаться [9]. Среди 9 цитоплазматических FABP, идентифицированных к настоящему времени, FABP-3 преимущественно распределяется в сердечных миоцитах и поэтому чаще называется белком, связывающим жирные кислоты сердечного типа (Н-FABP) [10]. Однако тканеспецифичность Н-FABP не является абсолютной: значительное количество Н-FABP присутствует в скелетных мышцах, почках, молочных железах, семенниках, легких и желудке [10]. FABP участвуют в клеточном метаболизме жирных кислот (ЖК), поскольку они обратимо связывают и транспортируют длинноцепочечные полиненасыщенные ЖК от клеточных мембран в митохондрии. Кроме того, FABP вносят весомый вклад в процессы клеточного роста и пролиферации и могут стимулировать рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (PPAR). Следовательно, они играют функциональную роль в метаболизме липидов и энергетическом гомеостазе [11].

Н-FABP кодируется геном FABP-3, расположенным в области 1p33-p32 хромосомы 1 [12]. На моделях животных ретиноид X рецептор альфа, рекомбинантный белок 15KLF15, транскрипционный фактор CREB и фактор транскрипции Sp1 были идентифицированы как сайты связывания для различных рецепторов, активируемых PPAR [12]. Н-FABP в большом количестве присутствует в цитоплазме поперечнополосатых мышечных клеток и быстро высвобождается в ответ на повреждение сердца [13, 14]. Н-FABP экспрессируется больше в желудочках сердца [15]. Экспрессия Н-FABP регулируется микроРНК-1 (miR-1), которая также принимает участие в прогрессировании СН [16]. При повреждении миокарда Н-FABP быстро высвобождается из миоцитов в системный кровоток из-за своего небольшого размера и свободной цитоплазматической локализации. Также предполагается, что временное увеличение проницаемости сарколеммальной мембраны позволяет Н-FABP просачиваться в большой круг кровообращения [17, 18]. Это так называемое «ранение» миоцитов наблюдалось даже после кратковременного желудочкового стресса, и оно может играть важную роль в различных ауто- и паракринных механизмах патогенеза СН [17, 18]. Выведение Н-FABP происходит через почки, что объясняет более короткое диагностическое «окно» у пациентов с нормальной почечной функцией [19].

Помимо важной роли в транспорте сердечных липидов, в нескольких исследованиях *in vitro* и *in vivo* изучались и другие функции Н-FABP. Потенциальная роль Н-FABP в дифференцировке кардиомиоцитов была предположена М. Tang et al. [20], которые описали связь между экспрессией Н-FABP и снижением пролиферации кардиомиоцитов у грызунов. Аналогичные данные были получены и S. Wang et al. [21] при исследовании мезенхимальных стволовых клеток, полученных из костного мозга человека. Кроме того, С. Zhu et

al. [22], используя линию эмбриональных клеток миокарда P19, сверхэкспрессирующих H-FABP, показали, что белок может ингибировать пролиферацию клеток и способствовать апоптозу. У рыбок данио нокадаун H-FABP приводил к нарушению развития сердца и усилению апоптоза [23]. У новорожденных крыс подавление H-FABP уменьшало апоптоз клеток и структурное ремоделирование желудочковых миоцитов в условиях гипоксии. Активация H-FABP усиливает фосфорилирование сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) и снижает уровни фосфорилированной протеинкиназы B (Akt), увеличивая апоптоз и ремоделирование [24]. Антиапоптотическая роль H-FABP, вызванная гипоксией/реоксигенацией, была также обнаружена у кардиомиоцитов H9c2 [25]. Показано, что H-FABP увеличивает выживаемость мезенхимальных стволовых клеток, происходящих из костного мозга человека, при гипоксии [21]. Сверхэкспрессия H-FABP способствует росту и миграции гладкомышечных клеток в аорте человека [26]. Таким образом, точный механизм, с помощью которого этот белок влияет на пролиферацию кардиомиоцитов и апоптоз, остается непонятным, и необходимы дальнейшие исследования для объяснения аспектов его действия.

Плазменный H-FABP имеет малый размер (15 кДа) и в обилии присутствует в свободно растворимой форме в цитоплазме кардиомиоцитов, в отличие от тропонина, который в значительной степени связан с сократительными белками [27]. Следовательно, серьезное повреждение миокарда или даже некроз происходят еще до того, как тропонин попадет в плазму в количестве, определяемом стандартными анализами [27]. Обилие и легко растворимое цитоплазматическое расположение H-FABP подтверждаются тем фактом, что концентрация H-FABP в плазме в ответ на повреждение миокарда повышается более чем в 100 раз по

сравнению с уровнем тропонина в плазме, следовательно, нормальное пороговое значение составляет 5–7 нг/мл против $\approx 0,05$ нг/мл для последнего [27]. Креатинфосфокиназа МВ и тропонин не обнаруживаются в течение примерно 4–6 ч после появления симптомов, достигают пика примерно через 12 ч и возвращаются к исходному уровню через 24–72 ч и 7–10 дней соответственно [28]. Уровень H-FABP в плазме начинает повышаться в течение 1 ч, достигает максимума через 4–6 ч и возвращается к исходному уровню примерно через 24 ч [29]. Четкий кинетический профиль плазмы обеспечивает возможность использования H-FABP в качестве более раннего биомаркера острого инфаркта миокарда (ИМ) и маркера повторного ИМ. Более того, с учетом присутствия преимущественно в растворимой форме даже незначительная ишемия и повреждение миокарда должны вызывать заметное повышение уровня H-FABP в плазме [27].

Что касается лабораторных методов, то используются различные типы анализов для обнаружения и количественного определения H-FABP в сыворотке, плазме или цельной крови: иммуноферментный, иммунотурбидиметрический, мультиплексный и иммунохроматографический. Время тестирования зависит от варианта анализа и варьирует от 5 до 120 мин [30].

H-FABP как Биомаркер СН

Как упоминалось ранее, H-FABP играет важную роль в передаче клеточных сигналов, транспорте липидов и гомеостазе миоцитов [31]. Вследствие амфипатической природы ЖК их накопление и хранение на мембранах могут пагубно влиять на структурные и функциональные свойства клеток [31]. Следовательно, механический стресс, а также клеточное повреждение, в том числе в результате ишемических или воспалительных процессов, могут в дальнейшем усугубляться нарушением миоцитарного гомеостаза, снижением внутриклеточного со-

держания H-FABP и прогрессированием СН [11]. H-FABP является не только индикатором клеточного повреждения, но и маркером миоцитарного дисгомеостаза и, следовательно, нарушения функции сердечной мышцы.

Многие исследования постулируют независимую связь между H-FABP и риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ССС), в том числе смерти [32–36]. Недавно проведенное клиническое исследование, включившее 1071 больного с ХСН, показало, что высокий уровень H-FABP явился независимым фактором риска кардинальной смерти и риска повторных госпитализаций, обусловленных декомпенсацией СН, у данной категории больных [34].

T. Niizeki et al. [35] в исследовании с участием 186 пациентов продемонстрировали превосходство комбинированного анализа BNP и H-FABP для стратификации риска у пациентов с ХСН. В исследовании от 2008 г., в котором участвовали 113 пациентов с ХСН, те же авторы снова связали устойчиво высокие уровни H-FABP с нежелательными явлениями при последующем наблюдении за пациентами. Было предложено серийное измерение концентраций H-FABP для мониторинга терапии, поскольку отмечено изменение показателей маркера на фоне проводимого лечения [36]. Значительное снижение уровней H-FABP описано в работе P. Jirak et al. [37], в которой показано снижение содержания нескольких биомаркеров у 50 пациентов с ХСН, получавших терапию ивабрадином. Аналогичная тенденция отмечена и у детей с СН на фоне лечения карведилолом [38].

U. Hoffmann et al. [33] констатировали хорошую специфичность и положительную прогностическую ценность для диагностики ОСН при использовании H-FABP в дополнение к BNP; уровни H-FABP также коррелировали с неблагоприятными ССС у данной категории больных. E. Kazimierczyk et al. [39] отметили высокую концентрацию H-FABP у пациентов с ОСН и

ее ассоциацию с эхокардиографическими (ЭхоКГ) критериями ремоделирования ЛЖ [39].

Целью исследования М. Lichtenauer et al. [40] было изучение роли новых сердечно-сосудистых биомаркеров: растворимого фактора подавления онкогенности (ST2), фактора дифференцировки роста 15 (GDF-15), растворимого рецептора активатора плазминогена урокиназы (suPAR) и H-FABP у пациентов с ишемической кардиомиопатией (ИКМП) или идиопатической дилатационной кардиомиопатией (ДКМП). В исследование было включено 200 человек: 65 – с диагнозом ДКМП и 59 – с ИКМП. Контрольную группу составили 76 пациентов без ишемической болезни сердца (ИБС) и симптомов СН. Уровни ST2, suPAR и H-FABP были значительно выше у пациентов с ИКМП и ДКМП по сравнению с уровнями в контрольной группе ($p < 0,0001$). Однако не отмечено значимых различий между концентрациями биомаркеров у пациентов с ИКМП и ДКМП. Обнаружена обратная корреляционная связь ФВ ЛЖ с уровнями биомаркеров (ST2 $p < 0,0001$, GDF-15 $p = 0,0394$, suPAR $p = 0,0029$, H-FABP $p < 0,0001$). Также отмечены статистически значимые прямые связи уровня С-реактивного белка (СРБ) с данными маркерами. Авторы резюмировали, что ST2, GDF-15, uPAR и H-FABP обладают большим потенциалом для лабораторного выявления пациентов с данными патологическими состояниями. Согласно полученным в ходе данного исследования результатам H-FABP был наиболее многообещающим маркером, за ним следовали ST2, uPAR и GDF-15.

Относительно больных с СН-сФВ D. Kutsuzawa et al. [41] описали независимую корреляцию между более высокими уровнями H-FABP и возникновением неблагоприятных ССС [41]. W. Dinh et al. [42] обнаружили значимо более высокие значения тропонина Т и H-FABP у пациентов с бессимптомной диастолической дисфункцией ЛЖ и у пациентов с СН-сФВ по сравнению с группой здоровых людей.

В 2012 г. Y. Otaki et al. анализировали концентрации H-FABP и высокочувствительного тропонина Т у 402 пациентов с ХСН и постоянной формой фибрилляции предсердий и у 201 пациента с ХСН и синусовым ритмом. Пациенты с фибрилляцией предсердий имели более высокие значения H-FABP и тропонина Т. Многофакторный статистический анализ пропорциональных рисков Кокса показал, что уровни обоих маркеров независимо предсказывали последующие неблагоприятные ССС. Анализ Каплана–Мейера продемонстрировал, что частота неблагоприятных ССС была выше у пациентов с повышенными уровнями H-FABP и тропонина Т [43].

В 2013 г. Y. Sun et al. [44] провели исследование по оценке H-FABP у 36 пациентов детского возраста с ХСН (16 пациентов с эндокардиальным фиброэластозом и 20 – с ДКМП). Контрольную группу составили 30 здоровых детей. Средние уровни H-FABP в группе СН были значительно выше, чем в контрольной группе ($21,7 \pm 4,3$ нг/мл против $6,2 \pm 1,7$ нг/мл; $p < 0,01$). Концентрации H-FABP у больных СН отрицательно коррелировали с ФВ ЛЖ, сердечным индексом (СИ) и фракцией укорочения ЛЖ ($r = -0,65$, $-0,64$ и $-0,71$ соответственно; $p < 0,01$). Авторы сделали вывод, что уровни H-FABP в сыворотке повышаются у детей с ХСН и тесно связаны с тяжестью состояния; H-FABP может быть использован в качестве биомаркера для диагностики СН и оценки ее тяжести [44].

В 2015 г. китайскими врачами проведено исследование по оценке H-FABP и BNP у больных с ХСН. Концентрации H-FABP и BNP в крови у пациентов с ХСН были значительно выше, чем в контрольной группе ($21,7 \pm 4,3$ нг/мл против $6,3 \pm 1,7$ нг/мл, $582,4 \pm 180,6$ пг/мл против $31,2 \pm 9,8$ пг/мл, во всех случаях $p < 0,01$), положительно коррелировали с функциональным классом СН согласно Нью-Йоркской классификации СН (NYHA) (во всех случаях $p < 0,01$).

Концентрация H-FABP у больных с ХСН была положительно связана с уровнем BNP ($r = 0,78$, $p < 0,01$), но отрицательно – с ФВ ЛЖ, фракцией укорочения ЛЖ и СИ ($r = -0,65$, $-0,64$ и $-0,71$ соответственно; все $p < 0,01$). Показатели BNP также отрицательно коррелировали с ФВ ЛЖ, фракцией укорочения ЛЖ и СИ ($r = -0,75$, $-0,61$ и $-0,79$ соответственно; все $p < 0,01$) [45].

По результатам наблюдения 322 пациентов с ХСН было зафиксировано 27 сердечно-сосудистых смертей и 90 повторных госпитализаций по поводу декомпенсации СН. Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от уровня H-FABP и длительности комплекса QRS по данным ЭКГ (≥ 120 мс). Многофакторный анализ показал, что высокие уровни H-FABP и удлинение комплекса QRS были независимыми предикторами неблагоприятных ССС. Анализ Каплана – Мейера продемонстрировал, что сочетание высоких уровней H-FABP и удлинения QRS может использоваться для надежной стратификации пациентов с высоким риском неблагоприятных ССС [46].

В 2020 г. были опубликованы результаты проспективного исследования, включившего 80 пациентов с сепсисом, поступивших в отделение реанимации в период с октября 2016 г. по январь 2018 г. Авторы констатировали, что показатели ЭхоКГ в сочетании с H-FABP имеют весомое значение в диагностике нарушений функции сердца, возникающих при сепсисе [47].

Заслуживает внимания исследование, проведенное в 2021 г. профессором Y. Lu и коллегами. Было обследовано 249 пациентов с СН ишемического генеза. Множественный регрессионный анализ показал, что холестерин липопротеинов высокой плотности, высокочувствительный СРБ, количество лейкоцитов, висфатин, адипонектин, FABP-4, частота сердечных сокращений, длительность интервала QTc, диаметр левого предсердия, индекс массы миокарда ЛЖ, конечный систолический объем ЛЖ (КСО ЛЖ), индекс КСО ЛЖ, фракционное укро-

рочение и ФВ ЛЖ были независимо связаны с уровнем FABP-3 (все $p < 0,05$). Пациенты с удлинённым интервалом QTc имели более высокое усреднённое значение FABP-3 в плазме, чем пациенты с пограничным и нормальным интервалом QTc. С увеличением тертилей FABP-3 у больных наблюдалась более частая встречаемость удлинения интервала QTc, систолическая дисфункция ЛЖ и летальность от всех причин, постепенное снижение ФВ ЛЖ, повышенное количество лейкоцитов крови и более высокие концентрации высокочувствительного СРБ, висфатина, адипонектина и FABP-4 [48].

Заключение

К настоящему времени проведено довольно много исследований, посвящённых изучению Н-FABP при кардиоваскулярной патологии. Однако остается неизвестным, влияет ли и каким именно образом Н-FABP, высвобождающийся из повреждённых миоцитов, на прогрессирование СН и других сердечно-сосудистых заболеваний [49].

На сегодняшний день одним из возможных вариантов применения Н-FABP, по-видимому, является диагностирование ранних стадий ишемии и воспаления сердца. Н-FABP можно использовать в качестве инструмента скрининга, например, при плановых медицин-

ских осмотрах, поскольку данные лабораторные тесты недороги и легко исполнимы. T. Takahashi et al. [50] продемонстрировали сильные положительные корреляции между повышением уровня пульсового давления, BNP и Н-FABP у 3504 человек при ежегодном медицинском осмотре. С другой стороны, быстрое обнаружение ишемии может ускорить выявление пациентов с острой ишемией как основной причиной ОН на ранней стадии. Поскольку было показано, что уровни Н-FABP в сыворотке хорошо коррелируют с размером зоны некроза у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST [51], измерение Н-FABP может позволить своевременно назначить процедуры реваскуляризации и, следовательно, даже предотвратить развитие СН в отдалённом периоде. Вследствие того, что Н-FABP и сердечные тропонины демонстрируют разную кинетику высвобождения [51], соотношение Н-FABP/тропонин может быть полезным для дифференциации острой ишемии от хронического повреждения миокарда у пациентов с декомпенсированной СН.

Поскольку сильная и независимая корреляция Н-FABP с индивидуальным прогнозом была показана в нескольких исследованиях, его можно использовать при среднесрочном и долгосрочном планировании лечения. Это может быть

особенно полезно при применении инвазивных и дорогостоящих подходов, таких как имплантируемые устройства для повторной синхронизации сердца, замена клапана или механические устройства кровообращения. Например, M. Cabiati et al. [52] продемонстрировали связь между высокими концентрациями Н-FABP и плохим прогнозом у пациентов, которым было имплантировано желудочковое вспомогательное устройство (LVAD).

Таким образом, на сегодняшний день в биомедицинской практике доступно большое количество биологических маркеров, дающих понимание патогенеза СН, активности систем нейрорегуляции, выраженности повреждения миокарда, аспектов течения процессов воспаления и формирования фиброзной ткани в сердце, а также характера поражения других органов и систем человеческого организма [7]. Представленный обзор литературы указывает на потенциально важную диагностическую и прогностическую значимость оценки Н-FABP. Ожидается, что дальнейшие исследования дадут ответ на вопрос о возможности его использования в качестве дополнительного лабораторного инструмента для диагностики, стратификации риска и прогнозирования неблагоприятных ССС у пациентов с кардиоваскулярной патологией.

Список литературы:

1. Kayki-Mutlu G., Papazisi O., Palmén M. et al. Cardiac and vascular α 1-adrenoceptors in congestive heart failure: a systematic review. *Cells*. 2020;9(11):2412. DOI: 10.3390/cells9112412.
2. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:447–454. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000366.
3. Российское кардиологическое общество. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации. 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4083. [Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4083.
4. Ziaeian B., Fonarow G.C. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(6):368–378. DOI: 10.1038/nrcardio.2016.25.
5. Taylor C.J., Ordóñez-Mena J.M., Roalfe A.K. et al. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000–2017: population-based cohort study. *BMJ*. 2019;364:l223. DOI: 10.1136/bmj.l223.
6. Гаспарян А.Ж., Шлевков Н.Б., Скворцов А.А. Возможности современных биомаркеров для оценки риска развития желудочковых тахикардий и внезапной сердечной смерти у больных хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2020;60(4):101–108. DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n487. [Gasparyan A.Zh., Shlevkov N.B., Skvortsov A.A. Possibilities of modern biomarkers for assessing the risk of developing ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2020;60(4):101–108 (in Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2020.4.n487.
7. Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т. и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Архивъ внутренней медицины*. 2018;8(5):333–345. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345. [Alieva A.M., Reznik E.V., Hasanova E.T. et al. Clinical significance of the determination of blood biomarkers in patients with chronic heart failure. *Archive of Internal Medicine*. 2018;8(5):333–345 (in Russ.)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-5-333-345.

8. Demissei B.G., Valente M.A., Cleland J.G. et al. Optimizing clinical use of biomarkers in high-risk acute heart failure patients. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(3):269–280. DOI: 10.1002/ehf.443.
9. Bass N.M. The cellular fatty acid binding proteins: aspects of structure, regulation, and function. *Int Rev Cytol.* 1988;111:143–184. DOI: 10.1016/s0074-7696(08)61733-7.
10. Schaap F.G., van der Vusse G.J., Glatz J.F. Fatty acid-binding proteins in the heart. *Mol Cell Biochem.* 1998;180(1–2):43–51.
11. Das U.N. Heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) and coronary heart disease. *Indian Heart J.* 2016;68(1):16–18. DOI: 10.1016/j.ihj.2015.07.030.
12. Li A., Wu. L., Wang X. et al. Tissue expression analysis, cloning and characterization of the 5'-regulatory region of the bovine FABP3 gene. *Mol Biol Rep.* 2016;43(9):991–998. DOI: 10.1007/s11033-016-4026-7.
13. Chmurzyńska A. The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism. *J Appl Genet.* 2006;47(1):39–48. DOI: 10.1007/BF03194597.
14. Liebetrau C., Nef H.M., Dörr O. et al. Release kinetics of early ischaemic biomarkers in a clinical model of acute myocardial infarction. *Heart.* 2014;100:652–657. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-305253.
15. Yoshimoto K., Tanaka T., Somiya K. et al. Human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein as an indicator of acute myocardial infarction. *Heart Vessel.* 1995;10:304–309. DOI: 10.1007/BF02911388.
16. Varrone F., Gargano B., Carullo P. et al. The circulating level of FABP3 is an indirect biomarker of microRNA-1. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(1):88–95. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.08.1003.
17. Fischer T.A., McNeil P.L., Khakee R. et al. Cardiac myocyte membrane wounding in the abruptly pressure-overloaded rat heart under high wall stress. *Hypertension.* 1997;30(5):1041–1046. DOI: 10.1161/01.hyp.30.5.1041.
18. Ye X.D., He Y., Wang S. et al. Heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) as a biomarker for acute myocardial injury and long-term post-ischemic prognosis. *Acta Pharmacol Sin.* 2018;39(7):1155–1163. DOI: 10.1038/aps.2018.37.
19. Binas B., Erol E. FABPs as determinants of myocellular and hepatic fuel metabolism. *Mol Cell Biochem.* 2007;299(1–2):75–84. DOI: 10.1007/s11010-005-9043-0.
20. Tang M.K., Kindler P.M., Cai D.Q. et al. Heart-type fatty acid binding proteins are upregulated during terminal differentiation of mouse cardiomyocytes, as revealed by proteomic analysis. *Cell Tissue Res.* 2004;316(3):339–347. DOI: 10.1007/s00441-004-0881-y.
21. Wang S., Zhou Y., Andreyev O. et al. Overexpression of FABP3 inhibits human bone marrow derived mesenchymal stem cell proliferation but enhances their survival in hypoxia. *Exp Cell Res.* 2014;323(1):56–65. DOI: 10.1016/j.yexcr.2014.02.015.
22. Zhu C., Hu D.L., Liu Y.Q. et al. Fabp3 inhibits proliferation and promotes apoptosis of embryonic myocardial cells. *Cell Biochem Biophys.* 2011;60(3):259–266. DOI: 10.1007/s12013-010-9148-2.
23. Liu Y.Q., Song G.X., Liu H.L. et al. Silencing of FABP3 leads to apoptosis-induced mitochondrial dysfunction and stimulates Wnt signaling in zebrafish. *Mol Med Rep.* 2013;8(3):806–812. DOI: 10.3892/mmr.2013.1586.
24. Zhuang L., Li C., Chen Q. et al. Fatty acid-binding protein 3 contributes to ischemic heart injury by regulating cardiac myocyte apoptosis and MAPK pathways. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2019;316(5):H971–H984. DOI: 10.1152/ajpheart.00360.2018.
25. Zhang Y., Huang R., Zhou W. et al. MiR-192–5p mediates hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis in H9c2 cardiomyocytes via targeting of FABP3. *J Biochem Mol Toxicol.* 2017;31(4). DOI: 10.1002/jbt.21873.
26. Chen K., Chen Q.J., Wang L.J. et al. Increment of HFABP Level in Coronary Artery In-Stent Restenosis Segments in Diabetic and Nondiabetic Minipigs: HFABP Overexpression Promotes Multiple Pathway-Related Inflammation, Growth and Migration in Human Vascular Smooth Muscle Cells. *J Vasc Res.* 2016;53(1–2):27–38. DOI: 10.1159/000446652.

Полный список литературы находится в редакции

Сведения об авторах:

Алиева Амина Магомедовна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-5416-8579.

Байкова Ирина Евгеньевна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-0886-6290.

Резник Елена Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач-терапевт, кардиолог, врач функциональной диагностики, ультразвуковой диагностики ГБУЗ «ГКБ № 31 ДЗМ»; 119415, Россия, г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42; ORCID iD 0000-0001-7479-418X.

Пинчук Татьяна Витальевна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-7877-4407.

Шнахова Лидия Мухамедовна – врач ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 8, стр. 2.

Валиев Рамиз Камрадинович – к.м.н., заведующий онкохирургическим отделением № 2 ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ; 111123, Россия, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86; ORCID iD 0000-0003-1613-371.

Сарыев Мухамметсахет Нурбердиевич – онколог ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ; 111123, Россия, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86; ORCID iD 0000-0003-1794-9258.

Рахаев Алик Магомедович – д.м.н., профессор кафедры детских болезней, акушерства и гинекологии медицинского факультета Кабардино-Балкарского государственного университета им. Х.М. Бербекова; 360004, Россия, г. Нальчик, д. 173.

Ковтюх Ирина Владимировна – заведующая кардиологическим отделением, врач-кардиолог ЦКБ РАН; 117593, Россия, г. Москва, Литовский б-р, д. 1А; ORCID iD 0000-0002-9176-1889.

Никитин Игорь Геннадиевич – д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-1699-0881.

Контактная информация: e-mail: amisha_alieva@mail.ru. Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

«Сандоз» делает качественную медицину доступной

Бренд «Сандоз» – имя, которому доверяют профессионалы в области здравоохранения по всему миру. Оно стало символом высококачественных и доступных лекарственных препаратов. Бренд ведет свою историю с момента основания компании «Керн и Сандоз» в Швейцарии в 1886 году. С брендом «Сандоз» связаны такие события в истории медицины, как выпуск препарата кальция в 1929 году, первого перорального пенициллина в 1951 году и открытие в 1972 году иммуносупрессивного влияния циклоспорина, который сегодня используется в трансплантологии.

С момента основания в Базеле в XIX веке компания «Сандоз» выросла в одного из лидеров мирового рынка дженериков и био-препаратов. Сегодня «Сандоз» располагает портфелем с более чем 1 000 молекул, охватывающих важнейшие терапевтические области.

На сегодня «Сандоз» принадлежит одно из крупнейших производств антибактериальных препаратов и биосимиляров в мире. Компания является лидером в этой области уже 75 лет.

Особое место в диверсифицированном портфеле «Сандоз» занимают биоаналоги – биологические лекарственные препараты, схожие по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом. Биопрепараты открывают возможности для революционного лечения многих заболеваний. «Сандоз» развивает производство биоаналогов с 1996 года. С тех пор компания добилась серьезных побед, включая первые зарегистрированные биоаналоги в Европе (2006 год) и Соединенных Штатах Америки (2015 год) [1, 2, 3, 4, 5].

«Сандоз» занимает прочные мировые позиции, в том числе на рынке препаратов для сердечно-сосудистой системы. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность и др.) во всем мире очень велика и является одной из

«В Казахстане компания работает 10 лет и по итогам 2022 года входит в пятерку лидеров среди дженериковых компаний, – комментирует Галымжан Кожаканов, Генеральный Директор ТОО «Сандоз Казахстан». – На казахстанском рынке представлено более 45 безрецептурных, рецептурных и специализированных брендов, которые применяются в различных терапевтических областях, включая онкологию, кардиологию, гастроэнтерологию, неврологию, ревматологию, пульмонологию и другие. Также в Казахстане зарегистрировано 4 биоаналога «Сандоз». Компания является членом Ассоциации международных фармацевтических производителей (AIPM) и выполняет требования Этического Кодекса Ассоциации».

основных причин смертности и инвалидизации. В последнее время наблюдается рост заболеваемости у лиц более молодого возраста (30-40 лет) с развитием серьезных осложнений: инфаркты, инсульты и др. [6].

Для терапии широкого спектра сердечно-сосудистых болезней в Казахстане «Сандоз» предлагает следующие препараты:

Рунаплакс® – ривароксабан от мирового лидера в производстве дженериков. Показания к применению: профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых с неклапанной фибрилляцией и одним или более факторами риска (застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥ 75 лет, сахарный диабет, инсульт в анамнезе или транзиторная ишемическая атака; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА), профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА у взрослых; профилактика венозной тромбоемболии (ВТЭ) у взрослых пациентов после планового протезирования тазобедренного или коленного сустава) [7].

Ривароксабан – самая изученная молекула из всех новых антикоагулянтов, более 61 045 пациентов были включены в исследования III фазы. По данным свыше 20-ти рандомизированных клинических исследований применение ривароксабана позволило достичь или превзойти конечные точки эффективности [8].

Результаты рандомизированного сбалансированного, перекрестного, открытого исследования по однократному применению препарата Рунаплакс® (ривароксабан производства компании «Сандоз») показали полную биоэквивалентность всех доз по сравнению с референтным препаратом [9].

Аксудропин® – фиксированная комбинация валсартан/амлодипин. Показания к применению: лечение эссенциальной гипертензии при неэффективности монотерапии. Препарат является комбинацией двух антигипертензивных молекул с дополняющим друг друга механизмом контроля арте-



риальной гипертензии (АГ): амлодипин относится к классу антагонистов кальция, а валсартан – к антагонистам ангиотензина II [10].

Более строгий фармакологический контроль артериального давления (АД) обеспечивает значительное снижение сердечно-сосудистого риска и смертности. Современная парадигма антигипертензивного лечения склоняется в пользу применения фиксированных (в одной таблетке) комбинаций препаратов различного класса с установленной эффективностью, хорошей переносимостью, отсутствием симптома «рикошета». Этот тезис подчеркивается и в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2018 г. [11].

В случае неконтролируемой АГ на монотерапии валсартаном или амлодипином, а также у пациентов с побочными эффектами от ингибиторов АПФ показан Аксудропин®, который позволяет контролировать АД 24 часа. Комбинация валсартан + амлодипин предоставляет ряд преимуществ – менее выраженные ортостатические изменения АД и отсутствие метаболических побочных эффектов [12]. В результате клинических исследований установлено, что комбинация валсартан + амлодипин имеет

аддитивный антигипертензивный эффект, снижая АД в большей степени, чем каждый из компонентов отдельно. Также показано, что эта комбинация имеет благоприятный профиль переносимости, а дополнительные механизмы действия компонентов минимизируют их характерные побочные эффекты. Так, частота возникновения периферических отеков при применении комбинации валсартан + амлодипин была значимо ниже по сравнению с монотерапией амлодипином [13]. Прием один раз в сутки очень удобен для пациентов и повышает приверженность терапии, а наличие трех разных дозировок обеспечивает индивидуальный подход. Таким образом, фиксированная комбинация валсартан + амлодипин (Аксудропин®) может не только улучшить контроль АД у пациентов с АГ, но также обеспечить долговременную приверженность лечению, способствуя максимальной защите органов-мишеней.

Роксардио® – розувастатин от компании «Сандоз». Одно из основных показаний – профилактика сердечно-сосудистых осложнений у взрослых пациентов с повышенным риском развития атеросклеротического сердечно-сосудистого

заболевания в качестве вспомогательной терапии [14].

Субстрат атеротромбоза более чем в 70% случаев представлен бессимптомными атеросклеротическими бляшками, которые могут формироваться даже в молодом возрасте и стать причиной внезапной катастрофы. Именно бессимптомная атеросклеротическая бляшка считается самой частой причиной острого атеротромбоза. Так, по данным экспертов ESC, острый мозговой инсульт или инфаркт миокарда в 49% случаев может развиваться на фоне полного благополучия [15].

В настоящее время наиболее эффективными антиатеросклеротическими средствами признаны статины. К положительным эффектам препаратов следует отнести снижение риска смерти, острых атеротромботических событий и, возможно, развития целого ряда патологий. Розувастатин – самый мощный среди статинов, в большей степени, чем другие статины, снижает уровни ОХ и ХС-ЛПНП, триглицеридов (ТГ), что позволяет достичь целевого уровня липидов у большего числа больных [16].

Розувастатин имеет наименьшее лекарственное взаимодействие, поскольку в минимальной

степени метаболизируется системой цитохрома P450. Это позволяет более широко использовать его в комбинации с другими препаратами. Розувастатин – предпочтительный вариант для пациентов с нарушениями функции печени, так как розувастатин подвергается ограниченному метаболизму в печени [17].

Серьезным препятствием к достижению необходимого эффекта статинотерапии может стать низкая приверженность пациентов лечению. Как можно повысить приверженность пациентов лечению? Прежде всего следует упростить режим приема препарата и снизить его стоимость. Исходя из этого, препаратом выбора для длительной терапии может стать Роксардио® (розувастатин «Сандоз»). Роксардио® имеет доказанную биоэквивалентность с референтным препаратом [18].

Кроме того, Роксардио® (розувастатин от компании «Сандоз») представлен в «Оранжевой книге» («Orange Book») Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA). В нее включают зарегистрированные на территории США лекарственные препараты с доказанной терапевтической эквивалентностью [19].

Розувастатин «Сандоз» успешно применяется в 51 стране мира, в том числе США и Европе. Таким образом, к главным преимуществам Роксардио® следует отнести возможность достижения целевых уровней ХС-ЛПНП, сопоставимую с референтным препаратом, удобство применения – один раз в сутки и доступную стоимость.

Торидиум® (торасемид) показан пациентам с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), болезнями почек и печени с сопутствующим отечным синдромом.

Это препарат выбора для быстрого устранения отеков и одышки, обладает эффективным диуретическим эффектом, большей безопасностью и комфортным приемом один раз в сутки по сравнению с фуросемидом. Сила диуретическо-

го эффекта торасемида зависит от дозы: чем больше доза, тем сильнее диуретический эффект [20].

В клинических исследованиях было показано, что частота и длительность повторных госпитализаций по поводу ХСН была достоверно ниже у пациентов, находящихся на терапии торасемидом по сравнению с фуросемидом. Высокая комплаентность пациентов к терапии достигается благодаря мягкому действию торасемида, меньшему числу императивных позывов к мочеиспусканию, меньшему числу электролитных нарушений по сравнению с фуросемидом. Кроме того, благодаря эффективному устранению отеков и одышки значительно улучшается качество жизни пациентов с отечным синдромом, что, в целом, немаловажно для снижения бремени болезни [21, 22].

Торидиум® отличается от других препаратов торасемида наличием крестообразной смарт-риски, которая позволяет делить таблетку на 4 части, что удобно для титрования дозы при длительной терапии. Торидиум® имеет дозировки 5, 10, 20 мг – это дает возможность вра-

чам индивидуально подходить к подбору терапии для пациентов с отечным синдромом [23].

«Сандоз» считает своим долгом играть ключевую роль в достижении глобальных целей здравоохранения, открывая новые возможности доступа к высококачественной медицине для людей во всем мире. Расширение доступа к медицине интегрировано в ежедневную деятельность организации.

«Сандоз» придерживается единых для всей группы «Новартис» стандартов производства, направленных на выпуск высококачественной и доступной продукции, своевременно обеспечивая страны препаратами с благоприятным профилем безопасности и эффективности. Использование единых производственных мощностей позволяет выпускать и доступные дженериковые препараты, и инновационные лекарства. Это, с одной стороны, позволяет повысить приверженность к назначенной терапии и, с другой, – существенно снизить расходы пациентов и организаций здравоохранения в долгосрочной перспективе.

«Ежегодно более 500 миллионов пациентов во всем мире получают лечение с помощью препаратов компании «Сандоз». Как самостоятельная компания, «Сандоз» еще больше сосредоточится на своей неизменной цели: обеспечить доступ пациентов к лекарствам, о которых несколько лет назад некоторые могли только мечтать. Компания будет опираться на силу своего коммерческого опыта, приобретенного на более чем 160 мировых рынках. Это подкрепляется целеустремленностью и большой вовлеченностью наших сотрудников каждый день, а также их стремлением изменить ситуацию к лучшему для пациентов по всему миру», – подчеркивает Дана Сатбаева, Директор по маркетингу.



Список литературы:

1. <https://www.sandoz.ru/about-us/who-we-are/innovation-quality-and-supply>
2. <https://www.my-sandoz.com/th-th/therapeutic-areas/cardiology>
3. <https://www.sandoz.com/about-sandoz/what-we-do>
4. <https://www.sandoz.com/patients-and-caregivers>
5. <https://www.youtube.com/watch?v=dhNZbcgA9ko>
6. WHO Cardiovascular diseases (CVDs) 11 June 2021 https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1
7. РУНАПЛАКС®, 15 мг, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, РК-ЛС-5№024858, РК-ЛС-5№024859 от 28.12.2020г. Действительно до: 28.12.2025г. РУНАПЛАКС®, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, РК-ЛС-5№024857 от 28.12.2020 г. Действительно до: 28.12.2025 г.
8. Явелов И.С. Применение ривароксабана для профилактики инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий у больных пожилого и старческого возраста. Кардиология. 2019;59(12S):4–11. 2. Manesh R. Patel, M.D., Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation N Engl J Med 2011; 365:883-891.
9. Данные регистрационного досье Сандоз, Рунапласк® - продукт от Сандоз зарегистрирован впервые на территории РК 20.12.2020 года.
10. Аксудропин®, Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг/80 мг, 5 мг/160 мг, 10 мг/160 мг, РК-ЛС-5№023747 РК-ЛС-5№023748 РК-ЛС-5№023746 От 17.07.2018 до 17.07.2023.
11. ESC/ESH guidelines, European Heart Journal (2018) 39, 3021–3104 doi:10.1093/eurheartj/ehy339
12. Fogari R, Zoppi A, Mugellini A, Corradi L, Lazzari P, Preti P, Derosa G. Efficacy and safety of two treatment combinations of hypertension in very elderly patients. Arch Gerontol Geriatr. 2009 May-Jun;48(3):401-5. doi: 10.1016/j.archger.2008.03.012. Epub 2008 May 23. PMID: 18457886.)
13. Fogari R. et al. Effect of valsartan addition to amlodipine on ankle oedema and subcutaneous tissue pressure in hypertensive patients. J Hum Hypertens 2007; 21: 220–224.
14. Роксардио®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг, 20 мг, РК-ЛС-5№022263, РК-ЛС-5№022264 от 14.07.2016г. Действительно до бессрочно.
15. Статины: мифы и реальность. Управление рисками. Эффективная фармакотерапия 5/2019 г.
16. Jones PH et al., 2003, STELLAR. Am J Cardiol. 2003 Jul 15;92(2):152-60. doi: 10.1016/s0002-9149(03)00530-7.
17. Carswell CI Drugs. 2002;62(14):2075-85; discussion 2086-7. doi: 10.2165/00003495-200262140-00008
18. Данные регистрационного досье Сандоз Роксардио® впервые зарегистрирован от Сандоз на территории РК 14.07.2016 года, затем 12.07.2021 получено бессрочное регистрационное удостоверение. Report – 20.06.2008.
19. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>
20. Батушкин В.В. Торасемид и фуросемид у пациентов с острой декомпенсированной сердечной недостаточностью, связанной с перегрузкой объемом. «NEWS OF MEDICINE AND PHARMACY» 17 (471) 2013.
21. Müller, K., Gamba, G., Jaquet, F. and Hess, B. (2003), Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV– efficacy and quality of life. European Journal of Heart Failure, 5: 793-801.
22. Murray M.D., Dee M.M. et al. Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure, Am. J. Med. 111 (2001) 513–520.
23. Торидиум®, таблетки 5 мг, 10 мг, 20 мг. РК-ЛС-5№024657, РК-ЛС-5№024656 от 30.07.2020г. Действительно до: 30.07.2025г

Статья подготовлена при поддержке компании Сандоз.

KZ2303155949

Кардиомиопатия Такоцубо: клинический случай



Д.Д. Азизова, А.М. Алдабергенова, К.Т. Жумабай, Г.Б. Канафина, Ж.Р. Тургамбаева
НАО «Медицинский университет Астана», Нур-Султан, Казахстан

Кардиомиопатия Такоцубо относится к гетерогенной группе заболеваний и является первичным приобретенным стресс-индуцированным синдромом, возникающим вследствие дисфункции апикального и среднего сегментов миокарда на фоне сохранной глобальной сократимости миокарда левого желудочка или гиперкинеза базальных сегментов. Данная кардиомиопатия встречается у 1–2 % всех пациентов с симптомами острого коронарного синдрома, преимущественно у лиц женского пола в постменопаузальном периоде, без значимого атеросклеротического поражения коронарных артерий. Клинические проявления схожи с симптомами инфаркта миокарда, в связи с чем диагностика представляет некоторые трудности. Медикаментозное лечение обычно включает стандартную терапию, используемую при инфаркте миокарда и сердечной недостаточности, так как кардиомиопатия Такоцубо практически в половине случаев осложняется развитием сердечной недостаточности. Длительность терапии составляет от 1 до 4 нед., в течение которых сократительная функция сердца в большинстве случаев полностью восстанавливается. Прогноз чаще благоприятный. В статье приведено клиническое наблюдение за пациенткой с синдромом Такоцубо. Это первый зарегистрированный случай на территории Казахстана. Описана клиническая картина, этапы диагностики и сложности в постановке диагноза.

Ключевые слова: кардиомиопатия Такоцубо, дисфункция верхушечных сегментов, транзиторный гипокинез верхушечных сегментов, синдром апикального баллонирования, стресс-индуцированная кардиомиопатия.

Для цитирования: Азизова Д.Д., Алдабергенова А.М., Жумабай К.Т. и др. Кардиомиопатия Такоцубо: клинический случай. РМЖ. 2021;9:36–38.

Takotsubo cardiomyopathy: a clinical case

D.D. Azizova, A.M. Aldabergenova, K.T. Zhumabai, G.B. Kanafina, Zh.R. Turgambayeva
Astana Medical University, Nur-Sultan, Kazakhstan

Takotsubo cardiomyopathy belongs to the group of heterogeneous diseases. It is a primary acquired stress-induced syndrome resulting from dysfunction of myocardial mid- and apical segments in the setting of resting global left ventricular contractility or hyperkinesis of the basal segments. This cardiomyopathy occurs in 1–2 % of all patients with acute coronary syndrome signs, mainly in postmenopausal women without significant atherosclerotic coronary artery lesions. Clinical manifestations are similar to the myocardial infarction symptoms, and therefore, diagnosis establishment is somewhat complicated. Medical treatment commonly includes standard therapy used for myocardial infarction and heart failure since Takotsubo cardiomyopathy is complicated by the occurrence of heart failure in almost half of cases. Therapy duration is 1 to 4 weeks, during which the contractile function of the heart restores in most cases. The prognosis is commonly favorable. The article presents a clinical case of a female patient with Takotsubo cardiomyopathy. This is the first recorded case on the territory of Kazakhstan. The clinical picture, stages of diagnosis and complications in diagnosis establishment are described.

Keywords: Takotsubo cardiomyopathy, apical segmental dysfunction, transient apical hypokinesis, apical ballooning syndrome, stress-induced cardiomyopathy

For citation: Azizova D.D., Aldabergenova A.M., Zhumabai K.T. et al. Takotsubo cardiomyopathy: a clinical case. RMJ. 2021;9:36–38.

Введение

Кардиомиопатия Такоцубо («синдром разбитого сердца», стресс-индуцированная кардиомиопатия, синдром апикального баллонирования) – это острый обратимый синдром сердечной недостаточности, который пред-

ставляет собой доброкачественное состояние, возникающее из-за дисфункции верхушки и средних сегментов миокарда на фоне относительно сохранной сократимости или гиперкинеза базальных сегментов. Дословно с японского языка «Такоцубо» – «ловушка

(горшок) для ловли осьминогов». Такое название связано с типичной формой левого желудочка (ЛЖ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Причины данного состояния до сих пор не ясны, но частыми провоцирующими факторами являются физический и эмоцио-



Рисунок 1. ЭКГ, зарегистрированная бригадой СМП

нальный стресс [1].

Синдром Такоцубо диагностируется у 1,0–2,5 % всех пациентов, госпитализированных в стационар с симптомами острого коронарного синдрома (ОКС) [2]. В большинстве случаев встречается у женщин в постменопаузальном периоде [3]. Развитие кардиомиопатии Такоцубо имеет сезонную и суточную вариабельность, чаще он возникает в летнее время года и ранние утренние часы [4]. В возрасте 30–32 лет чаще выявляется частичный (апикальный) вариант кардиомиопатии. Клиническими проявлениями данного состояния являются загрудинная боль и/или одышка, что выявляется при ишемической болезни сердца (ИБС), в связи с чем требуется проведение тщательной дифференциальной диагностики. Использование комбинации диагностических методов, таких как электрокардиография (ЭКГ), анализ крови на биомаркеры повреждения миокарда, ЭхоКГ, коронарная ангиография и магнитно-резонансная томография сердца с гадолинием, позволяет повысить точность диагностики этого заболевания [2].

Диагностика синдрома Такоцубо всегда затруднительна, так как клиническая картина острой фазы неотличима от симптомов ОКС с подъемом или без подъема сегмента ST [5]. Еще одной сложностью для постановки правильного диагноза является редкость данного заболевания в мире, отсутствие клинической настороженности, особенно в Казахстане,

о чем свидетельствует отсутствие статистических данных. Однако при выявлении у пациента транзиторного баллоноподобного расширения средней части верхушки сердца, сопровождающегося одновременной гиперкинезией базальных сегментов ЛЖ, и при отсутствии гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий необходимо учитывать и данную кардиомиопатию.

В связи с отсутствием клинических рандомизированных исследований не имеется четких рекомендаций по ведению пациентов с синдромом Такоцубо. Таким образом, при лечении данного состояния опираются на клинический опыт и мнение консилиума экспертов.

Медикаментозная терапия на начальном этапе лечения кардиомиопатии Такоцубо обычно включает стандартную терапию, используемую при ОКС, в частности назначаются ацетилсалициловая кислота, гепарин натрия, при необходимости морфин и кислородотерапия. С учетом транзиторного характера синдрома Такоцубо, при отсутствии других показаний обычно данные препараты не назначаются на продолжительное время. Длительность лечения в среднем составляет 1–4 нед. У большинства пациентов в течение этого периода наблюдается полное восстановление функции миокарда ЛЖ. По данным литературы [6], прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторов

рецепторов ангиотензина в большей степени препятствовал развитию рецидива, чем назначение β -адреноблокаторов.

Пациенты с кардиогенным шоком или после остановки сердца требуют проведения интенсивной терапии. У части пациентов выявляется удлинение интервала QT, что может служить причиной развития злокачественной желудочковой аритмии типа torsades de pointes, а также регистрируется атриовентрикулярная блокада разных степеней [5].

Прогноз пациентов с кардиомиопатией Такоцубо в целом благоприятный [7]. Функция миокарда ЛЖ может начать восстанавливаться через несколько дней и полностью восстанавливается в течение 2–4 нед. [8].

Клиническое наблюдение

Больная Ч. 1969 г. р. доставлена в городскую многопрофильную больницу № 2 г. Нур-Султан с типичной клиникой ОКС: боли за грудиной давящего характера в покое, длительностью более 1 ч.

Из анамнеза заболевания: в течение нескольких лет страдает артериальной гипертонией, но базисную терапию не принимает. На фоне психоэмоционального напряжения (семейные проблемы) внезапно возникли вышеописанные жалобы, в связи с чем была вызвана скорая медицинская помощь (СМП). Бригадой СМП снята ЭКГ (рис. 1): ритм синусовый с частотой сердечных сокращений

(ЧСС) 78 в 1 мин, нормальное положение электрической оси сердца, отрицательные зубцы Т в отведениях I, aVL, V – V, сглаживание зубцов Т в отведениях II, V, удлинение интервала QT. Диагностирован ОКС без подъема сегмента ST, оказана помощь по соответствующему протоколу, пациентка была доставлена в больницу для проведения коронарографии и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

В приемном покое: при повторной регистрации ЭКГ (рис. 2) выявлено углубление отрицательных зубцов Т, сохранение удлинения интервала QT (корригированный QT составил 460 мс). Отмечено повышение уровня высокочувствительного тропонина до 0,57 нг/мл, с нарастанием в динамике до 1,01 нг/мл. Кроме того, определен высокий уровень ProBNP, который составил 1020 нг/мл. С учетом клинических данных, результатов лабораторно-инструментальных методов обследования пациентке был выставлен диагноз инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, она была направлена на экстренную коронарографию.

При осмотре: состояние тяжелое, стабильное. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки физиологической окраски, умеренной влажности. Индекс массы тела – 29 кг/м² (рост 156 см, масса тела 72 кг). В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений – 17 в 1 мин. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Артериальное давление – 110/80 мм рт. ст., ЧСС – 64 в 1 мин. Пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах, печень не увеличена. Отеков нет.

Лабораторные данные: в общем анализе крови выявлен незначительный лейкоцитоз (10,4x10⁹/л), показатели липидного и гликемического спектра – в пределах нормальных значений.

По данным ЭхоКГ обнаружен выраженный акинез апикально-

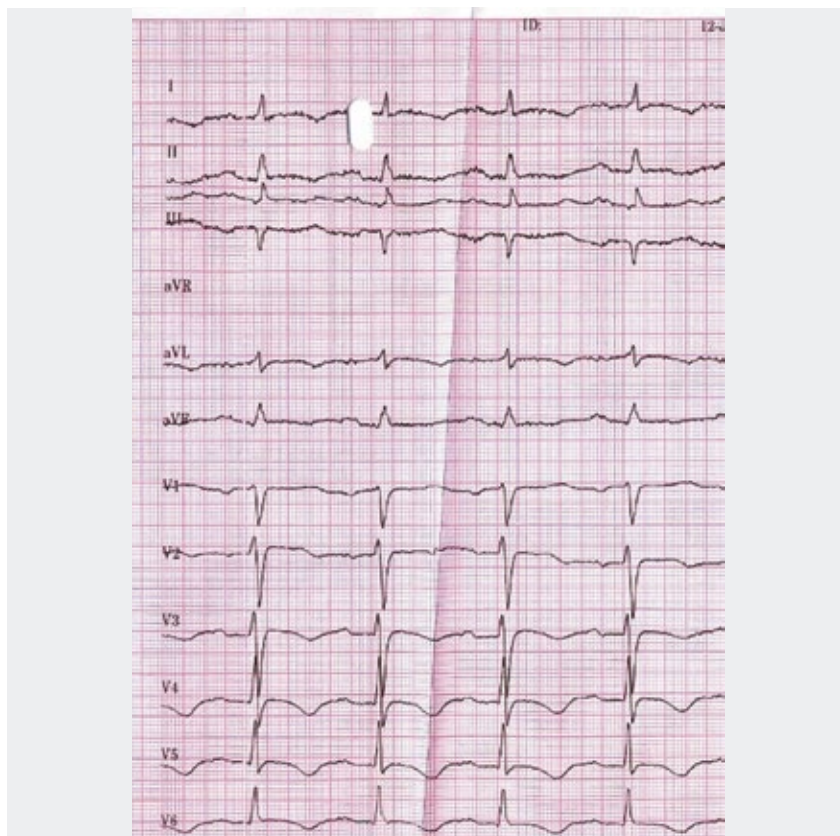


Рисунок 2. ЭКГ, зарегистрированная в приемном покое

го сегмента с распространением на переднебоковой сегмент, не исключена аневризма верхушки сердца. Снижение систолической функции ЛЖ – фракция выброса (ФВ) до 35 %.

При коронарографии атеросклеротического поражения коронарных артерий не выявлено.

В динамике отмечено снижение уровня ProBNP до 550 нг/мл. При повторной ЭхоКГ через 2 сут отмечено улучшение систолической функции ЛЖ (ФВ выброса возросла до 42 %). Зона акинеза значительно уменьшилась, признаков аневризмы верхушки сердца нет.

Таким образом, с учетом наличия типичной клиники ОКС, развившегося на фоне психоэмоционального стресса, признаков повреждения и дисфункции миокарда ЛЖ, отсутствия атеросклеротического поражения коронарных артерий, а также специфических транзиторных изменений по данным ЭхоКГ предварительно выставленный диагноз инфаркта миокарда без подъема ST был из-

менен и выставлен диагноз «Кардиомиопатия Такоубо».

Для постановки данного диагноза были использованы следующие международные диагностические критерии [9]:

1. Транзиторный гипокинез, дискинез или акинез с вовлечением верхушки или без него.
2. Предшествующий этому состоянию психический или травмирующий фактор (не обязательно).
3. Отсутствие предшествующей травмы головы, внутрисерпного кровоизлияния, гипертрофической кардиомиопатии, феохромоцитомы.
4. Изменения на ЭКГ (элевация, депрессия сегмента ST и/или инверсия зубца Т, а также удлинение интервала QTс).
5. Незначительное повышение уровня тропонина и креатинфосфокиназы, а также натрийуретического пептида.

6. Отсутствие обструкции коронарной артерии, ангиографического свидетельства отрыва атеросклеротической бляшки.
7. Отсутствие ранее перенесенного миокардита.
8. Преобладание у женщин в постменопаузальном периоде.

Пациентке была назначена кардиопротективная терапия: ингибиторы АПФ, β -адреноблокаторы, антагонист рецепторов альдостерона.

Заключение

При проведении дифференциальной диагностики ОКС необходи-

мо учитывать вероятность наличия у пациента синдрома Такоцубо. Как в приведенном клиническом наблюдении, так и при инфаркте миокарда пусковым механизмом является стресс, но генез его развития различен. В основе развития кардиомиопатии Такоцубо лежит нейрогенный механизм [5]: в ответ на стресс происходит высвобождение катехоламинов (адреналина и норадреналина), инициированное когнитивными центрами головного мозга путем активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Тем самым происходит нарушение иннервации апикальных, средних сег-

ментов ЛЖ, приводящее к транзиторной систолической дисфункции и обширной зоне акинезии. В основе генеза инфаркт миокарда 2-го типа лежит спазм коронарных сосудов, и, как следствие, развивается недостаточный приток крови к ишемизированному миокарду ЛЖ. Несмотря на различные механизмы развития данных состояний, схожесть клиники и сложность дифференциальной диагностики затрудняют постановку диагноза кардиомиопатии Такоцубо. Малая распространенность, отсутствие крупных рандомизированных исследований обуславливают отсутствие протоколов лечения.

Список литературы:

1. Ван С.Х., Лианг Дж. Кардиомиопатия Такоцубо: этиология, диагностика и оптимизация лечения. Кардиология. 2015;1(4):8–14. [Wang S.H., Liang J. Takotsubo cardiomyopathy: etiology, diagnosis and treatment optimization. Cardiology. 2015;1(4):8–14 (in Russ.)].
2. Pavlovic K., Miljas A., Sutalo K. Poster Session II, Topic: Chronic Heart Failure. EuroHeartCare. 2015:226.
3. Hilman Z.A., Lukman Z.A., Pradipta A. Takotsubo Cardiomyopathy: A Brief Review. J Med Life. 2020;13(1):3–7.
4. Kurisu S., Kihara Y. Clinical management of takotsubo cardiomyopathy. Circ J. 2014;78:1559–1566. DOI: 10.1253/circj.CJ-14-0382.

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

Впервые опубликовано в журнале «РМЖ», 2021 № 9

Перспективы пероральных прямых антикоагулянтов: эффективность и безопасность ривароксабана



Э.В. Супрун – д.м.н., профессор
Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины,
г. Харьков, Украина

Хорошо известно, что сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности и ранней инвалидизации населения. Так, показатель первичной заболеваемости взрослого населения инсультом за период с 2008 по 2017 г. увеличился на 29,8% и составил 428,0 случаев на 100 тыс. населения. По данным Национальной Ассоциации по борьбе с инсультом, 31% пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, нуждаются в специальном уходе, а 20% – не могут самостоятельно ходить. Лишь 8% больных способны вернуться к прежней полноценной жизни. В 20% случаев причиной ишемического инсульта (ИИ) является фибрилляция предсердий (ФП), которой в Российской Федерации страдает 1,17 млн больных. Кардиоэмболический инсульт (КЭИ) у больных с ФП часто заканчивается смертью и, по сравнению с ИИ другой природы, приводит к наиболее выраженной инвалидизации и чаще рецидивирует. Риск смерти у пациентов с ИИ, связанным с ФП, в 2 раза выше в сравнении с больными, у которых ИИ развился вследствие других причин. Уменьшить риск тромбозов и осложнений (ТЭО) и улучшить прогноз позволяет своевременно назначенная и грамотно подобранная антикоагулянтная терапия (АКТ) [1].

Наличие перечисленных нозологий предполагает длительное применение антикоагулянтов. Несколько лет назад врачи имели лишь одну группу препаратов для перорального применения – антагонисты витамина К (АВК), главным представителем которых является варфарин. Варфарин блокирует синтез витамин-К-зависимых факторов свертывания

(II (протромбина), VII, IX и X), а также естественных антикоагулянтов (протеинов С и S). Препарат достигает пиковой концентрации на 2-3-е сутки ежедневного приема, для него характерна выраженная кумуляция. Основным путем элиминации варфарина – печеночный с участием цитохромов CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4, с чем связаны высокий риск лекарственных взаимодействий и фармакогенетическая вариабельность эффекта. Увеличение потребления витамина К₁, содержащегося в больших количествах в зелени и некоторых овощах, требует коррекции дозы препарата.

Применение варфарина снижает риск инсульта при ССС, в частности при ФП. Использование варфарина требует регулярного контроля МНО (международное нормализованное отношение) и коррекции дозы для поддержания его целевого значения (от 2 до 3). Несмотря на плановый мониторинг, ежегодно отмечаются серьезные кровотечения у 1–3% пациентов, принимающих варфарин, они могут происходить и на фоне целевого МНО. Максимальные эффективность и безопасность вар-

фарина показаны при попадании более чем 60% результатов тестов в целевой диапазон МНО. Как реальные, так и мнимые трудности регулярного контроля и удержания значений МНО в целевом диапазоне во многом ограничивают широкое применение варфарина. Еще одной преградой для контроля терапии варфарином являются сложности с калировкой тестов для оценки МНО, в ряде случаев приводящие к неточному определению этого показателя в лабораториях [2].

Тем не менее варфарин является антикоагулянтом выбора для больных ФП при клапанных пороках сердца, протезированных клапанах, скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м², а также для больных со стабильными значениями МНО и хорошей приверженностью лечению.

Одной из попыток преодолеть данные недостатки стало создание лекарственных препаратов – новых прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК), которые в отличие от неселективных АВК ингибируют только активированную форму одного из факторов свертывания крови (фактор Ха или тромбин).

Использованные сокращения:

АВК – антагонисты витамина К
АКТ – антикоагулянтная терапия
АСК – ацетилсалициловая кислота
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ИИ – ишемический инсульт
КЭИ – кардиоэмболический инсульт
МНО – международное нормализованное отношение
НМГ – низкомолекулярный гепарин
НЯ – нежелательные явления
ОР – относительный риск
ПОАК – прямые оральные/пероральные антикоагулянты
РКИ – рандомизированное клиническое исследование
ТГВ – тромбоз глубоких вен
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ТПВ – тромбоз поверхностных вен
ТЭЛА – тромбоз легочной артерии
ТЭО – тромбоз эмболические осложнения
ФП – фибрилляция предсердий

К ЛП – прямым ингибиторам тромбина – относятся дабигатран и др.; к селективным ингибиторам фактора свертывания крови Ха – ривароксабан, аписксабан, эдоксабан. Связывая активные факторы свертывания крови, ПОАК препятствуют образованию фибрина из фибриногена и дальнейшему формированию тромба. Все ПОАК (включая дабигатран, ривароксабан и аписксабан) являются субстратами P-гликопротеина (P-gp), трансмембранного белка-транспортера, который осуществляет эффлюкс антикоагулянтов из просвета желудочно-кишечного тракта, а также участвует в их печеночной и почечной элиминации. Препараты, индуцирующие P-gp или CYP3A4, могут снижать концентрацию ПОАК в плазме, и, наоборот, препараты, ингибирующие P-gp или CYP3A4, могут повышать концентрацию ПОАК в плазме [3].

Ривароксабан – пероральный прямой обратимый селективный ингибитор Ха-фактора, который получил одобрение FDA (USA) в 2011 г. Ривароксабан, дериват оксазолидионов с молекулярным весом 436 дальтон, является высокоселективным ингибитором фактора Ха. Ривароксабан обратимо тормозит как свободный, так и связанный в тромбе фактор свертывания Ха. Фактор Ха – ключевой фермент каскада свертывания, который влияет на свертывающую систему путем активации протромбина при его соединении с тромбином. В отличие от гепарина, который действует путем не прямой блокады антитромбина, ривароксабан блокирует антитромбин, селективно воздействуя на активные центры свертывания фактора Ха, что приводит к блокаде как внутреннего, так и внешних каскадов свертывания, тем самым ингибируя соединение факторов свертывания с тромбином. При этом ривароксабан не имеет прямого действия на индуцированную тромбином агрегацию тромбоцитов. Ривароксабан, блокируя фактор Ха, дозависимо удлиняет протромбиновое время (ПТИ) и активированное частичное

тромбопластиновое время (АЧТВ). Существует доказательство того, что ривароксабан может связываться не только с фактором Ха, но и с факторами Ха и Va (протромбиназным комплексом). Это является одним из клинических преимуществ препарата по сравнению с гепарином, который имеет слишком большую молекулярную массу, чтобы блокировать фактор Ха в составе протромбиназного комплекса. В отличие от дабигатрана, рН кишечной среды не влияет на всасывание данного препарата. Препарат разрешен в дозировке 10 мг в день для профилактики некоторых видов тромбозов. Кроме того, к его особенностям можно отнести незначительное воздействие (в сторону увеличения) на протромбиновый индекс [4].

Ривароксабан обладает достаточно предсказуемой и дозозависимой фармакокинетикой. При приеме per os после быстрого всасывания в организме максимальная концентрация в плазме достигается через 2-4 ч. Абсолютная биодоступность для дозировки 10 мг составляет примерно 80-100% и не изменяется при приеме пищи. Соединение с белками плазмы (в основном с альбумином) происходит в достаточно высокой степени и составляет примерно 90-95%. Ривароксабан элиминируется из организма примерно на 2/3 метаболическим путем и на 1/3 путем непосредственного выделения с мочой и через кишечник. Метаболизм препарата происходит с помощью цитохромов CYP3A4, CYP2J2, а также с помощью CYP-независимых механизмов. Основными путями биологической трансформации вещества являются оксидативное разложение и гидролиз соединений амида. Выделение ривароксабана и его метаболитов происходит как через почки, так и через кишечник. Средний период полувыведения препарата составляет от 5 до 9 ч. в молодом возрасте и от 11 до 13 ч. – у пожилых [5].

Необходимости в коррекции дозы в зависимости от возраста, массы тела и пола пациента, так же,

как и при легком нарушении функции почек, не имеется. Кроме того, потребность в мониторинге параметров свертывания и концентрации тромбоцитов в крови при назначении препарата отсутствует. Передозировка Ривароксабана ведет к повышению риска кровотечения. Наряду с острыми постоперационными кровотечениями и постгеморрагическими анемиями к значимым побочным эффектам Ривароксабана можно отнести повышение активности печеночных ферментов. Ингибитор фактора Ха запрещен при беременности и периоде кормления грудью, а также при заболеваниях печени, сочетающихся с коагулопатией и клинически значимым риском кровотечения. Также не рекомендуется применение данного антикоагулянта у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и клиренсом креатинина <15 мл/мин [6].

Ривароксабан, в отличие от других ПОАК, принимают 1 раз в сутки. Это обусловлено фармакокинетикой препарата. Однократный режим приема, высокая эффективность и безопасность ривароксабана обеспечивают высокий комплаенс у пациентов – этот аспект немаловажен, так как только регулярный прием ПОАК является залогом успешной профилактики тромботических осложнений.

Оценка риска кровотечений и модификация факторов риска

Прием как антагонистов витамина К, так и ПОАК, сопряжен с определенным риском кровотечений. Надо сказать, что кровотечение возникает не потому, что пациент принимает антикоагулянт в подобранной терапевтической дозе, а вследствие того, что у пациента имеется субстрат кровотечения. Задача врача – оценить риск кровотечения, выявить субстрат и по возможности его устранить, оценить и модифицировать факторы риска кровотечений, выбрать для каждого конкретного пациента с учетом его коморбидных заболеваний, рисков инсульта и кровотечений мак-

симально эффективный и безопасный антикоагулянт с оптимальным соотношением показателя «польза – риск».

Пациентам, принимающим АВК, рекомендуется регулярно проводить мониторинг протромбинового времени, оцениваемого по величине **МНО**. Оптимальным диапазоном значений МНО для пациентов, получающих антикоагулянты, является 2-3, однако достичь данного уровня и длительно его поддерживать удается лишь у 50-66% пациентов. Известно, что при лечении варфарином необходимо регулярно оценивать уровень МНО, так как его плохой контроль увеличивает риск инсульта, как ишемического, так и геморрагического, кровотечений и смерти. Важно помнить, что допустимое время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне при приеме варфарина должно составлять $\geq 70\%$. Между тем, в соответствии с результатами ряда российских исследований, в реальной клинической практике только 12,6% пациентов, получающих варфарин, достигают стабильного, эффективного и безопасного уровня гипокоагуляции. При этом только у 20% больных, получающих варфарин, контроль уровня МНО проводился ежемесячно, в то время как у 3/4 больных МНО измерялось раз в 3 месяца или реже. Наконец, среди больных, у которых МНО определялось регулярно, только в 44% случаев удавалось поддержать его уровень в целевом терапевтическом диапазоне более 60% времени. Постоянный контроль МНО снижает приверженность больных к лечению, что приводит к самостоятельной отмене варфарина уже к концу первого года терапии [7].

Несмотря на то, что новые ПОАК теоретически не требуют рутинного мониторинга, на практике все же могут возникать такие ситуации, когда нужно оценивать степень их антикоагулянтного эффекта (например, при лекарственных взаимодействиях, травмах и переключении с одного антикоагулянта на другой). Важную качественную информацию относи-

Таблица 1. Шкалы CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASc

Факторы риска	Баллы	
	CHADS ₂	CHA ₂ DS ₂ -VASc
Возраст, годы 65–74	-	1
≥75	-	2
>75	1	-
Хроническая сердечная недостаточность	1	1
Артериальная гипертензия	1	1
Сахарный диабет	1	1
Инсульт/транзиторная ишемическая атака	2	1
Сердечно-сосудистые заболевания*	-	1
Женский пол	-	1
Сумма баллов	0-6	0-9

* Острый инфаркт миокарда, атеросклероз периферических артерий, атеросклероз аорты.

тельно степени антикоагуляции на фоне действия дабигатрана дает **активированное частичное тромбопластинное время** (АЧТВ). Количественная оценка степени гипокоагуляции на дабигатране с помощью АЧТВ затруднена в связи с тем, что оно удлиняется нелинейно. На фоне супратерапевтических доз дабигатрана тест утрачивает чувствительность и таким образом может недооценивать степень антикоагулянтного эффекта [8].

Тромбиновое время, напротив, слишком чувствительный метод оценки антикоагулянтного действия дабигатрана (т.е. оно «переоценивает» его эффект). Повышение точности возможно при использовании разведенного тромбинового времени, которое используется в специально разработанном для оценки действия дабигатрана тесте Hemoclot. Оценить действие дабигатрана можно и с помощью экаринового времени свертывания, но этот тест доступен лишь в единичных лабораториях.

Рост степени гипокоагуляции на фоне ривароксабана и апиксабана отражается на протромбиновом времени, но при этом линейная зависимость наблюдается лишь при использовании определенных реагентов. АЧТВ также демонстрирует дозозависимое повышение, но его чувствительность ниже протром-

бинового времени. Тромбиновое время обладает еще более низкой чувствительностью. Лучше всего для оценки действия апиксабана и ривароксабана подходят специально откалиброванные под эти препараты анти-Ха-тесты, к сожалению, практически недоступные. Особо следует отметить, что пациентам, получающим новые антикоагулянты, следует игнорировать показатель МНО, а при необходимости анализировать протромбиновое время [9].

Коморбидные состояния у пациентов с ФП повышают риск как тромботических, так и геморрагических осложнений, многие из перечисленных нозологий – значимо, что послужило основанием для включения их в оценочные шкалы. Для оценки **риска тромботических осложнений** у больных ФП существуют шкалы стратификации риска развития инсульта при ФП – CHADS₂ и более точная и современная шкала CHA₂DS₂-VASc (табл. 1). Риск развития инсульта и других тромботических осложнений возрастает пропорционально увеличению суммы баллов по данной шкале. В случае низкого риска (сумма баллов 0) медикаментозная профилактика инсульта не проводится. В том случае, когда сумма баллов ≥ 1 (средний риск и выше), пациенту показаны ПОАК [10].

Таблица 2. Шкала оценки риска кровотечения HAS-BLED

Факторы риска	Баллы
Артериальная гипертензия (систолическое АД >160 мм рт. ст.)	1
Нарушение функции почек (постоянный гемодиализ, трансплантация почки, креатинин сыворотки >200 мкмоль/л). Нарушение функции печени (хроническое заболевание печени или повышение уровня билирубина в 2 раза выше верхней границы нормы в сочетании с повышением уровня АЛТ, АСТ, ЩФ в 3 раза выше верхней границы нормы)	1 + 1
Инсульт в анамнезе	1
Кровотечение в анамнезе, геморрагический диатез или анемия	1
Лабильное МНО	1
Возраст >65 лет	1
Употребление алкоголя или препаратов, повышающих риск кровотечения (антиагреганты, НПВП)	1 + 1
Сумма баллов	0-9

Обозначения: АД – артериальное давление, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ЩФ – щелочная фосфатаза, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Однако анитромботическая терапия сопряжена с **риском развития геморрагических осложнений**. Для оценки такого риска была создана шкала **HAS-BLED** (табл. 2). Риск геморрагических осложнений считается, если пациент набирает три и большее количество баллов. Пациенты с количеством баллов по шкале HAS-BLED, равном или большем, чем по CHA₂DS₂-VASc, по нашему убеждению, требуют осторожного подхода, регулярного наблюдения и проведения мероприятий по коррекции потенциально обратимых факторов риска кровотечений. Шкала HAS-BLED сама по себе не должна использоваться для отказа от терапии пероральными антикоагулянтами, но она позволяет объективно оценить риск кровотечений и задуматься о корригируемых факторах их риска: неконтролируемом АД, сопутствующем применении АСК/НПВП, лабильном МНО и др. В реальной клинической практике пациентов, у которых риск тромботических осложнений превышает риск геморрагических, гораздо больше [11].

Оценка риска кровотечений, модифицируемых и частично модифицируемых факторов риска, обследования на предмет поиска субстрата у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию, долж-

ны проводиться на постоянной основе с частотой, определяемой индивидуальным планом ведения пациента, но не реже одного раза в 6-12 мес.

Таким образом, после оценки риска кровотечений, устранения модифицируемых факторов риска кровотечений, коррекции частично модифицируемых факторов риска, устранения субстрата кровотечения (при наличии) следует перейти к индивидуальному выбору антикоагулянта с учетом особенностей пациента, доказательной базы эффективности и безопасности препарата, полученной в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и подтвержденной в исследованиях реальной клинической практики.

Индивидуализированная анитромботическая терапия при фибрилляции предсердий

Фибрилляция предсердий – наиболее распространенное суправентрикулярное устойчивое нарушение ритма сердца, от которой, по оценкам, страдают от 3 до 6 миллионов человек в США и до 1% населения Земли. В последние десятилетия распространенность ФП неуклонно растет и существует предположение, что к 2060 г. она увеличится

в 2 раза. Этиологически ФП может быть изолированной либо связанной с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, наиболее часто с артериальной гипертензией, дегенеративными изменениями, ревматизмом, эндокардитами. Однако у значительной части пациентов признаков органического поражения сердца обнаружить не удастся. В этом случае ФП определяется как «изолированная», или «идиопатическая». Термин «неклапанная» ФП включает в себя не только идиопатический вариант аритмии, но применяется шире, кроме случаев, когда аритмия возникает на фоне ревматического митрального стеноза или протезированного митрального клапана. При неклапанной ФП могут иметь место изолированная митральная недостаточность, имплантированное кольцо митрального клапана, кальциноз митрального кольца без стенозирования левого атриовентрикулярного отверстия, аортальный порок сердца и протезированный аортальный клапан [12].

ФП ассоциируется с 11-кратным повышением риска развития кардиоэмболического инсульта, а доля инсультов, связанных с ФП, увеличивается с возрастом, от ≈10% в целом до 24% у лиц в возрасте от 80 до 89 лет. А инсульт, в свою очередь, приводит к нарушениям профессиональной и повседневной деятельности людей, их социальной дезадаптации. Эффективная профилактика остается лучшим способом борьбы с инсультом. Пероральная антикоагулянтная терапия ПОАК является современным стандартом профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП. У пациентов с ФП в 3-4 раза выше риск тяжелого инсульта и более выраженные исходные функциональные нарушения по сравнению с пациентами с нормальным синусовым ритмом. Для пациентов с ФП риски нетрудоспособности и смерти в ближайший год после инсульта в два раза выше, чем у пациентов, перенесших инсульт, не связанный с ФП. Пребывание в больнице у таких пациентов более длительное, а

долгосрочные расходы на их лечение выше [13].

Хотя ФП, как правило, не представляет непосредственной угрозы для жизни пациента, тем не менее, она может вызывать ряд осложнений, приводящих к инвалидизации и даже смерти. Наибольшее значение среди этих осложнений имеют тромбозы в сосуды большого круга кровообращения и, в особенности, ишемический инсульт, который во многих случаях ведет к стойкой утрате трудоспособности и способности к самообслуживанию, а зачастую – и к смерти пациента. Особое внимание клинические рекомендации уделяют особенностям диагностики, лечения и профилактики заболеваний с учетом мультиморбидности. С возрастом происходят структурно-функциональные изменения сердца, включая дилатацию предсердий и легочных вен, развитие фиброза ткани предсердий, что предрасполагает к развитию ФП. Кроме этого, в старшем возрасте претерпевает ряд изменений система гемостаза: повышается содержание прокоагулянтных факторов (фибриногена, факторов VII, VIII) и ингибиторов фибринолиза (ингибитора активатора плазминогена-1), что способствует увеличению тромбогенного потенциала плазмы крови со снижением фибринолитической активности [14].

Краеугольным камнем профилактики инсульта при ФП служит АКТ. Несмотря на наличие четких клинических рекомендаций, подбор АКТ и контроль за ее результатами терапией на практике сопряжены со значительными сложностями, особенно при ведении пожилых больных. Известно, что протективный эффект АКТ увеличивается с возрастом. Он максимален для больных старше 80 лет с инсультом или транзиторной ишемической атакой (ТИА) в анамнезе. В то же время именно у этой группы больных наиболее высок и риск жизнеугрожающих кровотечений.

Особенностью рекомендаций европейского общества кардиологов (ЕОК) от 2020 г. является концепция комплексного ведения

пациентов с ФП от СС до АВС, введенная с целью дальнейшего улучшения структурированного подхода к лечению пациентов с ФП [15].

Концепция СС до АВС (С – «Confirm», «С» – «Characterise») включает:

1 шаг – определение ФП: СС – подтверждение (confirm) и комплексная оценка риска и тяжести ФП (characterise) с применением подхода 4S-AF. С «Confirm» – подтверждение ФП представляет собой суправентрикулярную тахикардию с несоординированной электрической активацией с сокращением предсердий, с нерегулярными интервалами R-R, отсутствием зубцов P, нерегулярной активацией предсердий в виде f волн.

2 шаг – лечение ФП: концепция комплексного ведения пациентов – АВС (Atrial fibrillation Better Care), целью которой является структуризация лечения, поддержка целей пациента, а также улучшение прогноза:

- А – профилактика инсульта,
- В – контроль симптомов,
- С – управление сердечно-сосудистыми факторами риска и ведение сопутствующих заболеваний. Ключевые решения, определяющие прогноз пациента с ФП, принимаются в рамках компонентов А и С.

Компонент А – тромбопрофилактика для предотвращения инсульта или системных эмболий, т. е. назначение и выбор антикоагулянтной терапии. Всем пациентам со значением индекса CHA₂DS₂-VASc 1 (мужчины) и 2 (женщины) необходимо рассмотреть возможность назначения ПОАК с учетом индивидуальных показаний (класс II A), при значениях 2 (мужчины)/3 (женщины) и более по шкале CHA₂DS₂-VASc рекомендовано назначение ПОАК (класс I).

Использование шкалы HAS-BLED рекомендовано для выявления и коррекции модифицируемых рисков кровотечений, а также идентификации пациентов с наиболее высоким риском кровотечений, требующих более частого наблюдения (класс II A). Важными обновле-

ниями являются тезисы о том, что расчетный высокий риск кровотечений, при отсутствии абсолютных противопоказаний, не должен являться единственной причиной отказа от антикоагулянтной терапии, а также независимость тромбопрофилактики от формы ФП (класс III). У пациентов с ФП риск ИИ почти всегда выше, чем риск жизнеугрожающих кровотечений [16].

Многочисленные исследования первого этапа, посвященные профилактике ТЭО у пациентов с неклапанной ФП, доказали преимущество антагониста витамина К варфарина перед плацебо и ацетилсалициловой кислотой (АСК). Результаты исследования EAFT, касавшегося вторичной профилактики инсульта при неревматической ФП, показали преимущество варфарина перед АСК: риск инсульта при приеме варфарина снижался на 66%, а при использовании АСК – только на 14% [17].

Тем не менее АВК имеют ряд недостатков, существенно затрудняющих их практическое применение. Это прежде всего узкое терапевтическое окно: АВК эффективны только в диапазоне МНО 2,0-3,0. В случае снижения МНО менее 2,0 значительно повышается риск ИИ, тогда как повышение МНО более 3,0 приводит к увеличению риска кровотечения, в том числе и геморрагического инсульта. Геморрагические осложнения терапии АВК – ведущая причина ятрогенных госпитализаций, они составляют 13% всех случаев стационарного лечения, связанного с побочными действиями лекарств.

Поддержание МНО в терапевтическом диапазоне является довольно сложной задачей, поскольку для АВК характерны многочисленные взаимодействия с пищевыми продуктами и лекарственными препаратами. Список препаратов, которые потенцируют действие АВК и, как следствие, увеличивают МНО, насчитывает более 130 наименований. В эту группу входят многие антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства, гиполипидемические препараты,

антидепрессанты, противогрибковые препараты и т.д. Наряду с этим существует около 50 препаратов, снижающих эффективность АВК (глюкокортикостероиды, барбитураты, цитостатики и др.). Пищевые продукты, содержащие витамин К (салат, шпинат, зеленый чай, капуста, бобовые, соя, оливковое масло), также существенно ослабляют эффект АВК.

Еще одним фактором, ограничивающим применение АВК, является сложность регулярного контроля МНО. У пациентов, перенесших инсульт, зачастую характерны когнитивный дефицит и снижение мнестических функций, в связи с чем они неспособны самостоятельно осуществлять титрование дозы АВК в зависимости от уровня МНО [18].

Узкое терапевтическое окно, многочисленные нежелательные взаимодействия с лекарственными препаратами и пищевыми продуктами, обусловленные генетическими вариациями CYP450, непредсказуемый ответ на стартовую дозу, необходимость в частом мониторинге крови для достижения терапевтического диапазона МНО и предотвращения токсического эффекта, наличие противопоказаний к лечению варфарином либо нечувствительности к нему вследствие генетического полиморфизма – основные причины существенного ограничения клинического применения этого препарата. Особенно это актуально для пациентов с коморбидной патологией (до 80% больных пожилого возраста), для которых характерна вынужденная полипрагмазия. Важно отметить, что лечение варфарином в условиях клинических испытаний хорошо контролируется, с напоминаниями о приеме лекарств, регулярным контролем коагулограммы и соответствующими корректировками доз. Это контрастирует с реальной ситуацией. В реальных клинических условиях требуемый для успешной терапии варфарином мониторинг МНО либо проводится недостаточно тщательно, либо не проводится. Более того, при лечении варфарином у ряда больных сложно стабильно удерживать МНО в терапевтическом

диапазоне. Согласно современным рекомендациям, сохранение МНО в целевом диапазоне менее 60% времени является недостаточным для обеспечения адекватного антикоагулянтного контроля.

Возможности антитромботической терапии при неклапанной ФП существенно расширились после разработки и внедрения в клиническую практику новых ПОАК. Все имеющиеся на данный момент рекомендации по ведению больных с ФП указывают на то, что ПОАК являются предпочтительной альтернативой антагонистам витамина К, естественно, с учетом имеющихся противопоказаний к их использованию.

Первым прямым ингибитором фактора Ха, зарегистрированным для клинического применения по показанию профилактики инсульта и системных тромбоэмболий при неклапанной ФП, стал ривароксабан. Основанием для его внедрения в клиническую практику стали результаты многоцентрового двойного слепого РКИ ROCKET AF, в котором проводилось сравнение ривароксабана и варфарина при неклапанной ФП у пациентов с умеренным или высоким риском инсульта. В исследование было включено 14264 пациента с ФП. Медиана периода наблюдения составила 707 дней. Рандомизация больных проводилась в группу варфарина с целевым диапазоном МНО от 2,0 до 3,0 и группу ривароксабана в дозе 20 мг 1 раз в сутки или 15 мг 1 раз в сутки для больных с клиренсом креатинина от 30 до 49 мл/мин. Первичной конечной точкой эффективности являлась суммарная частота ишемического, геморрагического инсульта и артериальных тромбоэмболий, а первичной конечной точкой безопасности – суммарная частота больших и имеющих клиническое значение кровотечений [19].

Анализ первичной эффективности заключался в доказательстве не меньшей, чем у варфарина, эффективности ривароксабана. Он проводился в популяции «по протоко-

лу» (per-protocol population) – все больные популяции «намерения лечить» (intention-to-treat) без грубых отклонений от протокола во время лечения (от момента приема первой дозы исследуемого препарата до 2 дней после прекращения лечения). У 188 больных (1,71% в год) группы ривароксабана и 241 больного (2,16% в год) группы варфарина развился инсульт или системная эмболия, что обусловило соотношение рисков 0,79 (р для «non-inferiority»). Далее был проведен анализ превосходства (superiority) над варфарином в популяции безопасности (все пациенты, получившие как минимум одну дозу исследуемого препарата) за время лечения. За время лечения в популяции безопасности в группе ривароксабана было зафиксировано 189 (1,70% в год) первичных событий эффективности (инсульт или случаи системной эмболии) и 243 события (2,15% в год) в группе варфарина (соотношение рисков 0,79, р для превосходства =0,015). Таким образом, снижение ОР инсульта и системной эмболии вне ЦНС составило 21% при анализе превосходства ривароксабана над варфарином в популяции безопасности [20].

Частота первичной конечной точки безопасности оказалась одинаковой в группах ривароксабана и варфарина и составила 14,9 и 14,5% в год соответственно (р=0,44). Частота больших кровотечений также была одинаковой: 3,6 и 3,4% в год соответственно (р=0,58). При этом, профилактика инсульта на терапии ривароксабаном сопровождалась значимо более низкой частотой развития опасных для жизни кровотечений в сравнении с варфарином: частота кровотечений из жизненно-важных органов в группе ривароксабана была ниже на 31,0%, внутричерепных кровотечений – на 33,0% и смертельных кровотечений – на 50,0% в сравнении с варфарином при сопоставимой частоте больших и небольших клинически значимых кровотечений. Эти данные заслуживают особого внимания, учитывая характеристику популяции исследования: средний балл по шкале

CHADS₂ составлял 3,5 балла, а доля пациентов с 3 и более баллами по шкале кровотечений HAS-BLED составляла 62%. Другими словами, профиль эффективности в профилактике инсульта и высокие показатели безопасности ривароксабана были подтверждены в популяции мультиморбидных пациентов с ФП с наиболее высоким риском инсульта и кровотечений в сравнении пациентами в РКИ других ППОАК. У пациентов в возрасте ≥ 75 лет в РКИ ROCKET AF было показано, что терапия ривароксабаном позволила предотвратить больше нежелательных событий (не геморрагический инсульт, жизнеугрожающие кровотечения и смерть от всех причин) в сравнении с варфарином и более молодыми пациентами [21].

Таким образом, у больных с ФП ривароксабан обладает не меньшей, чем варфарин, эффективностью в отношении профилактики инсульта и системных эмболий. Полученные данные позволили ривароксабану наряду с варфарином и другими ПОАК стать препаратом первого выбора в профилактике инсульта при неклапанной ФП.

В рамках доказательной медицины наибольшую ценность имеют проспективные когортные исследования, преимущества которых заключаются в том, что их дизайн позволяет избежать или свести к минимуму ошибки, свойственные ретроспективным анализам. Первым крупным проспективным пострегистрационным международным наблюдательным исследованием ривароксабана для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной ФП явилось исследование XANTUS. Основной целью наблюдения послужил анализ эффективности и безопасности применения ривароксабана в реальной клинической практике. В 311 медицинских центрах Европы, Израиля и Канады за период с июня 2012 г. по декабрь 2013 г. были включены 6785 пациентов, которым был назначен ривароксабан. Средняя продолжительность наблюдения составила 329 дней. Средний возраст пациентов был 71,5 года. У 75% больных

имелась артериальная гипертензия (АГ), у 20% – сахарный диабет, у 19% в анамнезе имелись указания на перенесенный инсульт, транзиторную ишемическую атаку (ТИА) или системную эмболию. У 9,4% пациентов имелось умеренное снижение клиренса креатинина. Риск развития ТЭО, рассчитанный по шкале CHA₂DS₂-VASc, составил в среднем 3,4 балла; 54,5% больных до включения в исследование пероральная АКТ не проводилась. Остальные 45,5% пациентов ранее в основном принимали АВК [22].

В качестве «первичной конечной точки» учитывали большие кровотечения (фатальные, внутричерепные, кровотечения в жизненно важные органы), любую смерть, любые другие нежелательные явления (НЯ), любые другие серьезные НЯ. В качестве «вторичной конечной точки» регистрировали клинически значимые сердечно-сосудистые осложнения (инсульт/ТИА/системная эмболия, инфаркт миокарда), небольшие кровотечения (включали любые кровотечения, которые не соответствуют критериям большого кровотечения), НЯ и НЯ в зависимости от степени риска развития ТЭО. Помимо этого оценивали удовлетворенность лечением, постоянство приема препарата, причины прекращения или прерывания терапии ривароксабаном.

Пациенты, включенные в наблюдение XANTUS, по сравнению с исследованием ROCKET AF, имели более низкий риск развития ТЭО и реже имели указания на перенесенный инсульт в анамнезе. Вероятно, этим была обусловлена более низкая частота инсульта: 0,7 против 1,7 случая на 100 человеко-лет соответственно. Частота других эмболических осложнений и всех случаев смерти также была ниже в неотобранной популяции. Число больших кровотечений в XANTUS составило 2,1 на 100 человеко-лет по сравнению с данными ROCKET AF (3,6 случая на 100 человеко-лет) и было сходным с таковым в регистре США, насчитывающем 27 467 пациентов (2,9 случая на 100 человеко-лет), и ниже, чем в Дрезденском

регистре ПОАК (3,1 случая на 100 человеко-лет). Таким образом, результаты исследования XANTUS подтвердили, что ривароксабан в настоящее время эффективен и безопасен у неотобранной реальной популяции пациентов с неклапанной ФП и различным риском развития инсульта [23].

Несомненный интерес представляет клиническая эффективность ПОАК при *вторичной профилактике кардиоэмболического инсульта*. Существуют различные мнения о том, когда после ИИ у больных с ФП необходимо начинать либо возобновлять терапию варфарином или ПОАК. Выбор сроков базируется на оценке величины инфаркта мозга и риска геморрагических церебральных осложнений. Начало пероральной антикоагулянтной терапии основывается на правиле 1-3-6-12-го дня. Так, после ТИА антикоагулянтная терапия может начинаться незамедлительно, после малого инсульта – на 3-й день, при средней величине инфаркта мозга – на 6-й день, при большом инфаркте мозга – через 2-3 нед. У пациентов с обширным поражением головного мозга и плохо контролируемой артериальной гипертензией отсрочка начала пероральной антикоагулянтной терапии может быть еще больше. В исследовании ROCKET AF включали пациентов, у которых после развития инсульта или ТИА прошло не менее 14 дней, поэтому при соблюдении других условий безопасности терапия ривароксабаном при КЭИ и неклапанной ФП может быть инициирована на 10-14-й день после появления очаговой неврологической симптоматики [24].

Геморрагическая трансформация инфаркта мозга у больных КЭИ и ФП является маркером реканализации окклюзированной артерии, но в то же время может насторожить врача и ограничить применение антитромботической терапии. Геморрагическая трансформация – нередкость и, как правило, не прогрессирует и часто бывает бессимптомной или малосимптомной. Исходя из результа-

тов нескольких наблюдательных исследований, целесообразно продолжить начатую при ишемическом инсульте антитромботическую терапию даже при наличии геморрагической трансформации инфаркта мозга при условии, что у больного не происходит неврологического ухудшения. Каждый случай должен быть рассмотрен индивидуально с учетом объема геморрагической трансформации, состояния пациента и веских показаний для антикоагулянтной терапии. Пациентам с геморрагическим инфарктом головного мозга может быть начата терапия ривароксабаном в зависимости от величины церебрального поражения и сроков, прошедших после развития инсульта. Более того, ривароксабан для длительной терапии может быть предпочтительнее варфарина в связи с более низким риском внутримозговых кровоизлияний.

Есть основания полагать, что многие врачи предпочтут ПОАК варфарину не только из-за доказанной эффективности, но и из-за скорости наступления гипокоагуляционного эффекта, отсутствия взаимодействия с рядом пищевых продуктов, лекарственных препаратов и, что самое главное, отсутствия необходимости регулярного лабораторного контроля крови. Однако в реальной клинической практике у пациентов, перенесших КЭИ, неклапанная ФП может сочетаться с различной сердечно-сосудистой патологией, создавая тем самым ситуации, при которых для ПОАК нет конкретных рекомендаций [25]. Как поступить в случае сочетания ФП с острой и хронической коронарной патологией, периферическим атеросклерозом, необходимостью интервенционных сосудистых вмешательств и т.д.?

В отличие от варфарина, ПОАК позволяют обеспечить стабильную гипокоагуляцию и не требуют регулярного контроля МНО. Согласно последним европейским и российским рекомендациям по диагностике и лечению ФП, ПОАК являются предпочтительной терапией для профилактики ТЭ в срав-

нении с антагонистами витамина К (варфарином). Этот приоритет не вызывает сомнений и подтвержден самым высоким классом рекомендаций (I) и доказательным уровнем (A). Между тем, в целом ряде регионов Российской Федерации в структуре назначаемых антикоагулянтов удельный вес варфарина превышает (иногда – существенно превышает) 50%. Причина несоблюдения рекомендаций очевидна: она заключается в разнице между стоимостью варфарина и любого из ПОАК. Финансовое бремя при этом ложится непосредственно на пациента. Нетрудно, однако, предположить, что с точки зрения государства замена варфарина на ПОАК может и должна привести не только к отказу от периодического измерения уровня МНО, но и к сокращению расходов на лечение пациентов в стационаре, экономии на этапе реабилитации, уменьшению потерь ВВП вследствие утраты трудоспособности или смерти больных. Учитывая высокую распространенность ФП, экономический эффект от замены варфарина на один из ПОАК представляется особенно значительным.

Показательными являются результаты проспективного наблюдения ривароксабана у больных с инсультом или ТИА в анамнезе – первое российское многоцентровое наблюдательное исследование Neuro-Хаг. Основная цель настоящего исследования – изучить и описать применяемые неврологами схемы назначения ривароксабана с целью вторичной профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с ФП, перенесших инсульт или ТИА. В исследование были включены 214 пациентов в возрасте 18 лет и старше с неклапанной ФП, перенесшие инсульт или ТИА не ранее чем за 14 дней до 1-го визита. АКТ больным ранее не проводилась. Период наблюдения в исследовании составил 6 мес. [26].

В качестве основного критерия оценивали период между перенесенным инсультом или ТИА и назначением ривароксабана; частоту прекращения/перерывов в

лечении ривароксабаном; время до прекращения/перерывов в лечении ривароксабаном; причину прекращения/перерывов в лечении ривароксабаном. В качестве дополнительного критерия оценивали время начала антикоагулянтной терапии непосредственно после ишемического осложнения (инсульта или ТИА); частоту и причину, по которой пациенты прекращали прием ривароксабана; характеристику НЯ, серьезные НЯ, включая частоту, степень тяжести, связь с вторичной профилактикой инсульта, лечение и исходы НЯ. В основном пациенты относились к категории пожилого возраста. Средняя оценка по шкале CHA₂DS₂-VASc составила 5 баллов, по шкале HAS-BLED 2 балла. У большинства пациентов имелись АГ, атеросклероз с поражением различных сосудистых бассейнов и хроническая сердечная недостаточность, преимущественно диастолическая. Реже наблюдались метаболический синдром, сахарный диабет, постинфарктный кардиосклероз, хроническая болезнь почек и язвенная болезнь желудка/двенадцатиперстной кишки.

Таким образом, результаты российского исследования Neuro-Хаг подтвердили эффективность и безопасность применения ривароксабана в обычной клинической практике для вторичной профилактики инсульта. Подавляющее число пациентов (94%), которые прошли заключительный визит, оказались комплаентными к лечению и продолжили прием ривароксабана. Хорошая переносимость терапии, стабильные лабораторные показатели наряду с низкой частотой кровоизлияний и побочных явлений свидетельствовали в пользу безопасности терапии. Несмотря на высокий риск развития ТЭО, только у 2 (0,9%) больных были зафиксированы ишемические цереброваскулярные нарушения, одно из которых закончилось летальным исходом. При этом в данном наблюдении повторный фатальный ИИ, по мнению исследователей, мог быть связан с отказом пациента принимать ривароксабан [27].

Таким образом, ривароксабан все чаще применяется у пациентов с существующей и вновь диагностированной ФП. Результаты клинических и наблюдательных исследований подтверждают эффективность и безопасность ривароксабана в этой популяции, в том числе эффективность по сравнению с варфарином для предотвращения инсульта или системной эмболии.

Индивидуализированная профилактика венозной тромбоземболии

Тромбофлебит (воспаление и тромбоз поверхностных вен любой локализации) является достаточно частым патологическим состоянием. В специальной литературе используют понятия «варикотромбофлебит» для обозначения тромбоза и воспаления варикозной вены, а также «флебит» – воспаление поверхностной вены без тромбоза. Термины «острый тромбофлебит» и «тромбоз поверхностных вен» являются синонимами.

Ряд эпидемиологических исследований свидетельствует, что тромбофлебит у 6-44% больных сопровождается тромбозом глубоких вен (ТГВ), в 20-33% случаев служит причиной бессимптомной, а в 2-13% – симптомной тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА). Вот почему в последние годы в международных консенсусах все чаще вместо термина «острый тромбофлебит» в качестве синонима используют термин «тромбоз поверхностных вен» (ТПВ), подчеркивая тем самым общность патогенетических механизмов, возможных осложнений и лечебной тактики у больных с ТПВ и ТГВ [28].

Динамически развивающимся направлением современной ортопедии во втором десятилетии XXI в. остается артропластика коленного сустава. Эндопротезирование коленного сустава в ряде случаев ассоциировано со значительной кровопотерей (20-40% от объема циркулирующей крови), что приводит к существенному послеоперационному снижению уровня гемоглобина. В настоящее время

комбинированная профилактика венозного тромбоземболизма, сочетающая механическое и фармакологическое воздействие при эндопротезировании коленного сустава, является общепринятой. Однако применение антикоагулянтов в раннем послеоперационном периоде также может привести к дополнительной кровопотере. Главным результатом фазы III клинических испытаний, которые привели к разрешению применения ривароксабана, были программы клинических испытаний, в которых оценивалась эффективность ривароксабана по сравнению с эноксапарином у 1000 больных, перенесших операции на коленном суставе или тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава. Препарат был разрешен к применению в Канаде (в сентябре 2008 г.), в Европе (EMA) (в октябре 2008 г.), в Австралии (в ноябре 2008 г.) и в России (в декабре 2008 г.). В марте 2009 г. группа экспертов FDA рекомендовала ривароксабан к клиническому применению, хотя и с поправками на необходимость получения более подробной информации о безопасности препарата [29].

В журнале «Тромбоз и Гемостаз» (Journal Thrombosis and Haemostasis) были опубликованы данные проспективного многоцентрового швейцарского регистра пациентов с венозными тромбоземболическими осложнениями SWIVTER (The SWISS Venous Thromboembolism Registry). Ривароксабан зарегистрирован в Швейцарии с 2012 г. для лечения ТГВ и с 2014 г. – для лечения ТЭЛА. Регистр SWIVTER был создан для изучения эффективности и безопасности ривароксабана по сравнению с традиционной терапией в реальной клинической практике за первые 3 месяца лечения.

Клиническая эффективность и надежность ривароксабана была исследована в многоцентровых исследованиях RECORD (REgulation of Coagulation in major ORthopaedic surgery reducing the Risk of DVT and Pulmonary Embolism). Первоначальными конечными точками в оценке эффективности препарата

явились сумма частоты встречаемости тромбоза глубоких вен нижних конечностей, тромбоземболии легочной артерии (ТЭЛА) и смерти от любой причины. Вторичной конечной точкой было число венозных тромбоземболий (проксимальный глубокий тромбоз вен нижней конечности, нелетальная ТЭЛА и смерть, обусловленная венозной тромбоземболией). Первичной конечной точкой в оценке безопасности было сильное кровотечение. Ривароксабан достоверно уменьшил относительный риск для всех ВТЭ в RECORD 1, 2, 3 и 4 соответственно на 70, 79, 49 и 32%. Утверждение правил приема ривароксабана в настоящее время строится на основе доз, которые были использованы в двойном слепом рандомизированном клиническом испытании RECORD 1, 2, 3, 4. В частности, в RECORD 1 и RECORD 2 изучали применение ривароксабана у пациентов, перенесших протезирование тазобедренного сустава, а в RECORD 3 и RECORD 4 – после операций на коленном суставе. Исследования RECORD 1 и RECORD 2 показали превосходство ривароксабана по сравнению с 40 мг эноксапарина, вводимым однократно. Превосходство над эноксапаринном, в том числе в дозировках 30 мг 2 раза в сутки (Североамериканские дозы эноксапарина) показано и в RECORD 3 и RECORD 4. Ривароксабан в целом был лучше эноксапарина во всех этих испытаниях, несмотря на незначительное, статистически незначимое увеличение числа кровотечений. В отношении вторичных конечных точек Ривароксабан показал свое превосходство над эноксапаринном. Частота ВТЭ в группе ривароксабана уменьшилась по сравнению с эноксапаринном на 88% (RECORD 1) и 62% (RECORD 3) [30].

В исследовании EINSTEIN изучалась эффективность ривароксабана в терапии глубокого тромбоза вен нижней конечности и ТЭЛА, а в ATLAS [Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in addition to aspirin with/without thienopyridine therapy in subjects with Acute

coronary Syndrome] исследованы эффективность и безопасность препарата у 3500 пациентов с острым коронарным синдромом. В обоих исследованиях Einstein DVT и Einstein PE разные режимы ривароксабана сравнивали с эноксапарином, который принимали как минимум 5 дней в комбинации с приемом АВК до тех пор, пока показатели ПВ/МНО не достигали терапевтического диапазона ($\geq 2,0$). Затем лечение продолжалось АВК, дозировка которого была скорректирована таким образом, чтобы значения ПВ/МНО сохранялись в терапевтических пределах (от 2,0 до 3,0). В исследовании Einstein Choice приняли участие 3 396 пациентов для профилактики фатальной ТЭЛА или нефатального симптомного ТГВ или ТЭЛА у пациентов с подтвержденным эпизодом симптомного ТГВ и/или ТЭЛА, которые ранее получали антикоагулянтное лечение в течение 6-12 месяцев. Пациенты с показаниями к продолжению антикоагулянтного лечения были исключены из исследования. Продолжительность терапии составила до 12 месяцев в зависимости от индивидуальной даты рандомизации (среднее значение – 351 день). Прием ривароксабана 20 мг один раз в день и ривароксабана 10 мг один раз в день сравнивался с приемом 100 мг ацетилсалициловой кислоты один раз в день.

Первичной конечной точкой эффективности был симптомный рецидив ТГВ, определенный как суммарная частота рецидивов ТГВ, или фатальная или нефатальная ТЭЛА. В исследовании Einstein DVT ривароксабан по первичному показателю эффективности не уступил комбинации эноксапарина/АВК ($p < 0,0001$, исследование не меньшей эффективности); соотношение рисков: 0,680 (0,443-1,042), $p=0,076$ (исследование превосходства). Результаты анализа заранее заданной чистой клинической пользы (первичная конечная точка эффективности плюс случаи больших кровотечений) были в пользу ривароксабана с отношением рисков 0,67 (95 % доверительный интервал:

0,47-0,95, номинальное значение $p=0,027$) [31].

В настоящее время ривароксабан разрешен для профилактики венозных тромбозов у взрослых после плановых операций на бедренном или коленном суставах. Рекомендованная дозировка составляет 1 таблетка ривароксабана 10 мг однократно в день. При этом для пациентов после операции на бедренном суставе препарат назначается на 5 недель, а на коленном суставе – на 2 недели. Первый прием препарата должен происходить через 6-10 ч. после операции. В случае пропуска дозы пациенту следует немедленно принять таблетку ривароксабана и на следующий день продолжить прием 1 раз в сутки, как до пропуска дозы.

Рекомендованная доза ривароксабана для начального лечения острого ТГВ или ТЭЛА составляет 15 мг два раза в сутки в течение первых 3 недель, с последующим приемом ривароксабана 20 мг один раз в сутки для продолжения терапии и профилактики повторного ТГВ и ТЭЛА. Кратковременную терапию (минимум 3 месяца) следует рассмотреть у пациентов с ТГВ и ТЭЛА, спровоцированными большими транзиторными факторами риска (например, недавние обширные оперативные вмешательства или травма). Более длительную терапию следует рассмотреть у пациентов со спровоцированными ТГВ или ТЭЛА, не связанными с большими транзиторными факторами риска, с неспровоцированными ТГВ или ТЭЛА или наличием в анамнезе рецидива ТГВ или ТЭЛА.

При наличии показаний к продленной профилактике рецидива ТГВ и ТЭЛА (после лечения ТГВ или ТЭЛА в течение как минимум 6 месяцев) рекомендованная доза составляет 10 мг один раз в сутки. Пациентам с высоким риском рецидива ТГВ или ТЭЛА, таким как наличие осложненных сопутствующих заболеваний или рецидив ТГВ или ТЭЛА на фоне продленной терапии ривароксабана в профилактической дозе 10 мг один раз в сутки, следует рассмотреть при-

ем дозы ривароксабана 20 мг один раз в сутки. Если прием очередной дозы пропущен при приеме дозы 15 мг два раза в сутки (1-21 дни лечения), пациент должен немедленно принять ривароксабан для того, чтобы обеспечить поступление суточной дозы 30 мг. Для этого можно принять одновременно 2 таблетки ривароксабана в дозе 15 мг. На следующий день следует продолжить регулярный прием препарата в дозе 15 мг 2 раза в сутки в соответствии с рекомендованным режимом. В случае пропуска дозы при приеме препарата 1 раз в сутки пациенту следует немедленно принять ривароксабан и на следующий день продолжить лечение приемом 1 раз в сутки в соответствии с рекомендованным режимом.

Переход с антагонистов витамина К (АВК) на ривароксабан. У пациентов на лечении ТГВ и ТЭЛА и на профилактике рецидива ТГВ и ТЭЛА прием АВК следует прекратить, и по достижению МНО до $\leq 2,5$ следует начать лечение ривароксабаном.

Переход с парентеральных антикоагулянтов на ривароксабан. Для пациентов, получающих парентеральные антикоагулянты, следует отменить парентеральный антикоагулянт, ривароксабан следует принимать за 0-2 часа до момента следующего планового введения парентерального препарата (например, низкомолекулярного гепарина) или в момент прекращения непрерывного введения парентерального препарата (например, внутривенного введения нефракционированного гепарина). При переходе пациентов с АВК на ривароксабан, после приема ривароксабана значения МНО будут ложно повышенными. МНО не подходит для определения антикоагулянтной активности ривароксабана, и поэтому не должно использоваться с этой целью

Итак, современный антикоагулянт должен отвечать следующим параметрам: наличие таблетированной формы, быстрое начало и прекращение действия, предсказуемость антикоагулянтного эффекта, возможность унификации дозирова-

ки для разных типов пациентов, отсутствие необходимости в рутинном контроле коагуляции, действие на одну мишень – один фактор свертывания крови (к сведению: ключевая роль в каскаде коагуляции принадлежит Ха-фактору) и возможность приема коморбидными пациентами.

Все ПОАК имеют те или иные преимущества перед антагонистами витамина К. Необходимо помнить, что антикоагулянтный эффект у всех ПОАК сопоставим. Поэтому определены другие критерии выбора антикоагулянта:

- эффективность и безопасность для большинства больных;
- удобство приема (комплаенс);
- результаты сравнительных клинических исследований;
- возможность широкого применения при различных клинических состояниях.

Одним из таких препаратов является Ривароксабан NOBEL® 10, 15 и 20 мг (производитель АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая фабрика», Республика Казахстан), который содержит соответственно ривароксабан 10 мг, 15 мг и 20 мг. На фармацевтическом рынке Казахстана Ривароксабан NOBEL® является первым отечественным препаратом ривароксабана, который непосредственно реагирует с активным центром фактора свертывания Ха, ключевым ферментом каскада свертывания. Вследствие этого тормозятся как внутренний, так и внешний каскады свертывания и предотвращается образование тромбов. Ривароксабан – прямой оральным антикоагулянт, который может помочь обеспечить комплексную антикоагулянтную терапию пациентов с ФП, в которой они нуждаются: снизить риск инсульта с большей безопасностью, уменьшить коронарные риски, уменьшить риск ухудшения функции почек, а также добиться высокой приверженности терапии, что является необходимым условием для надежной и безопасной защиты жизни и здоровья мультиморбидных пациентов с ФП, а также рекомендован для профилактики ве-

нозных тромбоэмболий у взрослых после плановых операций на тазобедренном и коленном суставах. Короткий период полувыведения и особенности фармакокинетики и фармакодинамики определяют необходимость соблюдения режима дозирования для поддержания терапевтической концентрации препарата.

Применение Ривароксабана NOBEL® 10 (ривароксабан 10 мг) рекомендовано для:

- лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактики повторного ТГВ и ТЭЛА у взрослых;
- профилактики венозной тромбоэмболии (ВТЭ) у взрослых пациентов после планового протезирования тазобедренного или коленного сустава.

Применение Ривароксабана NOBEL® 15, 20 (ривароксабан 15 мг и 20 мг) рекомендовано для:

- лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактики повторного ТГВ и ТЭЛА у взрослых;
- профилактики инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) и одним или более факторами риска, такими как застойная сердечная недостаточность, гипертензия, возраст ≥ 75 лет, сахарный диабет, ранее перенесенные инсульт или транзиторная ишемическая атака (ТИА).

Наличие коморбидной сердечно-сосудистой патологии, включая ФП, патологию клапанов сердца, коронарный и каротидный атеросклероз, геморрагические церебральные осложнения, интервенционные вмешательства на артериях и т. д., усложняет тактику антитромботического лечения. В этой связи при необходимости постоянного ежедневного использования пациенты более привержены к однократному, нежели двукратному приему препаратов, что может давать потенциальные предпочтения ривароксабану в сравнении с дабигатраном или

апиксабаном. Также мониторинг МНО в случае терапии антагонистами витамина К является необходимостью, а не инструментом повышения приверженности к лечению. Но при этом он может служить и для опосредованного контроля именно приверженности к терапии варфарином. Наоборот, это не применимо в случае использования ривароксабана, так как определение МНО неинформативно для этого препарата. Поэтому определение уровня приверженности проводимому лечению и ее повышение является одной из составляющих эффективной антикоагулянтной терапии. Ривароксабан имеет хорошие перспективы широкого применения в ангионеврологической практике.

Таким образом, ривароксабан обладает доказанной антитромботической эффективностью и рекомендуется для предупреждения инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий, терапии и профилактике глубокого тромбоза вен нижних конечностей и тромбоэмболий легочной артерии, а также вторичной профилактики острого коронарного синдрома. К его несомненным достоинствам относятся: широкое терапевтическое окно; отсутствие необходимости в мониторинге показателей гемостаза на фоне лечения; минимальные взаимодействия с пищевыми продуктами и лекарственными препаратами; возможность применения 1 раз в сутки в фиксированной дозе, вне зависимости от приема пищи; возможность применения у пациентов с почечной недостаточностью. Указанные преимущества, без сомнения, позволят существенно повысить приверженность пациентов к терапии. Удобство практического применения ривароксабана оправдывает его назначение даже пациентам с невысокой комплаентностью, обусловленной снижением когнитивных функций или мнестическими расстройствами. Минимальный риск кровотечения и отсутствие необходимости в лабораторном контроле являются факторами, способствующими повышению приверженности к терапии ривароксабаном.

Список литературы:

1. Revishvili A.Sh., Shlyayto E.V., Sulimov V.A. et al. Diagnosis and management of atrial fibrillation. Clinical recommendations. M.: 2017. 464 p.
2. Go A., Hylek E., Phillips K. et al. Implications of stroke risk criteria on the anticoagulation decision in nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2000;102(1):11–3.
3. Eriksson B.I., Quinlan D.J., Weitz J.I. Comparative Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Oral Direct Thrombin and Factor Xa Inhibitors in Development. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(1):1–22.
4. Haas S. Rivaroxaban – an oral, direct Factor Xa inhibitor: lessons from a broad clinical study programme. *Eur J Haematol.* 2009;82:339–49.
5. Гиляров М.Ю. Ривароксабан в профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2012;8(3):453–456.
6. Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Ривароксабан во вторичной профилактике кардиоэмболического инсульта: стандарты и нестандартные ситуации. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014;(1):48–53.
7. Rychkov A.Y., Khorkova N.Y., Minulina A.V. Trends in Use of Anticoagulants in Patients with Non-Valvular Atrial Fibrillation. *Journal of Arrhythmology.* 2017;(87):29–32.
8. Ашихмин Я.И., Щекочихин Д.Ю. Индивидуализированная анти тромботическая терапия при фибрилляции предсердий. *Фарматека.* 2013;18(271):119–23.
9. Favaloro E, Lippi G. The new oral anticoagulants and the future of haemostasis laboratory testing. *Biochem Med* 2012;22(3):329–41.
10. Верткин А.Л., Ховасова Н.О., Алексанян Л.А. Антикоагулянты «решают вопрос». *Амбулаторный прием.* 2015;Т.1,№2(2):45–50.
11. Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasileva E.Yu. et al. Atrial Fibrillation and Flutter: Clinical Guidelines. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 185 p.
12. Alberts M., Chen Y.W., Lin J.H. et al. Risks of stroke and mortality in atrial fibrillation patients treated with rivaroxaban and warfarin. *Stroke.* 2020;51(2):549–555.
13. Benjamin E.J., Blaha M.J., Chiuve S.E. et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2017 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2017; 135.
14. Tsareva E.N., Davtyan K.V., Topchyan A.G. et al. Relationship between serum inflammatory markers and recurrent atrial fibrillation in patients undergoing pulmonary vein isolation. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(5):2579.
15. Ларина В.Н., Ойноткинова О.Ш., Майорова А.П., Егиазарян Г.А., Демидова Т.Ю. Комплексный подход к ведению мультиморбидного пациента с фибрилляцией предсердий с позиций современных рекомендаций: в фокусе внимания ривароксабан. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии,* 2021;17(3):484–491.
16. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Net clinical benefit of warfarin in patients with atrial fibrillation. A Report from the Swedish Atrial Fibrillation Cohort Study. *Circulation.* 2012;125:2298–307.
17. Raparelli V., Proietti M., Candemi R. et al. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost.* 2017;117(2): 209–218.
18. Карпов Ю.А. Ривароксабан новые возможности эффективной и безопасной профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Атмосфера. Новости кардиологии.* 2012;(2):2–7.
19. Hankey G.J., Patel M.R., Stevens S.R. et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol.* 2012;11:315–322.
20. Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Ривароксабан во вторичной профилактике кардиоэмболического инсульта: стандарты и нестандартные ситуации. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014;(1):48–53.
21. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883–91.
22. Camm A.J., Amarencu P., Haas S. et al. Turpie, on behalf of the XANTUS Investigators. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2015; 43(12):1405–1413.
23. Beyer-Westendorf J., Förster K., Pannach S. et al. Rates, management, and outcome of rivaroxaban bleeding in daily care: results from the Dresden NOAC Registry. *Blood* 2014;124:955–962.
24. Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2013;15(5):625–51.
25. Granger Ch.B., Armaganjian L.V. Should newer oral anticoagulants be used as first-line agents to prevent thromboembolism in patients with atrial fibrillation and risk factors for stroke or thromboembolism? *Circulation.* 2012;125(1):159–64
26. Fonyakin A.V. The use of rivaroxaban for secondary stroke prevention in clinical practice. The results of Russian prospective multicentre observational study Neuro-Xar. *Kardiologiya.* 2016;4:49–53.
27. Фоякин А.В. Ривароксабан при неклапанной фибрилляции предсердий: проспективные исследования и клиническая практика. *Кардиология.* 2016;56:8 87–92.
28. Decousus H, Quere I, Presles E, Becker F, Barrellier MT, Chanut M, Gillet JL, Guenneguez H, Leandri C, Mismetti P, Pichot O, Leizorovicz A. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Ann Intern Med,* 2010, 152(4): 218–224.
29. Sehat K.R., Evans R.L., Newman J.H. Hidden blood loss following hip and knee arthroplasty. Correct management of blood loss should take hidden loss into account. *J Bone Joint Surg Br.* 2004;86(4): 61–5.
30. Моисеев В.С. Ривароксабан – новый прямой ингибитор фактора Ха для приема внутрь. *Клиническая фармакология и терапия.* 2010;19(4):11–16.
31. Geerts W, Bergqvist D., Pineo G. et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th edn). *Chest,* 2008;133,381S–453S.

Применение биомаркеров при лечении ОКС на догоспитальном этапе

В.В. Ли, Г.Т. Мансурова, М.М. Камалутдинова
ОССМП область Абай, Казахстан

Несмотря на многочисленные исследования и разработки с целью ранней диагностики острого инфаркта миокарда постановка как такового диагноза на сегодняшний день на догоспитальном этапе является актуальной. Особого внимания заслуживает метод экспресс-диагностики инфаркта миокарда с помощью качественного иммунологического теста для определения содержания в крови специфического миокардиального белка тропонина – Т. В связи с чем на областной станции скорой медицинской помощи области Абай применяется на вызовах экспресс-тест (предложенный фирмой «Адал Медика», производство Корея) для определения сердечного тропонина в цельной крови, сыворотке, который качественно определяет содержание сердечного тропонина Т в крови.

Специфический миокардиальный белок тропонин Т вырабатывается в случаях повреждения сердечной мышцы коронарного генеза, который можно определить с помощью иммунологического исследования уже через 3 часа после начала ее повреждения. Так как этот белок находится в цитозоле и в сократительных волокнах, то при инфаркте миокарда наблюдается два пика повышения его концентрации в крови. Первый через 2-3 часа с максимумом через 8-10 час., второй начинается через 3 суток. Чувствительность теста через 3 часа около 60%, через 10 часов приближается к 100%, специфичность около 100%.

Экспресс-тест является универсальным и его можно использовать вне лабораторных условий. Результаты исследования можно получить в течение 20 мин. Для про-

ведения анализа на тест-полоску наносят 150 мкл крови. При инфаркте миокарда концентрация тропонина Т превышает 0,2 нг/мл и на полоске появляются две линии. При наличии одной линии тест считают отрицательным. Отсутствии контрольной линии свидетельствует о том, что тест провести не удалось. Важно, что с помощью этого метода удастся диагностировать не только крупно-, но и мелкоочаговые повреждения миокарда, что имеет значение у больных с ОКС.

Выездными бригадами СМП данный тест был использован на вызовах в 2020 г. в 1494 случаях с диагнозом ОКС с подъемом ST и ОКС без подъема ST. В 2021 г. на данных вызовах использовано в 1753 случаях, в 2022 г. – в 1702 случаях. У пациентов болевой приступ наблюдался в течение от 1 до 10 ча-

сов. В случае с острым инфарктом миокарда тест был отрицательным, что свидетельствовало об отсутствии повреждения сердечной мышцы и, вероятно, связано с относительно коротким периодом болевого приступа (1-3 часа).

Простота исследования, быстрота получения результата явились решающими факторами для исследования данного теста в условиях скорой и неотложной помощи как дополнительный метод диагностики острых нарушений коронарного кровообращения, особенно тогда, когда имеются трудности их дифференциации по данным ЭКГ (аневризма сердца, блокада ножек п. Гиса, ранее перенесенные инфаркты), однако наибольшая достоверность теста по данным зарубежных исследователей приходится на время от 12 до 48 часов от начала болевого приступа.

Количество выполненных вызовов с ОКС за 2020-2022 гг.

Годы	Население	Кол-во вызовов	Всего	%	С подъемом	%	Доставлено в ЛПУ	%	Госпитализировано	%	Без подъема	%	Доставлено в ЛПУ	%	Госпитализировано
2020	666861	221233	1494	0,6	335	22,5	321	95,8	307	95,6	1159	77,6	1121	96,7	1069
2021	619925	231483	1753	0,7	342	19,5	305	89,1	298	97,7	1411	80,4	1354	95,9	828
2022	604575	216796	1702	0,7	343	20,2	323	94,1	287	88,8	1359	79,8	1296	95,4	892

Вторичная профилактика у пациентов с ишемической болезнью сердца после реваскуляризации миокарда



С.А. Болдуева¹, Д.С. Евдокимов¹, В.М. Гузёва²

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Санкт-Петербург

²ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница»; Россия, г. Санкт-Петербург

Цель обзора: помочь врачу в беседе с пациентом дополнительно его мотивировать к соблюдению рекомендаций по вторичной профилактике в период после реваскуляризации миокарда (РМ).

Основные положения. В статье рассмотрены основные факторы риска, способствующие прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний (избыточная масса тела и ожирение, курение, гиподинамия, депрессия и тревожность, дислипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия), а также различные методы вторичной профилактики после РМ, основанные на современных данных доказательной медицины: снижение массы тела, регулярные физические тренировки, психотерапия, высокая приверженность к медикаментозной терапии.

Заключение. Проведение мероприятий вторичной профилактики чрезвычайно важно для пациентов после РМ, поскольку прогрессирование атеросклероза коронарной артерии продолжается и после хирургического вмешательства. Следовательно, в послеоперационном периоде сохраняется вероятность развития сердечно-сосудистых событий, в частности раннего перипроцедурного инфаркта миокарда, тромбоза стента, позднего рестеноза. Оптимальные медикаментозные и немедикаментозные профилактические мероприятия способствуют повышению качества жизни и улучшению прогноза у данной категории пациентов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца; сердечно-сосудистые заболевания; вторичная профилактика; реваскуляризация миокарда; здоровый образ жизни.

Вклад авторов: Евдокимов Д.С. – подготовка обзора литературы, редактирование, обработка материала; Гузёва В.М. – сбор, анализ и обобщение данных литературы, формулировка выводов; Болдуева С.А. – написание, редактирование и утверждение текста рукописи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Болдуева С.А., Евдокимов Д.С., Гузёва В.М. Вторичная профилактика у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Secondary Prevention in Patients with Ischemic Heart Disease after Myocardial Revascularization

S.A. Boldueva¹, D.S. Evdokimov¹, V.M. Guzeva²

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41 Kirochnaya Str., St. Petersburg, Russian Federation 191015

²State Budgetary Healthcare Institution "Leningrad Regional Clinical Hospital"; 45 Lunacharsky Ave., build. 2 lit. A, St. Petersburg, Russian Federation 194291

Objective of the Review: Help the doctor in a conversation with the patient to additionally motivate him to follow the recommendations for secondary prevention in the period after myocardial revascularization.

Key points. The article discusses the main risk factors that contribute to the progression of cardiovascular diseases (overweight and obesity, smoking, physical inactivity, depression and anxiety, dyslipidemia, diabetes mellitus, arterial hypertension), as well as various methods of secondary prevention after myocardial revascularization, based on modern data of evidence-based medicine: weight loss, regular physical training, psychopharmacotherapy, high adherence to drug therapy.

Conclusion. Conducting secondary prevention measures is extremely important for patients after myocardial revascularization, since the progression of coronary artery atherosclerosis continues after surgery. Therefore, in the postoperative period, the likelihood of developing cardiovascular events, in particular, early periprocedural myocardial infarction, stent thrombosis, and late restenosis, remains. Optimal drug and non-drug preventive measures improve the quality of life and improve the prognosis in this category of patients.

Keywords: ischemic heart disease; cardiovascular disease; secondary prevention; myocardial revascularization; healthy lifestyle
Contributions: Evdokimov, D.S. – preparation of a literature review, editing, processing of the material; Guzeva, V.M. – collection, analysis and generalization of literature data, formulation of conclusions; Boldueva, S.A. – writing and editing the text of the manuscript, approval of the manuscript for publication.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Boldueva S.A., Evdokimov D.S., Guzeva V.M. Secondary Prevention in Patients with Ischemic Heart Disease after Myocardial Revascularization. Doctor.Ru. 2022; 21(6): 19–24. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-6-19-24

Евдокимов Дмитрий Сергеевич / Evdokimov, D.S. – E-mail: kasabian244@gmail.com

На протяжении многих десятилетий наиболее распространенной причиной инвалидизации и смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в России остается ИБС. Неотъемлемой частью комплексного лечения различных форм ИБС является восстановление кровотока в сердечной мышце – реваскуляризация миокарда (РМ). РМ проводится с помощью дорогостоящих высокотехнологичных методов: коронарного шунтирования (КШ) и чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) путем баллонной дилатации стенозированной коронарной артерии с последующей имплантацией стента.

В многочисленных клинических исследованиях установлено, что РМ повышает качество жизни пациентов в долгосрочной перспективе, благотворно влияет на физические и психологические компоненты здоровья [1, 2]. Однако стремительное развитие методов коронарной РМ требует интенсивного проведения вторичной профилактики начиная с раннего послеоперационного периода¹.

Согласно литературным данным, около 80 % заболеваний и смертей, связанных с ИБС, обусловлены недостаточной или неадекватной коррекцией модифицируемых факторов риска². Снизить число осложнений у этих пациентов возможно с помощью ряда вмешательств, объединенных понятием «вторичная профилактика». Так, по результатам крупного исследования GOSPEL, в группе испытуемых, вовлеченных в долгосрочную программу вторичной профилактики, наблюдалось снижение частоты нефатального инфаркта миокарда (ИМ) и смертности от ССЗ на 33–48 % по сравнению с показателями контрольной группы, в которой больные получали только медикаментозную терапию [3].

Неотъемлемой частью вторичной профилактики признана кардиореабилитация (IA) [4]. Эффективность программы кардиореабилитации, проводимой на дому (посредством дистанционного наблюдения/контроля – телемониторинга) не уступала таковой у реабилитации, проводимой в специализированных

центрах, согласно систематическому обзору 12 исследований³.

При этом клиницистам рекомендуется использовать персонализированный подход к пациентам для улучшения понимания, поощрения изменения образа жизни и поддержки приверженности к медикаментозной терапии. Применение различных коммуникативных стратегий и принципов (OARS и SMART: открытые вопросы, подтверждение, слушание и обобщение) может помочь врачу взаимодействовать с больным, а также правильно подводить итоги и определять цели изменения поведения⁴.

В настоящее время использование кардиореабилитационных программ признано основополагающим методом оптимального и соответствующего клиническим рекомендациям ведения больных ИБС и ХСН, в том числе после операции КШ. В клинических наблюдениях продемонстрировано значимое уменьшение частоты кардиальных событий у пациентов, участвовавших в программах кардиореабилитации после РМ⁵.

Одним из важнейших компонентов вторичной профилактики и кардиореабилитации является модификация образа жизни. Вредные привычки (курение, употребление алкоголя в больших количествах, переизбыток и гиподинамия) увеличивают частоту рестеноза стента коронарной артерии, ускоряют прогрессирование имеющихся атеросклеротических бляшек и способствуют появлению новых. Так, например, пациентам с ИБС, перенесшим стентирование и не следующим принципам вторичной профилактики, более чем в половине случаев может потребоваться повторная РМ в последующие 3–5 лет [5].

Ниже приведены основные факторы риска, способствующие прогрессированию ССЗ и требующие активной коррекции как до, так и после РМ.

Избыточная масса тела и ожирение

Важными критериями оценки риска развития ССЗ и их осложнений являются параметры тела (мас-

са тела и объем талии). По данным эпидемиологических исследований, распространенность ожирения среди населения РФ достигает 30 % [6]. Ожирение – предиктор развития неблагоприятных событий после РМ, а также независимый фактор увеличения послеоперационной смертности и частоты рецидивов ССЗ. Достижение и поддержание нормальной массы снижают сердечно-сосудистый риск⁶.

Ключевыми диетическими факторами, способствующими предупреждению и уменьшению риска смерти от ССЗ, считаются сбалансированное питание и отказ от употребления трансжиров. Употребление насыщенных жиров, содержащихся преимущественно в сливочном масле, маргарине, мясных, молочных продуктах, должно составлять не более 10 % от общего количества калорий, а при наличии гиперхолестеринемии – не более 7 %. С другой стороны, очень ограниченное употребление жиров и масел ведет к снижению поступления с пищей витамина Е и эссенциальных жирных кислот, что, в свою очередь, уменьшает уровень холестерина (ХС) ЛПВП. Источниками жиров главным образом должны быть мононенасыщенные жирные кислоты. Показано, что средиземноморская диета с большим содержанием мононенасыщенных жирных кислот (оливкового масла), ω -3 (рыбьего жира, скумбрии, лосося, семян льна, грецких орехов) и ω -6 (растительных масел, орехов) способствует снижению уровня ХС и ассоциирована с уменьшением сердечно-сосудистого риска. Например, при употреблении рыбы до 1–2 раз в неделю регистрируется снижение как общей смертности (на 17 %), так и смертности от ИБС (на 36 %).

Количество углеводов, потребляемых с пищей, должно составлять не менее 45–55 % от общего количества калорий, но это должны быть углеводы с низким гликемическим индексом (соевые бобы, кабачки, капуста, огурцы, отруби, яблоки, клубника). Пищевые волокна, содержащиеся в бобовых, фруктах, овощах и цельнозерновых хлопьях (например, овсяных или ячменных), обладают ги-

полипидемическим действием. Так, одна порция бобовых в день снижает уровень ХС ЛПНП на 0,2 ммоль/л⁷. А на долю фруктов и овощей (без учета картофеля) в сутки должно приходиться не менее 500 г⁸, при этом не уточняется гликемический индекс данных продуктов. Однако метаанализ показал снижение риска смерти от ССЗ на 4 % на каждую дополнительную порцию фруктов (эквивалент 77 г) или овощей (эквивалент 80 г) в день, тогда как смертность от всех причин не снижалась далее даже при употреблении более чем 5 порций⁹.

Дополнительно к немедикаментозным методам коррекции массы тела у пациентов с ожирением или ИМТ ≥ 27 кг/м² и заболеванием, ассоциированным с ожирением, можно применять длительную фармакотерапию (орлистат, лираглутид). При неэффективности мер по модификации образа жизни у больных с ожирением и высоким сердечно-сосудистым риском следует рассмотреть возможность выполнения бариатрических операций (БА). Клинические исследования показали снижение риска смерти от ССЗ и общей смертности у пациентов, перенесших бариатрические операции, более чем на 50 % по сравнению с таковым у больных такой же массы, но без оперативного вмешательства¹⁰.

Курение

Известно, что курение повышает риск развития ССЗ в 2–3 раза, таким больным чаще требуются повторные госпитализации [7]. У курящих пациентов после РМ выше риск ИМ, повторных операций (более чем в 2 раза) и значительно более низкие показатели выживаемости, чем у тех, кто отказался от курения (84 против 68 %) [11]. Следует отметить, что риск сердечно-сосудистых осложнений снижается, если пациент бросает курить.

Отказ от курения на 60 % уменьшает риск ССЗ в течение 3 лет и на 36 % – риск смерти от всех причин у больных с ИБС [7]. Однако у отказавшихся от курения можно ожидать увеличения массы тела в среднем на 5 кг, но польза для здоровья при от-

казе от табака превышает риски, связанные с этим¹².

Лечащий врач должен мотивировать пациента к отказу от курения, а также информировать о современных вариантах лечения никотиновой зависимости. Применение различных фармакотерапевтических средств позволяет повысить эффективность отказа от курения¹³. Научно обоснованные лекарственные вмешательства включают никотин-замещающую терапию. Все ее формы (жевательная резинка, трансдермальные никотиновые пластыри, назальный спрей, ингалятор, сублингвальные таблетки) эффективны. Психологическую поддержку больной может получить в школе профилактики и отказа от курения или в консультативных телефонных центрах (Всероссийская телефонная линия по номеру 8-800-200-0-200).

Гиподинамия

Известно, что регулярные физические тренировки (ФТ) позволяют снизить как общую смертность, так и смертность от ИБС (на 20 и на 26 % соответственно) [8], в частности у пациентов с ИБС после ЧКВ и/или КШ. По результатам исследования ETICA, систематические ФТ после ЧКВ способствовали замедлению прогрессии атеросклероза: 7,6 против 25 % стенозов в группе контроля (без ФТ) [9]. Положительное влияние на многие факторы риска при выполнении ФТ не зависело от пола и возраста.

ФТ после КШ являются ключевым компонентом программ кардиореабилитации, поскольку способствуют повышению толерантности к физическим нагрузкам и качества жизни больных (IA)¹⁴. Полагают, что благотворный эффект дозированных динамических нагрузок обусловлен не только увеличением количества коллатералей в миокарде и открытием нефункционирующих анастомозов, но и уменьшением стресса, улучшением сна. Однако для достижения наибольшей эффективности физической кардиореабилитации участие пациента в систематизированных ФТ должно быть полноценным. По данным исследования ученых из

Англии, после 4 лет наблюдений за больными, прошедшими 36 сессий физической КР, на 47 % был меньше риск смерти и на 31 % – риск ИМ по сравнению с таковыми у пациентов, прошедших только 1 сессию¹⁵.

Следует помнить, что подбор активности ФТ должен осуществляться врачом на основе индивидуальных особенностей больного. Так, комплексная программа, включавшая 4-месячные ФТ и обучение правилам выполнения физических нагрузок, способствовала повышению пороговой мощности нагрузки на 50 %, улучшению показателей качества жизни и 3-кратному снижению числа серьезных сердечно-сосудистых осложнений [10].

Депрессия и тревожность

У людей, страдающих ССЗ, депрессия и тревожность встречаются в 3 раза чаще, чем у населения в целом, а после оперативных вмешательств изменения в эмоциональной сфере выявляются еще чаще, ухудшая прогноз у этой категории пациентов¹⁶. Именно поэтому, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, необходимо проводить оценку психосоциального состояния, поскольку психологическая коррекция (психологическая помощь (когнитивно-поведенческая терапия, релаксационные методики и фармакологические вмешательства) оказывает благоприятное влияние на психоэмоциональные факторы риска и способствует снижению риска ССЗ и сердечно-сосудистых событий¹⁷.

ЛФК, здоровое питание и отказ от курения положительно влияют на исходы депрессии¹⁸. Например, внедрение йоги в программу кардиореабилитации на долгосрочный период у пациентов после аортокоронарного шунтирования ассоциировалось с улучшением показателей качества жизни и уменьшением уровня стресса к концу 5-летнего периода наблюдения [11].

Использование психофармакотерапии у пациентов с ИБС и депрессией снижает смертность от всех причин. Недавнее исследование показало, что у лиц с острым коронарным

синдромом и депрессией лечение препаратами из фармакологической группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина приводило к снижению смертности от всех причин, частоты ИМ или ЧКВ. Применение препаратов данной группы у пациентов с ИБС и депрессией средней или тяжелой степени имеет ПА класс рекомендаций¹⁹.

Дислипидемия

Согласно результатам исследования, дислипидемия увеличивает риск ССЗ на 2–4 % [7]. Установлена сильная положительная связь между уровнями общего ХС, а также ХС ЛПНП и риском развития ССЗ²⁰.

Больные после РМ относятся к категории очень высокого риска и должны всю жизнь поддерживать целевой уровень ХС ЛПНП <1,4 ммоль/л. Но только 16 % пациентов, получая терапию статинами, достигают таких значений на отдаленном этапе после острого коронарного синдрома и вмешательства по РМ (EUROASPIRE IV). Это указывает на необходимость тщательного контроля достижения целевых показателей липидного спектра²¹.

Следует помнить, что прием гиполипидемических препаратов не исключает соблюдения гипохолестеринемической диеты. Для оценки эффективности терапии исследуют анализ крови (липидограмму) через 4–6 недель от начала лечения.

Сахарный диабет

При СД наблюдается двукратное повышение риска развития коронарной болезни сердца (КБС), кроме того, СД является самым сильным предиктором рестеноза²². Поэтому пациенты с СД, подвергшиеся РМ любого вида, имеют худший отдаленный прогноз послеоперационного периода, чем лица без нарушений углеводного обмена.

Соблюдение гипогликемической диеты, адекватные ФТ, прием сахароснижающих препаратов позволяют добиться хорошей компенсации СД, тем самым снизить риск сердечно-сосудистых осложнений. Крупные исследования доказывают безопасность новых сахароснижаю-

щих препаратов, в частности ингибиторов натрий-зависимого переносчика глюкозы 2-го типа (SGLT2), агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), и их эффективность в снижении риска сердечно-сосудистых событий²³.

Применению SGLT2 у пациентов с СД 2 типа и ХСН со сниженной фракцией выброса и/или хронической болезнью почек, а также SGLT2 или ГПП-1 у больных СД 2 типа в сочетании с атеросклеротическими ССЗ присвоен самый высокий класс рекомендаций²⁴. Для контроля степени компенсации СД исследуют содержание гликированного гемоглобина каждые 3–6 мес, для большинства пациентов его рекомендуемый целевой уровень <7 %.

Артериальная гипертензия

Наиболее распространенным фактором сердечно-сосудистого риска, тесно связанным с развитием КБС, является АГ. Известно, что возрастание АД на 7 мм рт. ст. выше исходного уровня увеличивает риск ССЗ на 27 %²⁵. В то же время данные метаанализа подтверждают, что снижение систолического АД на каждые 10 мм рт. ст. уменьшает риск КБС на 17 % [12].

Рекомендуемые целевые значения офисного АД у пациентов с АГ и КБС находятся в диапазоне 120–130/70–80 мм рт. ст. Повышение систолического АД ≥ 140 мм рт. ст. и диастолического АД ≥ 80 мм рт. ст., снижение систолического АД <120 мм рт. ст. и диастолического АД <70 мм рт. ст. ассоциированы с ухудшением прогноза.

Препаратами выбора у пациентов с АГ и КБС, улучшающими исходы, являются β-адреноблокаторы и блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы²⁶. Важная диетическая рекомендация – ограничение употребления поваренной соли (до 5 г в сутки), а также чрезмерного употребления кофеина и кофеин-содержащих напитков.

Приверженность к лечению

Абсолютный показатель риска, связанный с плохой приверженностью к лечению ССЗ, составил 13 на

100 000 смертей от ССЗ в год и 9 % всех случаев ССЗ в Европе²⁷. Комплаенс включает в себя соблюдение пациентами рекомендаций врача в отношении образа жизни и медикаментозной терапии. Важный аспект повышения приверженности к лечению – понимание пациентом сути заболевания, принципов и целей лечения (длительность, схема, режим терапии, возможные побочные эффекты при приеме препаратов), самоконтроля некоторых показателей (АД, пульса, массы тела, уровня гликемии), которые лечащий врач должен объяснить в доступной больному форме.

Пациенты, перенесшие РМ, в течение 12 месяцев после оказания медицинской помощи должны состоять на диспансерном учете у кардиолога, посещать врача не реже 2 раз в год²⁸. Оценить приверженность к медикаментозной терапии можно прямыми методами (оценка концентрации принимаемого препарата или его метаболитов в крови, непосредственное наблюдение за приемом препарата пациентом) и непрямые (подсчет принятых и оставшихся таблеток, использование электронных таблеток, проведение тестирования, например теста Мориски – Грина, оценка дневников самоконтроля)²⁹. Одним из способов улучшения приверженности является упрощение схем терапии, т. е. назначение фиксированных комбинаций препаратов.

В послеоперационный период особое внимание следует уделить назначению описанных ниже лекарственных средств.

Антитромботическая терапия

Важную роль в снижении риска ишемических осложнений, связанных с проведением РМ, играет прием ацетилсалициловой кислоты (АСК). Всем больным ИБС, в том числе перенесшим ЧКВ и КШ, АСК рекомендуется как средство вторичной профилактики (IA)³⁰. После выполнения ЧКВ в дополнение к терапии АСК рекомендованы ингибиторы рецепторов P2Y₁₂, чья эффективность доказана в крупных исследованиях (CURE, SMART-DATE) [13, 14].

Двойная антиагрегантная терапия (ДАТ), состоящая из АСК и ингибиторов P2Y₁₂, рекомендована в течение как минимум 6 месяцев независимо от типа стента, если более короткое ее использование (1–3 месяца) не показано из-за высокого риска или возникновения угрожающих жизни кровотечений (IA)³¹. Применение ДАТ у пациентов после стентирования коронарной артерии снижает риск тромбоза стента и рестеноза. В дальнейшем на протяжении всей жизни рекомендуется однокомпонентная антиагрегантная терапия (обычно АСК). Однако при высоком риске ишемических событий ДАТ (АСК в сочетании с ингибиторами P2Y₁₂ или ривароксабаном в низкой дозе) может быть продолжена через 12 месяцев после ЧКВ.

В отношении пациентов со стабильной ИБС, перенесших КШ, существуют лишь ограниченные данные. В настоящее время отсутствуют доказательства преимущества в выживаемости или уменьшении риска тромботических осложнений у данной категории больных. В свою очередь, пациентам с острым коронарным синдромом, перенесшим КШ, рекомендована ДАТ в течение как минимум 6 месяцев (IC).

Назначение тройной антитромботической терапии АСК, ингибитором P2Y₁₂ и пероральным антикоагулянтом рассматривается при наличии у больной фибрилляции предсердий, сроки лечения определяются сопоставлением ишемического и геморрагического рисков (не менее 1 недели)³².

Гиполипидемическая терапия

Не менее важную роль после операции играет гиполипидемическая терапия, способствующая до-

стижению целевых значений ХС ЛПНП (<1,4 ммоль/л), общего ХС, триглицеридов (<1,7 ммоль/л), ХС ЛПВП (> 1,0 ммоль/л для мужчин и > 1,2 ммоль/л для женщин)³³. Основной класс лекарственных средств, применяемый у пациентов с дислипидемией, – статины. Помимо основного эффекта – достижения целевых значений ХС ЛПНП, – они обладают рядом дополнительных, плейотропных свойств: противовоспалительным, антипролиферативным, антиоксидантным³⁴.

По данным метаанализа Cholesterol Treatment Trialist [15], уменьшение уровня ХС ЛПНП на каждый 1 ммоль/л на фоне интенсивной статинотерапии приводило к снижению риска основных сердечно-сосудистых событий (ИМ, смерти от ИБС или любого инсульта) на ~ 22 % и общей смертности на 10 % за 5 лет³⁵.

При недостижении целевых значений с помощью монотерапии статинами следует рассмотреть добавление селективных ингибиторов абсорбции ХС (IB). При неудаче и комбинированной терапии максимально переносимыми дозами рекомендуется назначение ингибиторов пропротеин конвертазы субтилизин-кксина типа 9 (IA)³⁶.

β-адреноблокаторы

Препараты данной фармакологической группы применяются для контроля ЧСС и симптомов стенокардии (IA). Пациенты, перенесшие КШ даже без предшествующего ИМ и принимающие β-адреноблокаторы, имели более низкий риск смерти и неблагоприятных кардиальных событий при долгосрочном наблюдении. Значительное уменьшение смертности и/или частоты сердечно-сосудистых событий регистрировалось также у больных, перенесших ИМ,

осложнившийся развитием ХСН со сниженной фракцией выброса. Прием β-адреноблокаторов следует продолжать неопределенно долго с поддержанием целевых значений ЧСС у пациентов с КБС 55–60 уд/мин³⁷.

Блокаторы ангиотензин-альдостероновой системы

Терапия препаратами данной группы (ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или, при их непереносимости, блокаторами рецепторов ангиотензина 2-го типа) рекомендована пациентам при сочетании КБС с ХСН и/или АГ и/или СД и/или с хронической болезнью почек для снижения выраженности симптомов, заболеваемости и смертности (IA)³⁸.

Заключение

Проведение мероприятий вторичной профилактики чрезвычайно важно для пациентов после реваскуляризации миокарда, поскольку прогрессирование атеросклероза коронарной артерии продолжается и после хирургического вмешательства. Следовательно, в послеоперационном периоде сохраняется вероятность развития сердечно-сосудистых событий, в частности раннего перипроцедурного инфаркта миокарда, тромбоза стента, позднего рестеноза. Оптимальные медикаментозные и немедикаментозные профилактические мероприятия способствуют повышению качества жизни и улучшению прогноза у данной категории пациентов.

«Любое эффективное кардиохирургическое вмешательство у больных ИБС не гарантирует отдаленного хорошего прогноза без продолжительной комплексной программы реабилитации и вторичной профилактики» (IA)³⁹.

¹ Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur. Heart J. 2019; 40(2): 87–165. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy394

² World Health Organization (WHO) Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control. Chapter 1. Geneva; 2011: 1–31.

³ Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018; 6: 7–122. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122

⁴ Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur. Heart J. 2021; 42(34): 3227–337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab484

⁵ Бокерия Л.А., Аронов Д.М., Барбараш О.Л., Бубнова М.Г. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. КардиоСоматика. 2016; 7(3–4): 5–71.

⁶ Кардиоваскулярная профилактика 2017...; Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice...

⁷ Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice...

⁸ Кардиоваскулярная профилактика 2017...

- ⁹ Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice...
- ¹⁰ Там же.
- ¹¹ Бокерия Л.А., Аронов Д.М., Барбараш О.Л., Бубнова М.Г. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца...
- ¹² Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice...
- ¹³ Кардиоваскулярная профилактика 2017...
- ¹⁴ Бокерия Л.А., Аронов Д.М., Барбараш О.Л., Бубнова М.Г. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца...
- ¹⁵ Там же.
- ¹⁶ Кардиоваскулярная профилактика 2017...; Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice...; Бокерия Л.А., Аронов Д.М., Барбараш О.Л., Бубнова М.Г. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца...
- ¹⁷ Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur. Heart J. 2020; 41(3): 407–77. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425
- ¹⁸ Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice...
- ¹⁹ Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice...
- ²⁰ Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes...
- ²¹ Кардиоваскулярная профилактика 2017...
- ²² Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes...
- ²³ Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes...; Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur. Heart J. 2016; 37(29): 2315–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
- ²⁴ Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice...
- ²⁵ Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes...
- ²⁶ Там же.
- ²⁷ Там же.
- ²⁸ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 марта 2019 г. № 173н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми».
- ²⁹ Кардиоваскулярная профилактика 2017...
- ³⁰ Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization...; Бокерия Л.А., Аронов Д.М., Барбараш О.Л., Бубнова М.Г. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца...; Collet J.-P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur. Heart J. 2021; 42(14): 1289–367. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575
- ³¹ Collet J.-P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation...
- ³² Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization...; Collet J.-P., Thiele H., Barbato E., Barthélémy O. et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation...
- ³³ Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes...
- ³⁴ Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur. Heart J. 2020; 41(1): 111–88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
- ³⁵ Кардиоваскулярная профилактика 2017...
- ³⁶ Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes...; Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk...
- ³⁷ Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes...
- ³⁸ Там же.
- ³⁹ Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., Carballo D. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice...; Бокерия Л.А., Аронов Д.М., Барбараш О.Л., Бубнова М.Г. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца...

Список литературы находится в редакции

Сведения об авторах / About the authors

Болдуева Светлана Афанасьевна / Boldueva, S.A. – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. eLIBRARY.RU SPIN: 3716-3375. [https:// orcid.org/0000-0002-1898-084X](https://orcid.org/0000-0002-1898-084X). E-mail: svetlanaboldueva@mail.ru
Евдокимов Дмитрий Сергеевич / Evdokimov, D.S. – аспирант кафедры факультетской терапии

ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. eLIBRARY.RU SPIN: 5260-0063. <https://orcid.org/0000-0002-3107-1691>. E-mail: kasabian244@gmail.com
Гузёва Вероника Михайловна / Guzeva, V.M. – врач-кардиолог кардиологического отделения ГБУЗ ЛОКБ. 194291, Россия, г. Санкт-Петербург, пр-т Луначарского, д. 45, кор. 2, лит. А. eLIBRARY.RU SPIN: 1374-0055. <https://orcid.org/0000-0001-8886-3086>. E-mail: veronika-guzyova72@yandex.ru

Впервые опубликовано в журнале «Терапия», Том 21, № 6, 2022 г.

Эффективность и безопасность S-амлодипина в лечении пациентов пожилого возраста с гипертонической болезнью



Л.М. Ена, В.Е. Кондратиук
ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев
Национальный медицинский университет им. О.А. Богомольца, Киев

Артериальная гипертензия (АГ) занимает особое место в гериатрической практике. Прежде всего, это наиболее распространенная хроническая патология в старости – в отдельные периоды позднего онтогенеза ее распространенность достигает 70 % [17]. В пожилом и старческом возрасте значение повышенного артериального давления (АД) как фактора риска не только не уменьшается, но и значительно (в 3-4 раза) возрастает по сравнению с больными молодого и среднего возраста [14]. АГ у пожилых людей является ведущей причиной развития таких осложнений, как инфаркт миокарда, инсульт, деменция, сердечная и почечная недостаточность, фибрилляция предсердий, частота которых прогрессивно увеличивается с возрастом, особенно после 69 лет [3].

Ключевые слова: левовращающий амлодипин, гипертоническая болезнь, лечение, пожилой возраст.

The efficiency and safety of S-amlodipine in elderly patients with essential hypertension

L.M. Yena, V.Ye. Kondratiuk

Clinical efficiency and safety of 12-weeks treatment with S-amlodipine, as well its influence on central, intracardial hemodynamics, daily dynamics of blood pressure (BP) and ECG, structural and functional state of the heart were studied in elderly hypertensives. Target level of BP was achieved in 67 % patients under daily S-amlodipine dosage 5.0–7.5 mg. The positive influence of S-amlodipine on BP circadian rhythm, left ventricular hypertrophy regression, improvement of diastolic function and decrease of cardiac arrhythmias were shown. Treatment with S-amlodipine appeared to be safe in elderly hypertensives: no cases of severe of adverse events and adverse drug reactions were reported. Facial flushing and headache (7 %) were transitory and didn't demand medicine withdrawal, while the case of the peripheral edema was registered under dosage of S-amlodipine 7.5 mg.

В настоящее время сформировалась мощная доказательная база для положительных эффектов антигипертензивной терапии у гериатрического контингента больных; она касается как изолированной систолической, так и систоло-диастолической гипертензии. В метаанализе, основанном на исследованиях SHEP, SYST-EUR, SYST-CHINA, показано снижение не только сердечно-сосудистой смертности на 25%, инсульта – на 37%, инфаркта миокарда – на 25%, но и общей смертности – на 17% у пациентов с изолированной систолической гипертензией, получавших диуретики и антагонисты кальция.

В рекомендациях, как международных, так и национальных, возраст определяют как важную детерминанту первоначального выбора антигипертензивных средств [21].

Известно, что пациенты пожилого и старческого возраста хорошо реагируют на диуретики и антагонисты кальция – именно эти группы препаратов наиболее изучены в широкомасштабных эпидемиологических исследованиях. У пациентов пожилого и старческого возраста важным этапом было установление положительной роли антигипертензивной терапии антагонистом кальция (нитрендипин, SYSTEUR) для сохранения ментальных функций [9].

Стратегической задачей антигипертензивной терапии является улучшение прогноза смертности и развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений, что определяется, прежде всего, эффективным контролем АД, а также вазо- и органопротекцией, благоприятным метаболическим

профилем фармакотерапевтического действия. Этим требованиям полностью соответствует представитель антагонистов кальция длительного действия из группы дигидропиридинов – амлодипин, входящий в список антигипертензивных препаратов первого ряда. Вместе с его безопасностью, определяемой практически отсутствием абсолютных противопоказаний к его применению, очень важной положительной чертой является полимодальность действия. Последняя дает возможность широко использовать это средство в условиях старческой полиморбидности: в случае атеросклероза сонных артерий, ишемической болезни сердца (ИБС) – стенокардии напряжения и вариантной стенокардии [13], гипертрофии левого желудочка (ЛЖ),

диастолической дисфункции ЛЖ и нарушения периферического кровообращения [20, 22]. Доказаны кардио-, вазо-, церебро- и ренопротекторные свойства амлодипина [11, 15, 20, 24]. В исследовании CORONARIA было показано, что амлодипин снижает риск развития ИБС у больных гипертонической болезнью (ГБ) с высоким сердечно-сосудистым риском [25]. Исключительно принципиальной чертой действия амлодипина является способность оказывать влияние на старение сосудов – уменьшать ригидность и улучшать податливость магистральных артерий эластичного типа [7]. Он не оказывает негативного влияния на липидный, углеводный и пуриновый обмен, а также на бронхиальную проходимость, что определяет обоснованность его использования у пожилых при таких распространенных видах коморбидной патологии, как сахарный диабет, ожирение, подагра, хронические обструктивные заболевания легких [24]. Амлодипин может применяться как в условиях монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами, причем его комбинация с блокаторами ренин-ангиотензиновой системы признана наиболее оптимальной [5, 18].

S- и R-энантиомеры амлодипина. Уже стали хрестоматийными данные о положительном влиянии амлодипина на прогноз и благоприятный профиль безопасности, полученные для рацемического препарата, то есть представленного смесью S- и R-изомеров. Вместе с тем стереоизомеры кардинально отличаются по степени их связывания с ферментами и рецепторами, трансмембранным транспортом, метаболизмом в системе цитохромов, что в значительной степени определяет различия их эффекта [2]. Блокировочную способность в отношении кальциевых L-каналов проявляют, главным образом, левовращающие энантиомеры: стереоселективная рецепторная связь S-изомеров превышает такую R-изомеров в 1000 раз [4, 26].

Таким образом, центральный механизм антигипертензивного и

антиангинального действия амлодипина – системная вазодилатация – реализуется преимущественно через левовращающий изомер. Практически без кальциеблокирующих свойств R-изомер, однако, не является инертным компонентом рацемического амлодипина. Установлена его способность стимулировать синтез оксида азота эндотелиальными клетками через кининзависимые механизмы [19].

С развитием хирально чистых форм лекарственных средств связывают возможность достижения целенаправленного действия, снижение фармакологической нагрузки за счет уменьшения дозы препаратов и, соответственно, уменьшения неблагоприятных побочных эффектов [1]. Так, хорошо известной для дигидропиридиновых антагонистов кальция в целом, и в частности амлодипина, является такая дозозависимая побочная реакция, как претибиальные отеки. Частота их может достигать 32%, в то же время при применении левовращающего изомера они встречаются значительно реже – в 1,4% случаев [19]. Их развитие связывают именно с влиянием правовращающего изомера – избыточной дилатацией прекапиллярных сфинктеров и нарушением прекапиллярного постурального вазоконстрикторного рефлекса, который в норме препятствует развитию отеков нижних конечностей в вертикальном положении [4].

Современное развитие экспериментальной и клинической фармакологии сделало возможным выделение S- и R-энантиомеров амлодипина. Результаты применения S-амлодипина в клинических исследованиях показали его эффективность в уменьшенных по сравнению с рацемическим амлодипином дозах, низкую частоту развития периферических отеков [6]. Переведение больных АГ с периферическими отеками на фоне приема рацемического амлодипина в дозе 10 мг/сут на вдвое меньшую дозу S-амлодипина (в дозе 5 мг/сут) привело к исчезновению отеков в 98,7% при аналогичном антигипертензивном эффекте.

В сравнительном исследовании S-амлодипина и рацемического ам-

лодипина, выполненном в Украине, антигипертензивная активность S-амлодипина в дозе 5 мг/сут оказалась эквивалентной вдвое большей суточной дозе амлодипина-рацемата [6]. Аналогичные результаты были получены в Корее при проведении двойного слепого перекрестного исследования с участием здоровых добровольцев: установлено отсутствие достоверных отличий в фармакодинамике и фармакокинетике S-амлодипина в дозе 5 мг и рацемического – в дозе 10 мг [12].

Учитывая вышеизложенное, левовращающий энантиомер амлодипина все шире используют в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из представителей таких лекарственных средств среди левовращающих амлодипинов в Украине является препарат семлопин («Кусум Фарм», Украина).

Цель работы – изучить клиническую эффективность и безопасность терапии S-амлодипином у пациентов пожилого возраста с гипертонической болезнью.

Материал и методы

Работа выполнена в рамках открытого проспективного несравнимого многоцентрового исследования в Украине по оценке эффективности и безопасности антигипертензивной терапии препаратом семлопин («Кусум Фарм», Украина).

Обследовано 30 больных пожилого возраста (16 мужчин и 14 женщин, средний возраст – $(64,8 \pm 1,2)$ года) с ГБ II стадии, АГ 1–2-й степени. У большинства (97%) больных регистрировали гипертрофию ЛЖ по результатам эхокардиографии. У 33% обследованных наблюдали стенокардию напряжения I–II функционального класса, у 56,7% – избыточную массу тела и алиментарно-конституционное ожирение.

В фазе отмыывания-скрининга (1 нед) не принимали антигипертензивные препараты, в лечебной фазе (12 нед) исследуемый препарат – S-амлодипин (семлопин, «Кусум Фарм», Украина) – принимали один раз в сутки утром. На этапе скрининга оценивались данные общеклинического исследования, ЭКГ, лабораторных анализов и

доплерэхокардиографии (оценка фракции выброса ЛЖ) с точки зрения соответствия критериям привлечения. После введения пациента в исследование и после завершения 12-недельной терапии осуществляли суточное мониторирование ЭКГ и АД, доплерэхокардиографию, лабораторные исследования, оценивали качество жизни. Переносимость S-амлодипина, соматический статус больного, офисное АД определяли при каждом очередном визите (интервал – 2 нед). Измеряли АД ртутным сфигмоманометром утром в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации кардиологов. Рассчитывали пульсовое АД (ПАД). Терапию считали эффективной при достижении к концу периода лечения целевого АД (менее 140/90 мм рт. ст.) и удовлетворительной – при снижении офисного систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД более чем на 10 и 5 мм рт. ст. соответственно.

Суточное мониторирование АД и ЭКГ осуществлялось с использованием аппарата «Кардиотехника-4000» (ЗАО «Инкарт», Россия) по стандартному протоколу. АД измеряли каждые 15 мин в дневное и 30 мин в ночное время суток с регистрацией средних (ср.), максимальных (макс.), минимальных (мин.) значений в сутки (сут.) в дневные (д) и ночные (н) часы, с расчетами индекса времени, варибельности САД и ДАД, скорости утреннего подъема, суточных индексов САД и ДАД. Пациенты были ранжированы на *dipper*, *non-dipper*, *night-peaker* и *over-dipper*. Анализ мониторинга ЭКГ предполагал оценку частоты сокращений сердца (ЧСС), желудочковых и суправентрикулярных эктопических сокращений.

Структурно-функциональное состояние сердца изучали методом доплерэхокардиографии в М- и В-режимах на аппарате Versa-Pro (Siemens, Германия) в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества, при исследовании диастолической функции ЛЖ реализован метод импульсно-волновой доплерографии. Определяли и рассчитывали: конечнодиастолический и конечно-

Таблица 1. Динамика офисных значений АД, ЧСС у пожилых пациентов с ГБ под влиянием антигипертензивной терапии S-амлодипином

Показатель	Величина показателя (М±m)	
	до лечения	после лечения
САД, мм рт. ст.	159,0±3,7	140,1±2,2*
ДАД, мм рт. ст.	92,3±2,4	84,7±2,2*
ПАД, мм рт. ст.	66,7±3,8	55,7±2,1*
ЧСС за 1 мин	65,6±3,1	66,5±2,2

Примечание: * – разница показателей достоверна в сравнении с такими до лечения (P<0,01).

Таблица 2. Динамика показателей суточного мониторирования АД у пожилых пациентов с ГБ под влиянием терапии S-амлодипином

Показатель	Величина показателя (М±m)	
	до лечения	после лечения
САДд, мм рт. ст.	149,9±2,8	136,5±2,9*
ДАДд, мм рт. ст.	88,7±2,0	81,9±2,2*
САДн, мм рт. ст.	136,7±3,1	118,3±3,4*
ДАДн, мм рт. ст.	80,7±2,0	72,1±2,3*
САДмакс. сут., мм рт. ст.	205,4±5,4	181,4±4,1*
САДмин. сут., мм рт. ст.	107,8±4,6	98,6±3,5*
САДср. сут., мм рт. ст.	157,6±2,4	138,7±2,1*
ДАДмакс. сут., мм рт. ст.	123,9±4,6	118,1±5,1*
ДАДмин. сут., мм рт. ст.	54,6±2,3	48,8±1,7*
ДАДср. сут., мм рт. ст.	86,5±1,8	77,1±1,5*
Суточный индекс САД, %	8,2±1,4	13,2±1,5*
Суточный индекс ДАД, %	9,9±1,7	12,5±1,8**
Индекс времени САД, %	88,2±2,1	38,3±1,9*
Индекс времени ДАД, %	64,0±2,0	21,0±1,8*
Скорость утреннего подъема САД, мм рт. ст./час	23,9±3,1	24,5±2,8
Скорость утреннего подъема ДАД, мм рт. ст./час	17,2±1,6	18,5±2,8
Варибельность САДд, мм рт. ст.	17,4±0,9	15,3±0,7**
Варибельность САДн, мм рт. ст.	13,0±0,5	12,8±0,5
Варибельность ДАДд, мм рт. ст.	12,7±0,5	12,1±0,4
Варибельность ДАДн, мм рт. ст.	12,2±0,7	10,1±0,4

Примечание: * – разница показателей достоверна в сравнении с такими до лечения (P<0,01).

систолический размер ЛЖ, конечнодиастолический (КДО) и конечносистолический (КСО) объем ЛЖ, фракцию выброса ЛЖ, индексы КДО и КСО ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки (ТЗС) и индекс массы миокарда ЛЖ. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали на основании анализа времени извольномического расслабления (IVRT), времени замедления раннего диастолического наполнения (DT), максимальной скорости раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения и их соотношения – Е/А.

В панель лабораторных исследований входили общеклинический и

биохимический анализ крови (количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, концентрация гемоглобина, К+, Na+, общего билирубина, креатинина, глюкозы крови, активность АЛТ, АСТ), общеклинический анализ мочи.

Статистическая обработка базы данных была осуществлена с использованием электронных таблиц Excel и пакета статистических программ Statistica 6.0. Рассчитывали средние величины (М), их стандартные средние ошибки (m). Для сравнения средних значений использовали t-тест для связанных выборок. Достоверными считали разницу при значениях P<0,05.

Результаты и их обсуждение

Средняя доза S-амлодипина составляла (5,5±0,2) мг/сут, при этом 80% больных принимали препарат в дозе 5 мг и 20% – 7,5 мг.

Под влиянием лечения отмечено улучшение качества жизни, что проявлялось прежде всего уменьшением симптомов. Так, у больных ГБ уменьшились общая слабость (50%), одышка при физической нагрузке (57%), частота и интенсивность головных болей и головокружения (66%). Ни у одного из пациентов не наблюдалось характерного для больных в позднем онтогенезе развития ортостатической гипотензии, определяемого как снижение АД более 20/10 мм рт. ст. при переходе из клино- в ортостаз.

Отмечена хорошая переносимость препарата – ни в одном из случаев не возникла необходимость его отмены. Появление отека ступней зарегистрировано в одном наблюдении на фоне приема S-амлодипина в дозе 7,5 мг/сут. У двух пациентов в начале терапии наблюдали покраснение лица и головную боль, которые прошли самостоятельно до 3-5-х суток терапии и не требовали медикаментозной коррекции или отмены препарата.

Анализ динамики средних величин лабораторных показателей не выявил существенных изменений показателей липидного спектра крови, глюкозы, трансаминаз, электролитов, мочевины, креатинина плазмы крови.

Целевой уровень САД был достигнут у 66,6% больных, ДАД – у 100% наблюдений, что свидетельствует о высокой антигипертензивной активности препарата. При этом в случаях, когда не был достигнут целевой уровень САД, его значение не превышало 145 мм рт. ст.

Антигипертензивная монотерапия S-амлодипином у больных ГБ пожилого возраста приводила к достоверному снижению офисного САД и ДАД (соответственно на 11,8 и 8,2%) (табл. 1). Более всего снижался уровень ПАД – на 16,5 %, повышение которого наиболее характерно именно для старших возрастных групп и отражает ухудшение эластичных свойств магистральных ар-

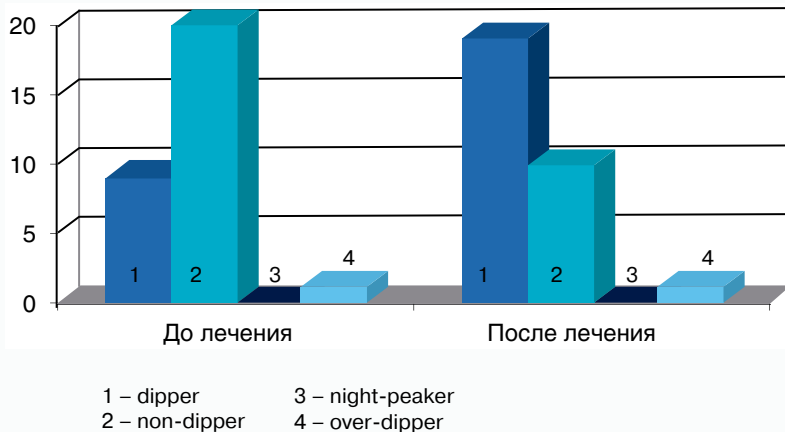


Рисунок. Изменение суточного профиля АД у больных ГБ под влиянием терапии S-амлодипином в течение 3 мес.

терий. Статистически значимые изменения ЧСС не зарегистрированы, что свидетельствует об отсутствии рефлекторной тахикардии.

Изучение циркадного ритма АД подтвердило высокую антигипертензивную активность S-амлодипина. Все показатели АД – САД, ДАД и ПАД – достоверно снижались как в дневное, так и в ночное время (табл. 2).

Так, средний дневной, средний ночной, среднесуточный, максимальный и минимальный уровни САД снизились соответственно на 8,9; 13,5; 12; 11,7 и 8,5%. Аналогичную динамику наблюдали и по ДАД: уменьшение соответственно на 7,7; 10,7; 10,9; 4,7 и 10,3%. О снижении гипертензивной нагрузки в течение суток свидетельствует выраженное уменьшение индекса времени: для САД – на 50%, то есть снижение вдвое, для ДАД – на 43%. На фоне проведенной терапии на 12,1% уменьшилась первоначально повышенная вариабельность САД (норма менее 15 мм рт. ст.) в дневное время, аналогичная тенденция наблюдалась для вариабельности ДАД в ночное время суток, при этом скорость утреннего подъема АД оставалась неизменной. Рост степени ночного снижения САД и ДАД (соответственно 5 и 2,6%) свидетельствует о восстановлении нормального суточного профиля АД. Это оказывалось достоверным (P<0,05) уменьшением количества пациентов с нарушенным профилем АД по типу non-dipper с 20 (66%) до 10 (33%) и соответствующим увеличением числа больных с физиологическим про-

филем АД dipper (рис.).

Таким образом, у пожилых пациентов с ГБ длительная терапия S-амлодипином обеспечивала эффективный и адекватный контроль АД. При этом степень выраженности антигипертензивного эффекта при лечении S-амлодипином не зависела от пола, длительности ГБ, наличия ожирения и ИБС. Высокая эффективность S-амлодипина у пациентов пожилого возраста отмечена и в субанализе, который базируется на опубликованных результатах лечения 4089 больных [23]. Использование левовращающего изомера у пациентов пожилого возраста обосновано также изменением фармакокинетического профиля рацемического амлодипина, в результате чего при 10-дневном приеме препарата отношение R(+)/S(-) значительно больше у пожилых людей, чем у молодых. Этим, в основном, объясняется гораздо большая частота развития отеков у больных старшего возраста [16].

Анализ данных суточного мониторинга ЭКГ показал отсутствие достоверных различий значений среднесуточной, максимальной и минимальной ЧСС в сутки до и после терапии (табл. 3). Зарегистрированные до лечения нарушения ритма сердца оказывались преимущественно единичными наджелудочковыми и желудочковыми экстрасистолами, однако их количество не превышало нормы.

Не наблюдали каких-либо проаритмогенных эффектов терапии. Более того, количество единичных наджелудочковых экстрасистол до-

стоверно снизилось, а единичных желудочковых – проявляло тенденцию к снижению. Также у двух пациентов после 12-недельного курса лечения исчезли зарегистрированные в начале парные желудочные (2-3 в сутки) экстрасистолы.

В значительной степени это можно связать с антиишемической активностью препарата. Так, у больных с ИБС, стенокардией напряжения II функционального класса (10 наблюдений) вместе с антиангинальным отмечен также антиишемический эффект S-амлодипина. Суммарное время ишемии у них достоверно уменьшалось с $46,2 \pm 11,6$ до $18,2 \pm 8,2$ с. О благоприятном влиянии на электрическую нестабильность и ишемию миокарда (но у больных младшего возраста с ГБ и ИБС) свидетельствуют и результаты исследований В.К. Серковой и соавторов [6].

Антигипертензивная терапия S-амлодипином обуславливала отчетливую положительную динамику структурно-функционального состояния сердца у пациентов пожилого возраста с ГБ. Так, если размер левого предсердия на фоне терапии S-амлодипином имел лишь тенденцию к уменьшению, то индекс массы миокарда ЛЖ снижался (главным образом, за счет ТМЖП и ТЗС ЛЖ) при отсутствии достоверных изменений размера ЛЖ (табл. 4).

На фоне устойчивого снижения АД и уменьшения степени гипертрофии ЛЖ наблюдали улучшение параметров, характеризующих его насосную функцию. По результатам анализа начальных показателей диастолической функции ЛЖ (согласно критериям Европейского общества кардиологов, 2009) у 29 (96,7%) пациентов была выявлена диастолическая дисфункция ЛЖ по типу нарушения его расслабления (1-й тип). У одного больного показатели функции расслабления ЛЖ не отличались от нормы. Терапия S-амлодипином в течение 3 мес у пожилых пациентов с ГБ обуславливала улучшение диастолической функции ЛЖ, что оказывалось достоверным увеличением на 10,3% отношения Е/А (главного маркера диастолической дисфункции ЛЖ) и уменьшением

Таблица 3. Показатели 24-часового холтеровского мониторинга ЭКГ у пожилых пациентов с ГБ на фоне терапии S-амлодипином

Показатель	Величина показателя (M±m)	
	до лечения	после лечения
ЧСС ср. сут. за 1 мин	69,1±1,3	69,5±1,4
ЧСС макс. сут. за 1 мин	123,6±1,9	124,6±2,2
ЧСС мин. сут. за 1 мин	53,3±0,7	53,5±0,8
Наджелудочковые эктопические сокращения, в сутки	112,4±20,7	60,2±18,6*
Желудочковые эктопические сокращения, в сутки	94,6±22,5	52,4±19,3

Примечание: * – разница показателей достоверна в сравнении с такими до лечения (P<0,01). То же в табл. 4.

Таблица 4. Динамика показателей структурно-функционального состояния сердца у пожилых пациентов с ГБ на фоне лечения S-амлодипином

Показатель	Величина показателя (M±m)	
	до лечения	после лечения
ЧСС ср. сут. за 1 мин	69,1±1,3	69,5±1,4
ЧСС макс. сут. за 1 мин	123,6±1,9	124,6±2,2
ЧСС мин. сут. за 1 мин	53,3±0,7	53,5±0,8
Наджелудочковые эктопические сокращения, в сутки	112,4±20,7	60,2±18,6*
Желудочковые эктопические сокращения, в сутки	94,6±22,5	52,4±19,3

продолжительности IVRT (см. табл. 4). Систолическая функция ЛЖ достоверно не изменялась, что можно объяснить исходно нормальными ее значениями.

Выводы

1. S-амлодипин – эффективный антигипертензивный препарат для лечения гипертонической болезни у пожилых пациентов: целевого уровня артериального давления достигают 67% больных, и это не зависит от пола, длительности артериальной гипертензии, наличия сопутствующей ишемической болезни сердца и избыточной массы тела.

2. Терапия S-амлодипином обеспечивает нормализацию нарушенного суточного профиля АД – на фоне уменьшения практически вдвое индекса времени снижается вариабельность давления, повышается степень его ночного снижения, что сопровождается увеличением количества пациентов с физиологическим типом циркадного ритма артериального давления.

3. Лечение S-амлодипином не связано с рефлекторной тахикардией и проаритмогенным эффек-

том. Более того, существует четкая тенденция к уменьшению количества желудочковых и наджелудочковых экстрасистол. S-амлодипин оказывает антиангинальный и антиишемический эффект (уменьшение длительности и выраженности депрессии сегмента ST).

4. Обратное развитие гипертрофии левого желудочка, главным образом за счет уменьшения толщины стенок, под влиянием лечения S-амлодипином сопровождалось улучшением его первоначально нарушенной диастолической функции.

5. S-амлодипин – метаболически нейтральный антигипертензивный препарат, не оказывающий негативного влияния на липидный спектр крови, уровни глюкозы, креатинина, трансаминаз. Это позволяет использовать его у больных с коморбидной патологией. В суточной дозе 5 мг не вызывает развития периферических отеков. Побочные реакции в виде покраснения лица, головной боли в 7% относились к незначительным, ожидаемым и не требовали отмены препарата, коррекции дозы и назначения лекарственных средств для фармакотерапии осложнений.

Список литературы:

1. Арсеньева К.Е. S-амлодипин: новые возможности фармакотерапии артериальной гипертензии // Рус. мед. журн.– 2008.– № 16 (21).– С. 1466–1496.
2. Бабушкина А.В. Оптически чистые соединения – ключ к будущему. S-амлодипин // Укр. мед. журн.– 2009.– № 5 (73).– С. 33–39.
3. Горбась І. М. Епідеміологія основних факторів ризику серцево-судинних захворювань // Артеріальна гіпертензія.– 2008.– № 2.– С. 13–18.
4. Лутай М.И., Лысенко А.Ф., Моисеенко О.И. Использование оптических изомеров известных сердечно-сосудистых средств – путь к повышению их эффективности и переносимости // Укр. кардіол. журн.– 2009.– № 4.– С. 13–23.
5. Нетяженко В.З., Барна О.М., Бичко М.В. Дигідропіридинові антагоністи кальцію тривалої дії у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця: місце нормодипіну // Мистецтво лікування.– 2003.– № 4.– С. 54–58.
6. Серкова В.К., Кузьміна Н.В., Ясер С.Х. Порівняльна оцінка ефективності та безпечності рацемічного амлодипіну і його S-енантіомеру у хворих на гіпертонічну хворобу // Лікарська справа.– 2009.– № 3–4.– С. 39–44.
7. Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д., Кушнір С.М. Пружнорозтяжні властивості артерій еластичного і м'язового типу у хворих з м'якою та помірною артеріальною гіпертензією і вплив на них терапії лозартаном порівняно з амлодипіном // Серце і судини.– 2006.– № 1.– С. 63–69.
8. Aronow W.S., Fleg J.L., Pepine C.J. et al. ACCF/AHA 2011 Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents // Circulation published online.– 2011.
9. Acelajado M.C. Optimal management of hypertension in the elderly patients // Integ. Blood Press. Control.– 2010.– Vol. 3.– P. 145–153.
10. European Society of Hypertension – European Society of Cardiology Committee: 2007 ESH/ESC guidelines for management of arterial hypertension // Eur. Heart J.– Vol. 28 (12).– P. 1462–1536.
11. Ito Y., Araki N. Calcium antagonists: current and future applications based on new evidence. Neuroprotective effect of calcium antagonists // Clin. Calcium.– 2010.– Vol. 20 (1).– P. 83–88.
12. Kim B.H., Kim J.R., Kim M.G. et al. Pharmacodynamic (hemodynamic) and pharmacokinetic comparisons of S-amlo-dipine gentisate and racemate amlodipine besylate in healthy Korean male volunteers: two double-blind, randomized, two-period, two-treatment, two-sequence, double-dummy, single-dose crossover studies // Clin. Ther.– 2010.– Vol. 32 (1).– P. 193–205.
13. Li Y., Ma S.M., Du M. et al. Perindopril, amlodipine and telmisartan improve arterial stiffness in patients with hypertension // Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.– 2009.– Vol. 37 (10).– P. 908–912.
14. Mateos-Caceres P.J., Zamorano-Leyn J.J. Rodríguez-Sierra P. et al. New and old mechanisms associated with hypertension in the elderly // Int. J. Hypertens.– 2012.– Vol. 150.– P. 107.
15. Miyagawa K., Dohi Y., Nakazawa A. et al. Renoprotective effect of calcium channel blockers in combination with an angiotensin receptor blocker in elderly patients with hypertension. A randomized crossover trial between benidipine and amlodipine // Clin. Exp. Hypertens. – 2010.– P. 32 (1).– P. 1–7.
16. Ohmori M., Arakawa M., Yarada R. et al. Stereoselective pharmacokinetics of amlodipine in elderly hypertensive patients. // Amer. J. Ther.– 2003.– Vol. 10 (1).– P. 298–310.
17. Ooi H.H.L., Coleman P.L., Duggan J., O'Meara Y.M. Treatment of hypertension in the elderly // Current Opinion in Nephrology and Hypertension.– 1997.– Vol. 6 (5).– P. 504–509.
18. Pareek A., Chandurkar N.B., Sharma R. et al. Efficacy and tolerability of a fixed-dose combination of metoprolol extended release/ amlodipine in patients with mild-to-moderate hypertension: a randomized, parallel-group, multicenter comparison with losartan plus amlodipine // Clin. Drug Investig. – 2010.– Vol. 30 (2).– P. 123–131.
19. Patil P.A., Kothekar M.A. Development of safer molecules through chirality // Indian J. Med. Sci.– 2006.– Vol. 60 (10).– P. 427–437.
20. Rosendorff C., Dubiel R., Xu J. et al. Comparison of olmesartan medoxomil versus amlodipine besylate on regression of ventricular and vascular hypertrophy // Amer. J. Cardiol.– 2009.– Vol. 104 (3).– P. 359–365.
21. Stokes G.S. Management of hypertension in the elderly patients // Clin. Interv. Aging – 2009.– Vol. 4.– P. 379–389.
22. Tapp R.J., Sharp A., Stanton A.V. et al. Differential effects of antihypertensive treatment on left ventricular diastolic function: an ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) substudy // Amer. Coll. Cardiol.– 2010.– Vol. 55 (17).– P. 1875–1881.
23. Thacker Y.H. S-amlodipine – the 2007 clinical review // J. Indian Med. Ass.– 2007.– Vol. 105 (4).– P. 180–182.
24. Toto R.D., Tian M., Fakouhi K. et al. Effects of calcium channel blockers on proteinuria in patients with diabetic nephropathy // J. Clin. Hypertens.– 2008.– Vol. 10 (10).– P. 761–769.
25. Zamorano J., Rodriguez P., Cosin J. et al. Amlodipine reduces predicted risk of coronary heart disease in high-risk patients with hypertension in Spain (The CORONARIA Study) // J. Int. Med. Res.– 2008.– Vol. 36 (6).– P. 1399–1417.
26. Zhang P., Loke K.E., Mital S. et al. Paradoxical release of nitric oxide by L-type calcium channel antagonists, the R(+) enantiomer of amlodipine // J. Cardiovasc. Pharmacol.– 2002.– Vol. 32 (2).– P. 208–214.

Впервые опубликовано в «Український кардіологічний журнал» 1/2013, с. 89-95.

Левамлодин

СЕМЛОПИН



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

♥ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

♥ ХРОНИЧЕСКАЯ СТАБИЛЬНАЯ СТЕНОКАРДИЯ

♥ ВАЗОСПАСТИЧЕСКАЯ СТЕНОКАРДИЯ
(СТЕНОКАРДИЯ ПРИНЦМЕТАЛА)



МНН: Левамлодин
Таблетки 2,5 мг и 5 мг

Способ применения и дозы

Для лечения артериальной гипертензии и стенокардии обычная начальная доза препарата СЕМЛОПИН® составляет 2,5 мг S(-) амлодипина 1 раз в сутки. В зависимости от реакции пациента на терапию дозу можно повысить до максимальной дозы, которая составляет 5 мг S(-) амлодипина 1 раз в сутки.

Побочные действия:

сонливость, головокружение, головная боль, (особенно в начале лечения); приливы; боль в животе, тошнота, диспепсия, изменение привычного режима функционирования кишечника (включая диарею и запор); отек, припухлость в лодыжке, судороги мышц.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к производным дигидропиридина, амлодипина и/или к другим компонентам препарата;
- артериальная гипотензия тяжелой степени;
- шок (в том числе кардиогенный);
- обструкция выводящего тракта левого желудочка (например, стеноз аорты тяжелой степени);
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда;
- детский возраст до 18 лет.

Лекарственные взаимодействия

Одновременное применение СЕМЛОПИНА® и ингибиторов СYP3A4 мощного или умеренного действия (ингибиторы протеаз, азольные противогрибковые средства, макролиды, такие как эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) может привести к значимому повышению экспозиции левамлодипина. Влияние СЕМЛОПИНА® на другие лекарственные средства. Гипотензивный эффект левамлодипина потенцирует гипотензивный эффект других антигипертензивных средств. СЕМЛОПИН® не влияет на фармакокинетику atorvastatina, дигоксина, варфарина.

Особые указания

Беременность и период лактации. Применять СЕМЛОПИН® в период беременности рекомендуется лишь в тех случаях, когда нет более безопасной альтернативы, а риск, связанный с самим заболеванием, превышает возможный вред от лечения для матери и плода. **Период кормления грудью.** При принятии решения о продолжении кормления грудью или о применении СЕМЛОПИНА® необходимо оценивать пользу от кормления грудью для ребенка и пользу от применения препарата для матери.

Условия отпуска из аптек По рецепту.

Адрес организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства: ТОО «Дері-Фарм (Казахстан)», г. Алматы, пр. Достык, 117/6, БЦ «Хан-Тенгри». Телефон/факс: 8(727) 295-26-50 Электронная почта: phv@kusum.kz

PK-LS-5№019882 06.04.2018 г. - 06.04.2023 г.
PK-LS-5№019883 09.04.2018 г. - 09.04.2023 г.



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ



Ведение пациентов с внезапным повышением артериального давления: современный взгляд на проблему

В Казахстане в последние годы наблюдается тенденция к росту артериальной гипертензии с кризовым течением, что является одной из самых частых причин обращения за скорой медицинской помощью (СМП). Так, в общей структуре экстренных вызовов, вызовы к пациентам с артериальной гипертензией составляют большую часть – 51,2%, из которых высокий удельный вес вызовов (49,5%) обусловлен кризовым течением гипертонической болезни [1]. Действительно, гипертонический криз является самой неотложной ситуацией, с которой постоянно сталкиваются врачи различных специальностей. На эту тему наш корреспондент к.м.н. Садыкова У.Т. беседует с профессором, доктором медицинских наук, кардиологом Джунусбековой Гульнара Алдешовной.

– Каковы причины внезапных на фоне терапии подъемов артериального давления (АД) до высоких цифр – гипертонических кризов (ГК)?

Несмотря на улучшение лечения АГ в мире в последние десятилетия, частота экстренных и неотложных гипертонических состояний не снизилась. Развитию их способствуют ограниченный доступ к медицинской помощи и несоблюдение режима приема антигипертензивных препаратов. Это подтверждается данными, показывающими, что многие пациенты, обращающиеся в экстренном порядке по поводу АГ, не получали регулярной антигипертензивной терапии. Внезапное (на фоне терапии) повышение АД – систолического до 180 мм рт. ст. и более и/или диастолического АД 110 мм рт. ст. – согласно прежней классификации называлось гипертоническим кризом. Ранее кризы подразделяли на два типа: осложненные («hyperintensive emergency») и неосложненные («hyperintensive urgency»). Причинами развития ГК могут быть: эмоциональный стресс, чрезмерная физическая нагрузка, метеорологические колебания, введение симпатомиметических средств, хирургические вмешательства при наличии вторичных форм АГ, гормональные сдвиги у женщин (менструальный цикл, менопауза, беременность) и пр.

Течение осложненных ГК сопровождается повреждением органов-мишеней (сердце, головной мозг, почки, сосуды), которое во многих случаях может представлять угрозу для жизни пациента и требует срочного, но осторожного (!) гипотензивного парентерального лечения. Для неосложненных ГК



Джунусбекова Гульнара Алдешовна, д.м.н., ассоциированный профессор, Президент ОО «Общество специалистов по артериальной гипертензии и кардиоваскулярной профилактике», профессор кафедры кардиологии НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова», РК

также характерно выраженное и внезапное повышение АД, но без острого поражения органов-мишеней. В этом случае криз как правило купируется пероральными антигипертензивными препаратами.

В последних рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) 2018 года [2], на которых основан наш республиканский клинический протокол, а также позиционных документах экспертов по АГ ЕОК 2019 г. [3], термин «осложненный ГК» заменен на определение **экстренная гипертензия** – тяжелая гипертензия (чаще 3 степени) с признаками острого повреждения органов-мишеней, требующая чаще всего немедленного, но осторожного снижения АД обычно внутривенной терапией. В данном случае типичными проявлениями ГК будут следующие состояния:

- злокачественная АГ 3-й степени, ассоциированная с кровоизлияниями на глазном дне и/или отеком соска зрительного нерва, микроангиопатиями и синдромом диссеминированного внутрисосуди-



стого свертывания, энцефалопатией, острой сердечной недостаточностью, нарушением функции почек;

- тяжелая АГ, ассоциированная с другими клиническими состояниями (острая ишемия миокарда или острая сердечная недостаточность, диссекция аорты и др.);
- АГ при феохромоцитоме;
- выраженная АГ или преэклампсия у беременных женщин;
- АГ, осложнившаяся геморрагическим инсультом.

Вышеперечисленные состояния требуют незамедлительной парентеральной антигипертензивной терапии.

Прежнее название «неосложненный ГК» в рекомендациях ЕОК 2018 г. позиционируется как **неотложный ГК** без острого поражения органов-мишеней. Хотя этим больным требуется снижение АД, они обычно не нуждаются в госпитализации и снижение АД возможно с помощью приема пероральных препаратов с обязательным амбулаторным наблюдением врачебного персонала с мониторингом АД.

Вместе с тем, в обновленном заключении экспертов ЕОК 2019 г. понятие гипертонический криз сохраняется только в **экстренных** случаях, когда показана госпитализация и срочная парентеральная терапия. Причина такого предложения кроется в отсутствии доказательной базы большей эффективности начальной тактики более быстрого снижения АД у пациентов с неосложненными ГК по сравнению с начальной тактикой подбора стандартной терапии медленнодействующими антигипертензивными препаратами при ГК с осложнениями и влияние обоих вариантов на риск развития сердечно-сосудистых осложнений, прогноз и контроль АД через 6 месяцев. Вместо термина «неосложненный криз» предложено использовать определение «выраженное повышение АД в отсутствие поражения органов-мишеней».

– Сохраняется ли терминология «гипертонический криз» в практическом здравоохранении Казахстана?

В настоящее время в РК действует клинический протокол по АГ, одобренный в 2019 г. Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг МЗ РК. Протокол основан на рекомендациях ЕОК по АГ 2018 г. и в нем также включено определение ГК как **экстренная АГ** (гипертонический криз) 3-й степени с признаками острого повреждения органов-мишеней, требующая чаще всего немедленного, но осторожного снижения АД обычно внутривенной терапией. Таким образом, понятие «неосложненный гипертонический криз» не включено в Протокол [4].

Приведены показания к экстренной госпитализации, согласно «Правилам оказания стационарной помощи» приказа Министра здравоохранения и социального развития РК от 29 сентября 2015 года №761, с обновлениями от 16.04.2019 №ҚР ДСМ-39: 1)

гипертонический криз (экстренное гипертензивное состояние), не купирующийся на догоспитальном этапе, в том числе в приемном отделении; 2) гипертонический криз с выраженными проявлениями гипертонической энцефалопатии. В протоколе приведены экстренные состояния при АГ, требующие немедленного снижения АД с помощью внутривенных лекарственных средств: гипертензивная энцефалопатия, острая сердечная недостаточность, острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровотока, острая диссекция аорты, гипертензивная ретинопатия (геморрагии и/или отек диска зрительного нерва), острая почечная недостаточность, преэклампсия и эклампсия.

– Какова статистика «гипертонических кризов» в Казахстане и какова доля неосложненных ГК, не предполагающих срочной госпитализации пациента?

За 2022 год было осуществлено 873 522 вызова СМП по поводу АГ, что составило 65% всех вызовов по поводу сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Если основываться на эпидемиологических данных, представленных в позиционном документе экспертов по АГ, можно условно посчитать, что их количество примерно 218 380 вызовов (25%). Остальные 655 142 вызова (75%) скорее всего связаны с клинической ситуацией «выраженного повышения АД в отсутствие поражения органов-мишеней», т.е. с «неосложненным ГК». Это огромное число пациентов с неконтролируемой АГ. Они обычно не нуждаются в экстренной госпитализации, но требуют тщательного амбулаторного наблюдения кардиолога с целью оптимального подбора антигипертензивных средств для достижения целевого уровня АД. Вместе с тем, увеличение частоты вызовов СМП истощает ресурсы здравоохранения в целом, не влияя на благоприятный прогноз пациентов с АГ.

Что касается мировой статистики ГК, то по данным крупного многоцентрового исследования Италии, один из каждых 200 пациентов с АГ обращается в отделение неотложной помощи с подозрением на ГК. Из них около 25% являлись осложненными ГК, включая 31% ГК с отеком легких, 22% с инсультом, 18% с инфарктом миокарда, 8% с острой диссекцией аорты, 6% с острой почечной недостаточностью и 5% с гипертонической энцефалопатией [5]. Эта пропорция особенно не изменилась за последние два десятилетия и кажется сопоставимой на разных континентах.

– Какова методика и тактика оказания неотложной помощи пациентам в зависимости от клинических проявлений при внезапных подъемах АД?

При ГК особенно важно выбрать правильную тактику лечения пациента. Прежде всего при оказании неотложной помощи следует считать основным положением то, что быстрое и значительное снижение

АД более опасно, чем его высокий уровень. Согласно рекомендациям ЕОК по АГ, пациентов с внезапными подъемами АД без поражения органов-мишеней можно лечить пероральными гипотензивными препаратами или адаптацией применяемых ими антигипертензивных препаратов. Терапевтическая цель – контролируемое плавное (!) снижение АД до безопасного уровня без риска гипотензии и сердечно-сосудистых осложнений. Нифедипин короткого действия не следует использовать из-за быстрого падения АД. Имеются ограниченные данные об оптимальном лечении в этой ситуации такими препаратами, как каптоприл, лабеталол (не зарегистрирован в РК) и нифедипин ретард. После принятия решения о назначении препарата предлагается период наблюдения не менее 2-х часов для оценки эффективности и безопасности снижения АД.

– Существуют ли в общественном здравоохранении РК регламентирующие документы, в которых описывается алгоритм проведения неотложных мероприятий при ГК?

В Казахстане действует клинический протокол диагностики и лечения ГК, одобренный Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг МЗиСР РК от 2016 года [4]. Однако следует отметить отсутствие в данном документе современных мировых рекомендаций по терминологии, классификации, терапии симптомов повышенного АД, также имеются отдельные разночтения в республиканских протоколах по АГ и по ГК. Следует обратить внимание на перечень в протоколе нежелательных препаратов для терапии неосложненного ГК, в особенности на их эффективность, наличие побочного действия. Так, рекомендуемый нифедипин короткого действия в современной лечебной тактике не следует принимать из-за резкого падения АД. Не стоит рассматривать и бета-блокаторы как препараты первого ряда в лечении АГ ввиду ряда абсолютных противопоказаний (в анамнезе АВ и СА 2-й или 3-й степени, систолическая сердечная недостаточность, бронхиальная астма и брадикардия) и относительных противопоказаний (метаболический синдром, низкая толерантность к глюкозе, спортсмены, физически активные пациенты). Клонидин (препарат центрального действия I поколения) имеет ряд серьезных нежелательных эффектов: синдром отмены, нарушение сознания, коллапс. В настоящее время в качестве препарата центрального действия нового поколения без серьезных побочных явлений может быть назначен моксонидин, который пациент в отдельных случаях может использовать как самопомощь, так называемая «таблетка в кармане». Данный препарат разрабатывался как альтернатива клонидину, с которым по выраженности антигипертензивной активности он сопоставим, но с меньшей частотой вызывает развитие таких не-

желательных явлений, как сонливость и сухость во рту, что связано с более низким сродством к альфа-2-адренорецепторам [6].

– Недавно проведен Форум экспертов по проблеме гипертонических кризов в Казахстане. Какие основные вопросы были освещены и какие выводы были сделаны?

На Форуме экспертов речь прежде всего шла об унификации, согласовании клинических протоколов АГ и ГК в части определения, классификации и лечения ГК. В связи с чем возникла необходимость в пересмотре и обновлении клинического протокола диагностики и лечения «Гипертензивный криз», одобренного МЗ и СР РК от 23 июня 2016 года. Ввиду ограниченного списка препаратов для оказания помощи пациентам с выраженным повышением АД без острого поражения органов-мишеней, а также учитывая представленные данные по клинической эффективности и безопасности перорального применения препарата моксонидин в купировании неосложненных гипертонических кризов, предложено рассмотреть возможность внедрения препарата в алгоритм лечения этой категории пациентов. Данные многоцентровых рандомизированных исследований указывают на высокую совместимость моксонидина со всеми классами антигипертензивных препаратов, а также его комплаентность у пациентов, длительно получающих блокаторы РААС [7, 8, 9]. При купировании внезапного подъема АД моксонидином возможен дальнейший его прием в качестве компонента длительной комбинированной антигипертензивной терапии. Моксонидин снижает АД плавно и без резких падений, при этом обладает положительными фармакокинетическими особенностями: быстрое начало действия – максимальная концентрация в сыворотке примерно через 1 ч, короткий период полувыведения – 2,5 ч и 5,0 ч для метаболита с низкой активностью, высокая биодоступность – 88% [9]. Преимуществом моксонидина является возможность его применения при внезапном повышении АД у пациентов, получающих другие блокаторы РААС, без увеличения риска ухудшения функции почек [10, 11].

Повышенное АД является ведущей причиной преждевременной смерти. Артериальная гипертензия является также основным фактором риска развития сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий, хронической болезни почек, заболеваний периферических артерий и когнитивных нарушений. Достижение целевых уровней АД и удержание на заданных показателях основная задача терапии больных АГ. Это достигается совместными усилиями лечащего врача и пациента, которые направлены на коррекцию факторов риска и повышение приверженности к назначенной терапии.

Садыкова У.Т., к.м.н., корреспондент



Список литературы:

1. Некоторые аспекты динамического наблюдения пациентов с артериальной гипертензией. Аналитический обзор для формирования политики (Policy brief), Нур-Султан, РЦПЗ МЗ, 2019.
2. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension, *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 33 1 September 2018, Pages 3021-3104.
3. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy*. 2019 Jan 1;5(1):37-46.doi:10.1093/ehjcvp/pvy032.
4. Клинический протокол диагностики и лечения «Гипертензивный криз», одобренный Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения и социального развития от 23 июня 2016 г. Протокол 5.
5. Pinna G, Pascale C, Fornengo P, Arras S, Piras C, Panzarasa P, Carmosino G, Franza O, Semeraro V, Lenti S, Pietrelli S, Panzone S, Bracco C, Fiorini R, Rastelli G, Bergandi D, Zampaglione B, Musso R, Marengo C, Santoro G, Zamboni S, Traversa B, Barattini M, Bruno G. Hospital admissions for hypertensive crisis in the emergency departments: a large multicenter Italian study. *PLoS One* 2014;9:e93542.
6. Rupp H, Maisch B, Brilla CG Drug withdrawal and rebound hypertension: Differential action of the central antihypertensive drugs moxonidine and clonidine. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1996; 10:251-62.doi:10.1007/BF00120495.
7. Терещенко С.Н., Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. Рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности моксонидина у больных с неосложненным гипертоническим кризом (АВЕС, AVES). *Артериальная гипертензия* 2011;17(4): 316-324.doi:10.18705/1607-419x-2011-17-4-316-324.
8. Руксин В.В., Гришин О.В., Чирицо М.М. и др. Применение моксонидина в сочетании с фуросемидом для оказания неотложной медицинской помощи при повышении артериального давления. *Артериальная гипертензия* 2014; 20(1):53-9. doi:10.18705/1607-419X-2014-20-1-53-59.
9. Общая характеристика лекарственного препарата Физиотенз®, утвержденная приказом № N055662, №N055663 от «26» августа 2022 г.
10. Терещенко С.Н., Арутюнов Г.П., Галявич А.С. и др. Неотложная помощь при внезапном выраженном индивидуально-значимом повышении артериального давления без клинически явного поражения органов-мишеней. Место каптоприла. Заключение Совета экспертов. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2):3748. doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3748.
11. Терещенко С.Н., Руксин В.В., Гапонова Н.И. и др. Подходы к лечению неконтролируемой артериальной гипертензии. Место препарата Физиотенз® *Российский кардиологический журнал* 2021;26(6):4535.doi:10.15829/1560-4071-2021-4535.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ФИЗИОТЕНЗ®

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля МЗ РК»
от 26 августа 2022 г.
№N055662, №N055663

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

Физиотенз, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,2 мг и 0,4 мг

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ.

2.1 Общее описание.

Моксонидин.

2.2 Качественный и количественный состав

Одна таблетка содержит активное вещество - моксонидин 0,2 мг, или 0,4 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат 95,8 мг и 95,6 мг

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки круглой формы, с выпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой светлорозового 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).

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ.

4.1 Показания к применению.

Препарат показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

- для лечения артериальной гипертензии.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования.

Таблетки следует принимать с достаточным количеством жидкости. Так как прием пищи не влияет на фармакокинетические свойства Физиотенза, таблетки можно принимать 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) до получения положительного клинического ответа.

Максимальная однократная доза составляет 0,4 мг. Суточную дозу подбирают индивидуально, в зависимости от клинического ответа.

Особые группы пациентов.

Дети.

Применение Физиотенза у детей и подростков младше 18 лет не рекомендуется в связи с отсутствием данных о безопасности и эффективности.

Пациенты с почечной недостаточностью.

У пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью начальная доза моксонидина составляет 0,2 мг в сутки. При необходимости и хорошей переносимости у пациентов с умеренной почечной недостаточностью доза моксонидина может быть увеличена до 0,4 мг в сутки, у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью – до 0,3 мг в сутки. У пациентов, находящихся на гемодиализе, начальная доза составляет 0,2 мг в сутки. При необходимости и хорошей переносимости доза может быть увеличена до 0,4 мг в сутки.

Способ применения. Для приема внутрь.

4.3 Противопоказания.

Физиотенз противопоказан у пациентов с:
- гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1

- синдромом слабости синусового узла
- брадикардией (частота сердечных сокращений в покое менее 50 в минуту)
- атриовентрикулярной блокадой II или III степени

- сердечной недостаточностью
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность и период лактации
- тяжелыми нарушениями функции почек (сКФ <30 мл / мин, концентрация креатинина в выворотке крови > 160 мкмоль
- наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом фермента lapp (лапп)-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении.

С осторожностью назначают Физиотенз у пациентов с возможной предрасположенностью к развитию атриовентрикулярной блокады и большим с атриовентрикулярной блокадой I-й степени во избежание брадикардии.

Больные с тяжелой ишемической болезнью или нестабильной стенокардией нуждаются в тщательном наблюдении, так как опыт применения физиотенза у данной группы П/ пациентов ограничен.

Необходимо соблюдать особую осторожность при применении моксонидина у пациентов с тяжелой ишемической болезнью сердца или нестабильной стенокардией, так как опыт применения препарата у данной категории пациентов ограничен.

Рекомендуется соблюдать меры предосторожности при назначении физиотенза больным с почечной недостаточностью, так как моксонидин выводится почками. Эти пациенты нуждаются в тщательном подборе дозы, особенно в начале терапии. 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) и максимум до 0,3 мг в сутки у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (сКФ < 30 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. Не наблюдается синдрома отмены при прекращении приема физиотенза.

Однако не следует резко прерывать лечение; рекомендуется постепенно, в течение двух недель, снижать дозу. Пациенты с врожденной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лаппа или нарушением всасывания глюкозы-галактозы не должны принимать физиотенз.

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.

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 физиотенза 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.

Так как Физиотенз выводится посредством тубулярной экскреции, не исключается взаимодействие с препаратами, имеющими такой же путь выведения.

4.6 Фертильность, беременность и лактация.

Беременность.

Адекватные данные о применении физиотенза у беременных женщин отсутствуют. Потенциальный риск неизвестен.

Кормление грудью.

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.

4.7 влияние на способность управлять транспортными средствами и 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.

4.8 Нежелательные реакции.

Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ от 1/100 до < 1/10), нечасто (≥ от 1/1000 до < 1/100), редко (≥ 1/10000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10000), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных). Наиболее частые побочные эффекты, о которых сообщалось при приеме физиотенза, включают сухость во рту, головокружение, астению и сонливость. Эти симптомы часто уменьшаются после первых нескольких недель лечения. Нежелательные эффекты (наблюдаемые во время плацебо-контролируемых клинических исследований с n=886 пациентов, принимавших физиотенз) отражены в частотах ниже:

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль*, головокружение, вертиго, сонливость
	Нечасто	Обморок*
Нарушения психики	Часто	Бессонница
	Нечасто	Возбуждение
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	Нечасто	Звон в ушах
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Брадикардия
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	Гипотензия* (включая ортостатическую)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Сухость во рту
	Часто	Диарея, тошнота, рвота, диспепсия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь, зуд
	Нечасто	Ангioneвротический отек
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Часто	Боль в спине
	Нечасто	Боль в области шеи
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Часто	Астения
	Нечасто	Периферические отеки

* частота была сопоставима с плацебо
Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях.

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПВХ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка.

Имеются сообщения о нескольких случаях передозировки без летального исхода при применении дозы 19.6 мг.

Симптомы:

головная боль, седативный эффект, сонливость, гипотензия, головокружение, астению, брадикардию, 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 поддержке циркуляции, включая инфузию растворов и введение допамина. Для устранения брадикардии можно применять атропин. Антагонисты альфа-адренорецепторов могут уменьшить или устранить парадоксальный гипертензивный эффект передозировки Физиотенза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.

5.1. Фармакодинамические свойства.

Фармакотерапевтическая группа: Антигипертензивные препараты. Антиадренергические препараты центрального действия. Агонисты имидазолиновых рецепторов. Моксонидин. Код АТХ C02AC05

Механизм действия.

Моксонидин является мощным антигипертензивным средством. Доступные экспериментальные данные показывают, что локализация антигипертензивного действия моксонидина является центральной нервной система (ЦНС). Было показано, что моксонидин селективно стимулирует имидазолиновые рецепторы в стволе головного мозга. Имидазолин – чувствительные рецепторы сконцентрированы в ростральном отделе вентральной части продолговатого мозга – участке, который считается центром регуляции периферической симпатической нервной системы. При стимуляции имидазолиновых рецепторов снижается активность симпатической нервной системы и понижается кровяное давление.

Моксонидин отличается от других симпатолитических антигипертензивных средств низким сродством к α_2 -адренорецепторам в сравнении с имидазолиновыми рецепторами. Этим может объясняться низкая вероятность седативного эффекта и сухости во рту при приеме моксонидина.

Моксонидин снижает артериальное давление в результате уменьшения системного сосудистого сопротивления. Антигипертензивный эффект моксонидина был продемонстрирован в двойных слепых, плацебо-контролируемых, рандомизированных исследованиях. Опубликованные данные показывают, что у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) для подобного снижения артериального давления применение антагониста ангиотензина II вместе с моксонидином позволило достичь улучшения регресса ГЛЖ по сравнению с применением комбинации тиазидного диуретика и блокатора кальциевых каналов.

Моксонидин улучшает чувствительность тканей к инсулину на 21% по сравнению с плацебо у больных с ожирением и резистентностью к инсулину с умеренной артериальной гипертензией.

5.2 Фармакокинетические свойства.

Абсорбция.

При приеме внутрь моксонидин быстро и почти полностью (Т_{макс} около 1 часа) всасывается из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Абсолютная биодоступность – 88%, что указывает на отсутствие первичного печеночного метаболизма. Прием пищи не оказывает влияния на фармакокинетику моксонидина.

Распределение.

Связь с белками плазмы крови, как установлено *in vitro*, составляет около 7,2%.

Биотрансформация.

В образцах плазмы крови человека выявляется только дегидромоксонидин. Его фармакологическая активность в 10 раз меньше, чем моксонидина.

Элиминация.

В течение 24 часов 78 % общей дозы выводится с мочой в виде исходного моксонидина, и 13 % дозы в виде дегидромоксонидина. Другие, менее значимые метаболиты, обнаруживаются в моче в количестве около 8% от введенной дозы. Менее 1% дозы выводится с калом. Период полувыведения моксонидина и его метаболита составляет 2,5 и 5 часов, соответственно.

Фармакокинетическая-

фармакодинамическая зависимость.

Фармакокинетика у пациентов с артериальной гипертензией.

У пациентов с артериальной гипертензией не выявлено изменений фармакокинетики в сравнении со здоровыми добровольцами.

Фармакокинетика у пожилых.

Наблюдаются возрастные изменения в фармакокинетике вероятно обусловленные пониженной метаболической активностью и/или слегка повышенной биодоступностью у пожилых. Однако эти различия фармакокинетики не имеют клинической значимости.

Фармакокинетика у детей.

Так как моксонидин не рекомендован к применению у детей, исследования фармакокинетики в этой субпопуляции не проводились.

Фармакокинетика при почечной недостаточности.

Выведение моксонидина в значительной степени коррелирует с клиренсом креатинина (КК). У больных с почечной недостаточностью средней степени тяжести (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 30-60 мл/мин) равновесные концентрации в плазме крови и конечный период полувыведения, соответственно, в 2 и 1.5 раза выше, чем у больных гипертензией с нормальной функцией почек (СКФ >90 мл/мин). У больных с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 30 мл/мин) равновесные концентрации в плазме крови и конечный период полувыведения приблизительно в 3 раза выше. После приема многократных доз не наблюдалось кумуляции моксонидина у больных данной группы. У больных в терминальной стадии почечной недостаточности (СКФ < 10 мл/мин) на диализе, АUC и терминальный период полувыведения в 6 и 4 раза, соответственно, выше, чем у больных с гипертензией с нормальной функцией почек. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести максимальные концентрации моксонидина в плазме только в 1,5-2 раза выше. Следовательно, дозу моксонидина у больных с почечной недостаточностью необходимо титровать в соответствии с индивидуальными потребностями. Моксонидин в незначительной степени выводится при проведении гемодиализа.

5.3. Данные доклинической безопасности.

Доклинические данные не показывают особой опасности для человека, основанной на традиционных исследованиях фармакологии безопасности, токсичности повторных доз, генотоксичности, канцерогенного потенциала, токсичности для репродукции.

Исследования на животных показали эффекты эмбриотоксичности с дозами материнской токсичности.

Исследования токсичности репродукции не показали влияния на фертильность и тератогенный потенциал.

Эмбриотоксикологические эффекты наблюдались у крыс с дозами, равными 9 мг/кг/сутки и выше, и у кроликов с дозами свыше 7мг/кг/

сутки. В пери- и постнатальном исследовании влияние крыс на развитие и жизнеспособность было отмечено с дозами в дозе 3 мг/кг/сутки и выше.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.

6.1. Перечень вспомогательных веществ.

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 (E 172), Титана диоксид (E171)

6.2. Несовместимость.

Никаких несовместимостей не известно.

6.3 Срок годности.

2 года (для дозировки 0.2 мг)

3 года (для дозировки 0.4 мг)

Не применять по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении.

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!

6.5 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.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Не применяемо.

6.7 Условия отпуска из аптек.

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ.

Абботт Лабораториз ГмБХ, Фройндалье 9А, 30173 Ганновер, Германия.
тел. +49 (0) 511 6750 3366,
факс +49 (0) 511 6750 3566
email: pv.qppv@abbott.com.

7.1. Представитель держателя

регистрационного удостоверения.

Претензии потребителей направлять по адресу: ТОО «Абботт Казахстан», 050060, Казахстан, г. Алматы, ул. Еділ Ерғожин, дом 1, офис 90.
тел. +7 727 244 75 44
факс +7 727 244 76 44
электронный адрес pv.kazakhstan@abbott.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ.

РК-ЛС-5№121824 (0.2 мг)

РК-ЛС-5№121825 (0.4 мг)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

(подтверждения регистрации,

перерегистрации)

Дата первой регистрации: 10.12.2015

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-20-26>

Дифференциальный диагноз стенокардии в практике регионального сосудистого центра: клиническое наблюдение

М.Ю. Гиляров^{1,2}, А.А. Богданова^{1,2}, Д.А. Аничков², Е.В. Канарейкина³, А.П. Нестеров^{1,2}, Е.В. Константинова^{1,2}

¹Городская клиническая больница № 1 имени Н.И. Пирогова;

²Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова;

³Городская клиническая больница № 68 имени В.П. Демикова.

При сочетании у пациента с ишемической болезнью сердца атеросклероза коронарных артерий и спазма коронарной артерии верификация этиологии ишемии миокарда часто затруднена, но важна для оптимального выбора тактики ведения пациента, приоритетности назначения бета-блокаторов или антагонистов кальция, необходимости проведения чрескожного коронарного вмешательства со стентированием пораженной артерии. В статье представлено клиническое наблюдение пациента, 56 лет, поступившего с направительным диагнозом «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST», I классом по Killip и низким баллом GRACE, у которого при выполнении стресс-эхокардиографии определялись трансмуральная ишемия миокарда, подъем сегмента ST, полиморфная желудочковая тахикардия на электрокардиограмме, появление участков нарушения локальной сократимости на эхокардиографии, расцененной как возникновение вазоспазма в коронарной артерии. При проведении коронароангиографии у пациента выявлен односудистый пограничный стеноз в коронарной артерии без динамики выраженности в сравнении с данными выполненной ранее коронароангиографии. Состояние расценено как вариантная стенокардия – присоединение вазоспастического компонента к имеющемуся атеросклеротическому поражению передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии. В статье обсуждаются трудности диагностики вазоспастической стенокардии, особенно при наличии пограничного стеноза в коронарной артерии. Проведено клиничко-инструментальное сопоставление с аналогичными случаями, описанными в зарубежной литературе. Обсуждаются вопросы, связанные с проведением провокационных тестов для верификации вазоспазма в реальной российской клинической практике. Затрагиваются вопросы медикаментозного лечения пациентов с вазоспастической стенокардией при наличии пограничного стеноза в коронарной артерии. Обосновывается целесообразность демонстрации, обсуждения и анализа случаев пациентов с сочетанным механизмом ишемии миокарда для дальнейшего совершенствования их диагностики и лечения.

Ключевые слова: механизмы ишемии миокарда; стресс-эхокардиография; вариантная стенокардия; пограничный стеноз в коронарных артериях; диагностика коронарного вазоспазма; провокационные пробы; блокаторы кальциевых каналов.

Для цитирования: Гиляров М.Ю., Богданова А.А., Аничков Д.А., Канарейкина Е.В., Нестеров А.П., Константинова Е.В. Дифференциальный диагноз стенокардии в практике регионального сосудистого центра: клиническое наблюдение. Медицинский совет. 2022;16(17):20–26. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-20-26>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Differential diagnosis of angina pectoris in the practice of the regional vascular center: a clinical observation

Mikhail Yu. Gilyarov^{1,2}, Alexandra A. Bogdanova^{1,2}, Dmitrii A. Anichkov², Elizaveta V. Kanareikina³, Alexey P. Nesterov^{1,2}, Ekaterina V. Konstantinova^{1,2},

¹Pirogov City Clinical Hospital No. 1; 8, Leninsky Ave., Moscow, 119049, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

³Demikhov City Clinical Hospital No. 68; 4, Shkulev St., Moscow, 109263, Russia

The leading cause of myocardial ischemia in case of coronary atherosclerosis and coronary vasospasm combination in one patient is difficult to establish. However, it is important to know for optimal treatment strategy: choosing between beta-blockers and calcium channel blockers as a preferred treatment, need for percutaneous coronary intervention. We present a case of a 56-year-old patient who was admitted with acute coronary syndrome without ST-segment elevation, low Killip class, and low GRACE score. Stress echocardiography revealed inducible transmural myocardial ischemia (regional wall motion abnormalities and ST segment elevation on the ECG) accompanied by polymorphic ventricular tachycardia. The coronary angiography showed single-vessel moderate stenosis in the left anterior descending artery. There were no changes in comparison with previous angiography. The patient was considered to have vasospastic angina. A probable mechanism is coronary artery spasm at the site of the atherosclerotic plaque. The article is discussed the difficulties in diagnosing vasospastic angina, especially in the presence of borderline stenosis in the coronary artery. We reviewed similar cases and discussed the difficulties of a vasospastic angina diagnosis especially in the presence of moderate coronary artery stenosis, the role of the provocative tests, and the pharmacological management. Demonstrating, discussing and analyzing cases of patients with a combined mechanism of myocardial ischemia is substantiated for further improving their diagnosis and treatment.



Keywords: mechanism of myocardial ischemia; stress echocardiography; vasospastic angina; moderate coronary artery stenosis; coronary vasospasm diagnosis; provocative tests; calcium channel blockers

For citation: Gilyarov M.Yu., Bogdanova A.A., Anichkov D.A., Kanareikina E.V., Nesterov A.P., Konstantinova E.V. Differential diagnosis of angina pectoris in the practice of the regional vascular center: a clinical observation. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(17):20–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-20-26>.

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

Введение

Дифференциальная диагностика стенокардии напряжения и вазоспастической стенокардии в повседневной клинической практике может быть непростой задачей, так как различные механизмы ишемии миокарда могут наблюдаться у одного и того же пациента [1]. При сочетании у пациента с ишемической болезнью сердца (ИБС) атеросклероза коронарных артерий и спазма коронарной артерии верификация этиологии ишемии миокарда часто затруднена, но важна для оптимального выбора тактики ведения пациента, приоритетности назначения бета-блокаторов или антагонистов кальция, необходимости проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) со стентированием пораженной артерии.

Российские и зарубежные эксперты рекомендуют непосредственную визуализацию вазоспазма путем выполнения провокационных проб с ацетилхолином и эргоновином при проведении коронароангиографии (КАГ) и уточнение значимости стеноза в коронарной артерии путем измерения фракционного резерва кровотока [2, 3]. Однако оба метода пока не вошли в рутинную практику большинства сосудистых центров. Кроме того, выполнение провокационных проб на вазоспазм коронарной артерии сопряжено с рисками для пациента.

Цель данной статьи – обсудить трудности дифференциальной диагностики стенокардии напряжения и вазоспастической стенокардии у пациента с ИБС в сочетании с различными механизмами развития ишемии миокарда в повседневной работе регионального сосудистого центра.

Клинический случай

Пациент Д., 56 лет, был доставлен скорой медицинской помощью в Городскую клиническую больницу (ГКБ) № 1 имени Н.И. Пирогова

25 августа 2020 г. с направительным диагнозом «Острый коронарный синдром без подъема сегмента ST». На момент осмотра при поступлении жалоб не предъявлял. Из анамнеза известно, что пациент страдает гипертонической болезнью с максимальным повышением артериального давления до 160/100 мм рт. ст., при хорошем самочувствии – 120/80 мм рт. ст., гипотензивную терапию регулярно не принимал.

С июля 2020 г. стал отмечать боли в левой половине грудной клетки давящего характера, возникающие при физической и эмоциональной нагрузке. Проходил обследование в ГКБ имени С.С. Юдина, где 1 августа 2020 г. выполнена КАГ, выявлен стеноз передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) 45–50 %, остальные коронарные артерии без особенностей, ЧКВ не проводилось. После выписки из стационара принимал ацетилсалициловую кислоту 100 мг, аторвастатин 20 мг, бисопролол 5 мг, лозартан 50 мг, индапамид 2,5 мг, омега-3 20 мг, при приступах болей в грудной клетке был рекомендован прием короткодействующих нитратов.

25 августа 2020 г. дома в ранние утренние часы без видимых причин появились боли в левой половине грудной клетки давящего жгущего характера с иррадиацией в левую руку в покое, купированные после приема нитроглицерина. С интервалом 15–20 мин боли повторились еще два раза также с купировающим эффектом от нитроглицерина. Сразу же после возникновения первого приступа пациент вызвал скорую медицинскую помощь и был госпитализирован в ГКБ № 1 имени Н.И. Пирогова.

При поступлении состояние средней тяжести. При аускультации над легкими определялось везикулярное дыхание, частота дыхательных движений 18 в мин, SpO₂ 98 %. Тоны сердца ясные, ритм правильный с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 75 в мин. Артериальное

давление на левой и правой руке 120/80 мм рт. ст.

При проведении лабораторных исследований: уровень сердечного тропонина Т дважды (с интервалом 12 ч) после поступления 0,010 мг/моль (N 0,000–0,030 мг/моль), общий холестерин 4,27 ммоль/л, липопротеины низкой плотности 2,29 ммоль/л. Клинический анализ крови, коагулограмма без клинически значимых отклонений.

При проведении эхокардиографии (ЭхоКГ) нарушений локальной сократимости не выявлено. Фракция выброса левого желудочка 59 %.

Суждение о диагнозе в первые сутки госпитализации: ИБС – нестабильная стенокардия; I класс по Killip; GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events – глобальный регистр острых коронарных событий) 74 балла; артериальная гипертензия III ст., риск очень высокий.

Таким образом, у пациента отсутствовали нарушения гемодинамики, ишемические изменения на ЭКГ, нарушения локальной и глобальной сократимости левого желудочка по данным ЭхоКГ, повышение кардиоспецифических ферментов. Наблюдались низкий класс по Killip и низкий риск по GRACE (ожидаемая смертность в течение 6 мес. по шкале GRACE составляет 1–2,9 %).

Выбрана тактика первоочередного выполнения нагрузочного теста с дальнейшим принятием решения о проведении КАГ с возможностью проведения ЧКВ. На вторые сутки госпитализации выполнена стресс-эхоКГ с физической нагрузкой на лежащем велоэргометре (Рис. 1, 2). На 2-й ступени теста (75 Вт) пациент предъявлял жалобы на дискомфорт в левой половине грудной клетки и в левой верхней конечности, на ЭКГ отмечался подъем сегмента ST в V₃–V₄, максимально до 1 мВ (Рис. 3), регистрировались желудочковые нарушения ритма. По ЭхоКГ при этом отмечался гипокинез верхушечного переднего сегмента. Тест остановлен

досрочно, использован нитроспрей, боли купировались, отмечалось снижение сегмента ST, нарушения ритма не регистрировалось.

В связи с верифицированной ишемией миокарда, ангинозными болями в грудной клетке, желудочковыми нарушениями ритма пациенту в экстренном порядке была выполнена КАГ, визуализировано однососудистое поражение ПМЖА – стеноз выраженностью 50 % (Рис. 4). ЧКВ не выполнялось.

Суждение о диагнозе по результатам дополнительного обследования:

ИБС – нестабильная (вазоспастическая) стенокардия; КАГ от 01.08.2020 (стеноз 50 % в проксимальной трети ПМЖВ), КАГ от 26.08.2020 (стеноз 50 % в проксимальной трети ПМЖВ); артериальная гипертензия III ст., риск очень высокий.

К терапии добавлен блокатор медленных кальциевых каналов и длительно действующие нитраты. Назначения при выписке: ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут, аторвастатин 40 мг/сут, периндоприл А 5 мг, амлодипин 10 мг/сут, изосорбид-5-мононитрат

40 мг/сут. На фоне терапии пациент оставался гемодинамически стабильным, боли не рецидивировали, в динамике выполнено мониторирование ЭКГ по Холтеру, при котором за время мониторирования динамики сегмента ST не отмечалось, жизнеугрожающие нарушения ритма и проводимости сердца не выявлены. Пациент был выписан под наблюдение врачей в поликлинике по месту жительства. Спустя 6 мес. при опросе по телефону жалоб не предъявлял.

Обсуждение

Представленный случай демонстрирует развитие трансмуральной ишемии миокарда с эпизодом полиморфной желудочковой тахикардии на ЭКГ, появлением участков нарушения локальной сократимости при проведении стресс-эхоКГ у пациента с пограничным стенозом в коронарной артерии.

Одним из очевидных вопросов при анализе клинической ситуации является необходимость выполнения ЧКВ со стентированием коронарной артерии. Пациенту Д. была проведена КАГ с визуализацией 45–50 %-го стеноза коронарной артерии за 25 дней до настоящей госпитализации и выполнена повторная КАГ (сразу после появления при стресс-эхоКГ болевого приступа с подъемом ST и появлением зон локального гипокинеза), выявившая прежнюю степень стенозирования и отсутствие признаков тромбоза. Можно привлечь внимание к тому факту, что КАГ выполнялась в разных стационарах разными бригадами специалистов, и в обоих случаях врачи не сочли необходимым выполнение ЧКВ со стентированием стенозированного участка.

Значимым стенозом, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, считается 50 %-е стенозирование просвета сосуда, согласно аме-

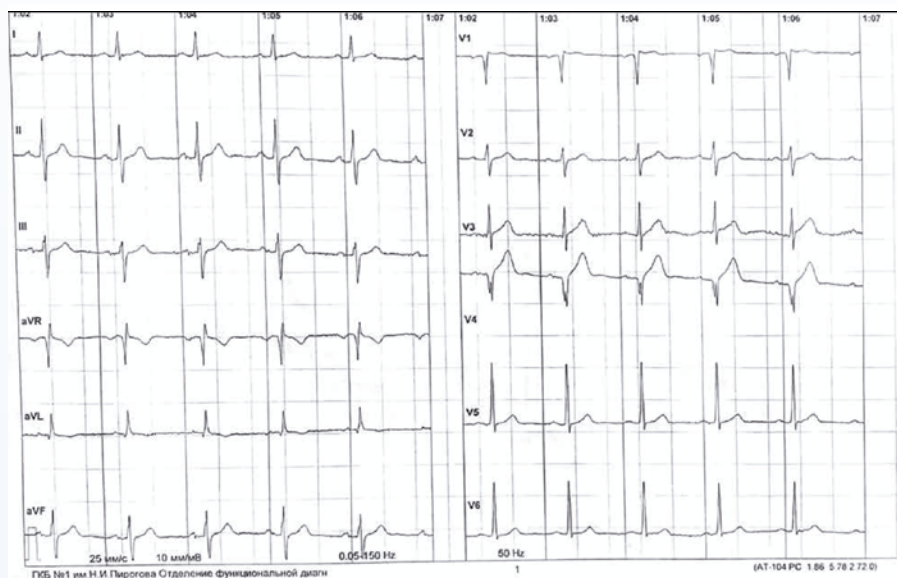


Рисунок 1. Электрокардиограмма при нагрузке 25 Ватт, частоте сердечных сокращений 58 в мин

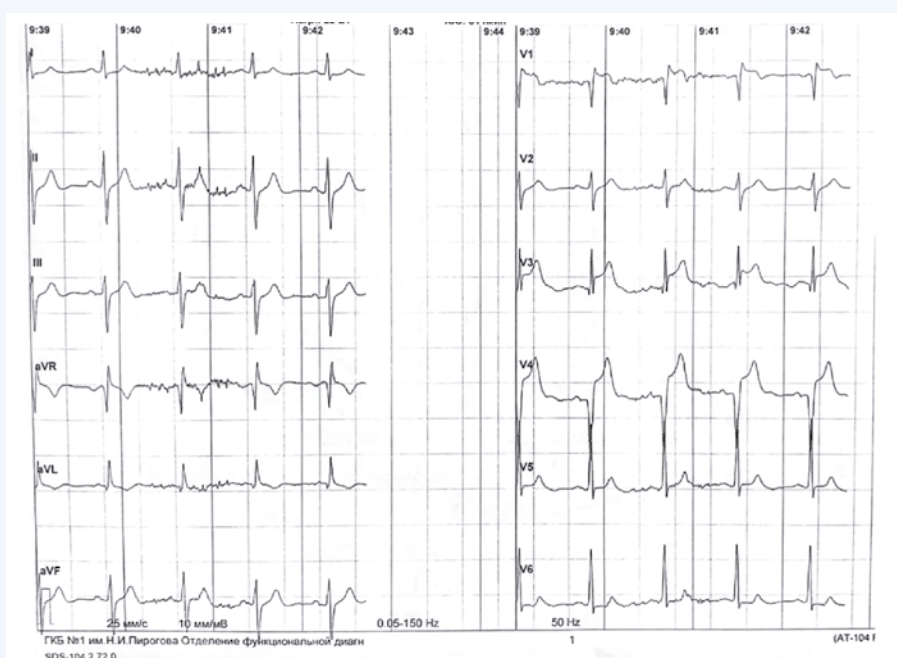


Рисунок 2. Стресс-эхокардиография: начало нагрузки 50 Ватт, частота сердечных сокращений 81 в мин



Рисунок 3. Стресс-эхокардиография: нагрузка 75 Ватт, частота сердечных сокращений 102 в мин



Рисунок 4. Результаты коронароангиографии пациента Д.

риканским рекомендациям – 70 %-е [4, 5].

В настоящее время для определения функциональной значимости стеноза применяется метод фракционного резерва кровотока, при котором измеряется давление выше и ниже стеноза в условиях проведения КАГ при расширении артерии за счет введения вазодилатора. Данный метод включен в отечественные и зарубежные рекомендации [2, 3], но пока не используется в реальной клинической практике регионального сосудистого центра.

Нагрузочное тестирование многие годы являлось и является ключевым методом диагностики ишемии миокарда у пациентов с ИБС, во время которого при возникновении приступа классической стенокардии на ЭКГ возникает депрессия сегмента ST. Элевация сегмента ST, отражающая трансмуральную ишемию мио-

карда и возникающая в момент болевого приступа, характерна для приступа вазоспастической стенокардии [6].

В редких случаях элевация сегмента ST возникает при нагрузочном тестировании при наличии пограничных стенозов в коронарных артериях. Так, например, М. Muraishi et al. в 2017 г. и G. Spesscia et al. в 1979 г. описали случаи возникновения трансмуральной ишемии миокарда с элевацией сегмента ST при выполнении теста с физической нагрузкой у пациентов с незначимым или пограничным стенозом в коронарной артерии и клиникой вариантной стенокардии [7, 8]. В одном из четырех представленных случаев G. Spesscia et al. выполнили провокационную пробу с интракоронарным введением эргоновина и документировали вазоспазм в месте незначимого атеросклеротического поражения у 51-летнего пациента [8]. В отличие от других трех случаев, описанных G. Spesscia et al., как и от представленного нами случая пациента Д., М. Muraishi et al. также документировали возникновение вазоспазма в коронарной артерии у пациентки 77 лет с 50 %-м стенозом в правой коронарной артерии при проведении фармакологической про-

вокационной пробы с интракоронарным введением эргоновина [7]. В отличие от работы М. Muraishi et al., у авторов не было возможности выполнения внутрисосудистого ультразвука для подтверждения вазоспазма в месте пограничного стеноза. Однако эта работа, как и работа G. Spesscia et al., несмотря на давность публикации, позволяет, на наш взгляд, обсуждать возможность аналогичного механизма развития трансмуральной ишемии у пациента Д.

Верификация вазоспазма коронарной артерии в реальной клинической практике регионального сосудистого центра трудна. Осложняют диагностику быстротечность приступа и низкая чувствительность и специфичность предложенных ранее неинвазивных методов исследования: ЭКГ в 12 отведениях во время приступа, холтеровское мониторирование ЭКГ, холодная провокация [9]. Ряд авторов продемонстрировали возможности стресс-эхоКГ с применением добутамина или эргоновина для выявления вазоспазма [10–12], но золотым стандартом его диагностики в настоящее время является интракоронарное введение ацетилхолина или эргоновина для провокации вазоспазма при проведении КАГ [13].

К сожалению, возможности выполнения провокационных проб с ацетилхолином и эргоновином в повседневной клинической практике ограничены не только частым отсутствием необходимых форм данных препаратов для выполнения пробы в сосудистом центре, но и высоким риском для пациента. Кроме того, в литературе описаны случаи, в частности, врачами из Кореи, о неполной информативности провокационного теста вазоспазма при вариантной стенокардии [14].

Бета-блокаторы – одни из самых часто назначаемых препаратов при различных формах ИБС. Однако установлена возможность усиления вазоспастических реакций при их применении. В представленном случае пациент по результатам обследования, предшествовавшего данной госпитализации, находился

на терапии, включавшей бета-блокатор, что могло способствовать возникновению клинической картины прогрессирующей стенокардии.

Важно отметить, что в представленном случае перед проведением нагрузочного теста бета-блокаторы были отменены и не были связаны с возникновением вазоспазма при его проведении. В уже процитированных публикациях M. Muraishi et al. [7] и G. Specchia et al. [8] при введении эргоновина спазм коронарной артерии наблюдался и был документирован именно в месте атеросклеротического поражения артерии.

В представленном нами случае пациента Д. 50 %-й стеноз был диагностирован при КАГ в ПМЖВ, и при проведении нагрузочного теста отмечались элевация ST в отведениях V_3-V_4 и появление гипоакинеза верхушечного переднего сегмента по данным ЭхоКГ, что позволяет предполагать аналогичное развитие спаз-

ма также в месте атеромы. Причины повышения чувствительности локальных участков, пораженных атеросклерозом коронарной артерии, к вазоконстрикторным стимулам при нагрузочном тесте с физической нагрузкой во всех этих случаях не ясны. Можно предполагать, что, помимо повышения активности циркулирующих медиаторов нейроморальных систем при проведении нагрузочного тестирования, возможен вклад индивидуальной выраженности дисфункции эндотелия, в том числе возникающий вследствие поражения сосудистой стенки артерии в процессе формирования атеромы даже при отсутствии ее гемодинамической значимости [15].

Необходимо отметить, что во время проведения нагрузочной пробы у пациента Д. возникли желудочковые нарушения ритма сердца, что, вероятно, свидетельствует о прогностической опасности наличия у па-

циента сочетанных механизмов ишемического повреждения миокарда с выраженным вазоспастическим компонентом. По-видимому, потенциальная прогностическая опасность и объективные трудности диагностики являются причинами редкого описания подобных случаев в литературе.

Заключение

Представленный клинический случай демонстрирует сложности диагностики ишемии миокарда в сочетании с различными механизмами ее развития в повседневной работе регионального сосудистого центра. Демонстрация таких случаев, их обсуждение и анализ могут способствовать совершенствованию оказания медицинской помощи пациентам с сочетанным механизмом ишемии миокарда, особенно в тех случаях, когда спазм коронарной артерии может возникать при воздействии физической нагрузки.

Список литературы:

1. Suda A., Takahashi J., Hao K., Kikuchi Y., Shindo T., Ikeda S. et al. Coronary Functional Abnormalities in Patients With Angina and Nonobstructive Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(19):2350–2360. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1056>.
2. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В., Бощенко А.А., Руда М.М., Акчурин Р.С. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4076. <https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-4076>. Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalap V.V., Boschenko A.A., Ruda M.M., Akchurin R.S. et al. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4076. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-4076>.
3. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.
4. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A., Alfonso F., Banning A.P., Benedetto U. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87–165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>.
5. Stirrup J., Velasco A., Hage F.G., Reyes E. Comparison of ESC and ACC/AHA guidelines for myocardial revascularization. *J Nucl Cardiol.* 2017;24(3):1046–1053. <https://doi.org/10.1007/s12350-017-0811-5>.
6. Кулешов Э.В., Панов А.В. Хроническая ишемическая болезнь сердца. В: Шляхто Е.В. (ред.). Кардиология: национальное руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. С. 415–431. Kuleshov E.V., Panov A.V. Chronic ischemic heart disease. In: Shlyakhto E.V. (ed.). *Cardiology: a national guide.* 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2021, pp. 415–431. (In Russ.)
7. Muraishi M., Shibayama K., Noguchi M., Watanabe H., Obunai K. Significance of intravascular ultrasound and exercise stress echocardiography in diagnosis of exercise-induced vasospastic angina at the site of moderate stenosis. *J Med Ultrason.* (2001). 2018;45(2):315–317. <https://doi.org/10.1007/s10396-017-0815-4>.
8. Specchia G., de Servi S., Falcone C., Bramucci E., Angoli L., Mussini A. et al. Coronary arterial spasm as a cause of exercise-induced ST-segment elevation in patients with variant angina. *Circulation.* 1979;59(5):948–954. <https://doi.org/10.1161/01.cir.59.5.948>.
9. Обединский А.А., Бугуров С.В., Крестьянинов О.В., Кретов Е.И., Нарышкин И.А., Зубарев Д.Д. и др. Современные возможности диагностики вазоспастической стенокардии: провокационное интракоронарное тестирование. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2017;21(1):98–103. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2017-1-98-103>. Obedinsky A.A., Bugurov S.V., Krestyaninov O.V., Kretov E.I., Naryshkin I.A., Zubarev D.D. et al. Modern diagnostic capabilities for vasospastic angina diagnostics (intracoronary provocative testing). *Patologiya Krovoobrashcheniya I Kardiokhirurgiya.* 2017;21(1):98–103. (In Russ.) <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2017-1-98-103>.

Полный список литературы находится в редакции

Вклад авторов:

Концепция статьи – Богданова А.А., Константинова Е.В.

Написание текста – Канарейкина Е.В., Аничков Д.А., Константинова Е.В.

Обзор литературы – Канарейкина Е.В., Аничков Д.А., Константинова Е.В. Редактирование – Аничков Д.А., Богданова А.А., Нестеров А.П.

Утверждение окончательного варианта статьи – Гиляров М.Ю., Нестеров А.П.

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», № 16(17), 2022 г.



Долгосрочное влияние различных тройных комбинаций антигипертензивных препаратов на контроль артериального давления, метаболические параметры и клинические исходы: данные Brisighella Heart Study

Арриго Ф.Г. Цицерон^{1,2,*1}, Федерика Фогаччи^{1,2,†}, Элизабетта Риццоли^{1,2}, Серхио Д'Аддато^{1,2} и Клаудио Борги^{1,2,†} от имени Группы по исследованию сердца Brisighella Heart Study

¹Исследовательский центр гипертензии и сердечно-сосудистых факторов риска, отделение медицинских и хирургических наук, университетская клиника Сант-Орсола-Мальпиги, Болонья

²IRCCS Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna, Болонья, Италия

[†]Арриго Ф.Г. Цицерон и Федерика Фогаччи считаются соавторами.

[‡]Группа по исследованию сердца Brisighella: Арриго Ф.Г. Цицерон, Серхио Д'Аддато, Федерика Фогаччи, Марина Джованнини, Элиза Гранди, Элизабетта Риццоли, Фульвио Вентура, Пьеранджело Коппола, Евгения Янниелло, Марио Солдати, Илария Риччи Иамино, Сильвия Пальмисано, Федерика Мариазоле Пиани, Маттео Ландольфо, Джузеппе Дероса, Стефано Вакцелли, Клаудио Борги.

Аннотация. Цель настоящего исследования заключалась в сравнительной оценке клинических, лабораторных и гемодинамических эффектов при длительном применении различных трехкомпонентных комбинированных антигипертензивных препаратов в хорошо изученной итальянской когорте. Мы рассмотрели данные подгруппы участников исследования Brisighella Heart Study (BHS), которые были последовательно оценены в трех эпидемиологических обследованиях в период с 2012 по 2020 год. Для текущего анализа мы исключили участников с нормальным артериальным давлением, пациентов, получавших <3 или ≥ 3 антигипертензивных препаратов без приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторов кальциевых каналов (БКК) и/или тиазидных/тиазидоподобных диуретиков. Остальные участники были разделены на три группы в зависимости от того, получали ли они периндоприл/амлодипин/индапамид, ингибиторы АПФ (кроме периндоприла)/БКК/тиазид или БРА/БКК/тиазид, либо отдельные препараты, либо фиксированные комбинации таблеток. Еще одна группа добровольцев, распределенных по возрасту и полу, была выбрана в качестве контрольной и включала пациентов, получавших другие антигипертензивные препараты. Длительный (8 лет) эффект лечения различными антигипертензивными препаратами сравнивался в предварительно определенной группе. За период наблюдения отмечена тенденция к повышению как систолического, так и диастолического артериального давления (АД) во всех исследованных подгруппах (р для тенденции $<0,05$), однако в подгруппе больных, получавших периндоприл/амлодипин/индапамид, такое повышение было значительно ниже, чем в других группах (р $<0,05$). Комбинированное лечение модуляторами ренин-ангиотензиновой системы (РАС), БКК и тиазидными/тиазидоподобными диуретиками сопровождалось значительно более низким диастолическим АД (р $<0,05$) и более строго контролируемым липидным профилем, чем лечение другими трехкомпонентными комбинированными антигипертензивными препаратами. У пациентов, получавших периндоприл/амлодипин/индапамид, не наблюдалось возрастного повышения уровня общего холестерина в сыворотке крови. Более того, за время наблюдения ни у кого из них не развился сахарный диабет 2-го типа, и не было потребности в приеме большего количества антигипертензивных препаратов для улучшения контроля АД, в основном из-за более стабильного контроля АД. Основываясь на наших наблюдениях, комбинированное лечение модуляторами РАС, амлодипином и тиазидами/тиазидоподобными диуретиками более эффективно, чем лечение другими трехкомпонентными антигипертензивными препаратами для снижения диастолического АД, и оказывает лучшее влияние на уровень липидов в сыворотке крови. Периндоприл/амлодипин/индапамид сопровождается более сохранным метаболическим профилем, чем любые другие рассматриваемые комбинированные антигипертензивные препараты.

Ключевые слова: исследование Brisighella Heart Study; артериальная гипертензия; трехкомпонентные комбинированные антигипертензивные препараты; периндоприл; амлодипин; индапамид.

*Адрес для корреспонденции: arrigo.cicero@unibo.it

Введение

По результатам новаторского метаанализа, объединяющего данные 48 рандомизированных клинических исследований и 344 716 пациентов, снижение систолического артериального давления (САД) на 5 мм рт. ст. способно снизить риск основных сердечно-сосудистых (СС) событий (МАСЕ) примерно на 10 %, независимо от предыдущего диагноза сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и даже у пациентов с нормальным АД или с АД в верхней границе нормы [1].

Чем выше уровень АД до лечения, тем труднее его снизить, поэтому пациентам с тяжелой формой артериальной гипертензии для достижения эффективного снижения риска развития ССЗ часто требуется больше чем один препарат [2]. Более того, количество препаратов увеличивается, если предполагается достижение оптимальных значений АД [3]. В этом контексте в последних международных руководствах по лечению артериальной гипертензии рекомендуется начинать прием полипилла для улучшения низкой приверженности к назначенному лечению, что является одним из основных барьеров на пути профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [4,5].

Результаты крупномасштабных клинических исследований убедительно подтверждают необходимость применения комбинированной терапии с ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы (РАС), антагонистами кальция и диуретиками при необходимости для лечения артериальной гипертензии. В недавнем метаанализе восьми рандомизированных клинических испытаний, в которых приняли участие 20 451 пациент с артериальной гипертензией, особое внимание было уделено эффективности сочетания модуляторов РАС и антагонистов кальция для профилактики МАСЕ, которая оказалась выше, чем ожидалось, при том же изменении АД при использовании альтернативных терапевтических подходов [6]. Наиболее изученным сочетанием модулято-

ров РАС и антагонистов кальция является комбинация периндоприла и амлодипина, которая была исследована в Англо-скандинавском исследовании исходов заболеваний сердца – Группа по снижению артериального давления (ASCOT-BPLA), в котором приняли участие 19 257 пациентов с артериальной гипертензией, период наблюдения за которыми в общей сложности составил 106 153 пациенто-лет, прежде чем оно было преждевременно остановлено [7]. В этом исследовании лечение периндоприлом и амлодипином сопровождалось снижением риска фатального и нефатального инсульта [нескорректированное отношение рисков (ОР) = 0,77, 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,66–0,89, $p = 0,0003$], общего числа сердечно-сосудистых событий и процедур (ОР = 0,84 95 % ДИ 0,78–0,90, $p < 0,0001$) и общей смертности (ОР = 0,89 95 % ДИ 0,81–0,99, $p = 0,025$) по сравнению с ателололом и бендрофлуметиазидом [7]. Эти результаты были подтверждены даже более чем через 10 лет после окончания исследования [8].

Несмотря на то, что международные руководства рекомендуют добавлять третий препарат (обычно диуретик) к модулятору РАС и антагонисту кальция для оптимизации контроля АД и СС риска [4,5], эта рекомендация в основном подтверждается косвенными доказательствами и небольшими клиническими испытаниями [9,10]. По этой причине существует необходимость в дальнейших рандомизированных клинических испытаниях и реальных свидетельствах, сравнивающих различные трехкомпонентные комбинированные антигипертензивные препараты.

В этом контексте целью данного анализа была сравнительная оценка клинических, лабораторных и гемодинамических эффектов длительного применения различных трехкомпонентных комбинированных антигипертензивных препаратов в хорошо изученной итальянской когорте.

Материалы и методы

Brisighella Heart Study (BHS) – это продольное эпидемиологическое исследование, которое началось в 1972 году. В начале исследования в BHS была включена рандомизированная выборка из 2939 представителей европеоидной расы (1491 мужчина и 1448 женщин) в возрасте 14–84 лет, не страдающих ССЗ, которая была репрезентативной для всего населения Бризигеллы, сельского поселения на севере Италии. Протокол исследования был ранее подробно описан [11]. Вкратце, участники проходили клиническую оценку в начале исследования и каждые 4 года после этого путем сбора демографических и клинических данных и лабораторных образцов. Данные о смертности и заболеваемости, а также о частоте основных факторов СС риска регистрировались на протяжении всего исследования [12].

Протокол исследования был одобрен Институциональным советом по этике Университетской клиники Болоньи (AVEC; Код: BrixFollow-up_1972-2024), и оно проводилось в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации 1964 года и ее последних поправках. Все участвующие пациенты подписали форму информированного согласия до их включения в исследование.

Каждому участнику была проведена подробная оценка личного и семейного анамнеза (с особым вниманием к образу жизни и пищевым привычкам, статусу курения и фармакологическим методам лечения), физикальному обследованию (включая антропометрические данные), АД в состоянии покоя и частоте сердечных сокращений. Также были взяты образцы крови натощак и электрокардиограммы в 12 отведениях (с расшифровкой Миннесоты) [13]. Окружность талии (WC) измерялась как самый узкий диаметр тела между реберной дугой и подвздошным гребнем. Рост оценивался, когда человек стоял прямо



с босыми ногами вместе, а глаза смотрели прямо перед собой. Вес измерялся дважды, и использовалась средняя мера. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывался как вес в килограммах, деленный на рост в метрах в квадрате ($\text{кг}/\text{м}^2$). Систолическое (САД) и диастолическое (ДАД) АД измеряли три раза с интервалом в 1 мин с помощью стандартного сфигмоманометра в положении пациента сидя и после 5 мин спокойного отдыха. Три измерения АД были усреднены и использовались в качестве переменной исследования [14]. Стандартную регистрацию ЭКГ в состоянии покоя в 12 отведениях выполняли с использованием электрокардиографа (ЭКГ) Marquette MAC 12 (Marquette Medical Systems, Inc., Милуоки, Висконсин, США) с частотой дискретизации сигналов 250 Гц на канал. Затем репрезентативный цикл P-QRS-T был получен путем выборочного усреднения с использованием программы анализа ЭКГ Далхаузи [15]. Автоматизированная диагностика программного обеспечения для ЭКГ была слепо подтверждена квалифицированным кардиологом. Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) рассчитывали по формуле Соколова-Лайона, в соответствии с рекомендациями действующих директив [5], и диагноз дополнительно подтверждался вольтажом зубца R в отведении aVL, который, вероятно, обладает большей диагностической способностью при выявлении ГЛЖ на популяционном уровне [16].

Лабораторные анализы проводились на венозной крови из подкожной медиальной вены руки. Испытуемые голодали не менее 12 часов во время отбора проб. Следующие лабораторные параметры были отобраны стандартизированными методами квалифицированным персоналом [17]: уровень глюкозы в плазме натощак (ГПН), общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), ХС-ЛПНП, аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ),

гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ), креатинин, уровень мочевой кислоты в сыворотке крови (SUA) и креатининфосфокиназа (КФК). Скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) оценивали по формуле Сотрудничества по эпидемиологии хронических заболеваний почек (CKD-EPI) [18].

Отбор пациентов

Для целей этого анализа мы рассмотрели данные подгруппы участников исследования Brisighella Heart Study (BHS), которые последовательно оценивались в трех эпидемиологических обследованиях в период с 2012 по 2020 год. Мы исключили участников с нормальным артериальным давлением, пациентов, получавших <3 или ≥ 3 препаратов для коррекции повышенного АД без приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), блокаторов кальциевых каналов (БКК) и/или тиазидных/тиазидоподобных диуретиков. Остальные участники были разделены на три группы в зависимости от того, получали ли они периндоприл/амлодипин/индапамид, ингибиторы АПФ (кроме периндоприла)/БКК/тиазид или БРА/БКК/тиазид, либо отдельные препараты, либо фиксированные комбинации таблеток (Рис. 1). Еще одна группа добровольцев, распределенных по возрасту и полу, была выбрана в качестве контрольной и включала пациентов, получавших другие трехкомпонентные антигипертензивные препараты (Рис. 1).

Случаи диабета определяли как два последовательных диагностических уровня ГПН > 125 мг/дл и/или начало приема пероральных противодиабетических препаратов или инсулина во время последующего наблюдения. МАСЕ включали случаи сердечной недостаточности, фибрилляцию предсердий, острый коронарный синдром, коронарную реваскуляризацию, инсульт, инцидентную перемежающуюся хромоту или острую ишемию конечностей, или ее рецидивы, или внезапную смерть.

Статистический анализ

Учитывая, что группа, получавшая комбинацию периндоприла/амлодипина/индапамида, была относительно менее представлена среди рассматриваемых, мы провели апостериорный анализ влияния, сравнивая скорость контроля АД этой подгруппы с другими. Полный описательный анализ был проведен в соответствии с фоновой антигипертензивной терапией для всех параметров, собранных в ходе опросов населения 2012, 2016 и 2020 годов. Непрерывные переменные были представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение. Категориальные данные были выражены в виде числа (в процентах). Критерий Колмогорова-Смирнова был выполнен для оценки нормальности непрерывных переменных. Значение p для тренда рассчитывали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) для повторных измерений или критерия Фридмана. Модели обобщенного оценочного уравнения (ООУ) применялись для изучения связи между типом антигипертензивного лечения и изменениями собранных параметров. Для сравнения частоты событий был проведен критерий согласия хи-квадрат. Двусторонний уровень p менее 0,05 считался статистически значимым для всех критериев. Статистический анализ проводился с помощью статистического пакета для социальных наук (SPSS) версии 25.0 для Windows (IBM Inc., Чикаго, Иллинойс, США). Отчет об исследовании соответствует руководящим принципам STROBE (Повышение качества отчетности обсервационных исследований в эпидемиологии) и более всеобъемлющим руководящим принципам EQUATOR (повышение качества и прозрачности исследований в области здравоохранения) [19].

Результаты

Основные характеристики пациентов, включенных в анализ, приведены в таблице 1. В начале исследования процент людей, достигших АД $<140/90$ мм рт. ст., со-

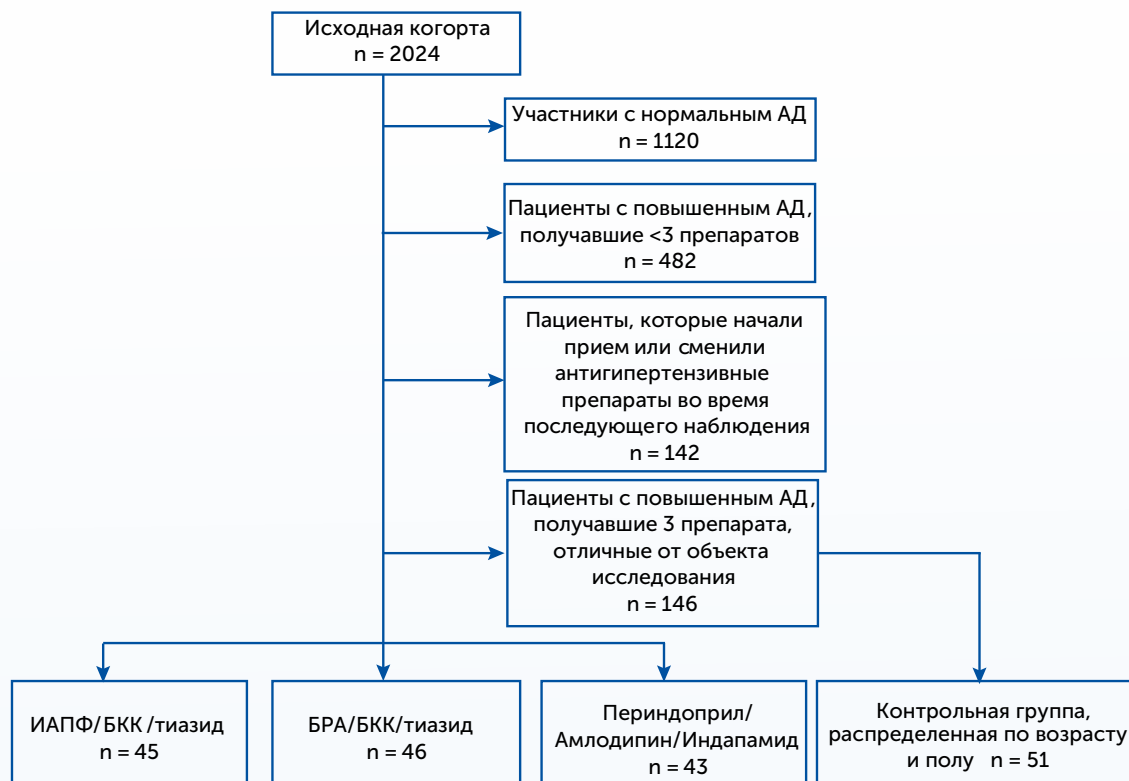


Рисунок 1. Блок-схема, резюмирующая критерии отбора, примененные ко всей когорте BHS для отбора субкогорты

ставлял 68 % среди пациентов, получавших ингибиторы АПФ/БКК/тиазид, в сравнении с 61 % среди пациентов, получавших БРА/БКК/тиазид, в сравнении с 71 % среди пациентов, получавших периндоприл/амлодипин/индапамид, в сравнении с 59 % среди пациентов, получавших любые другие рассматриваемые комбинированные антигипертензивные препараты ($p < 0,05$).

В конце наблюдения процент людей, достигших АД $< 140/90$ мм рт. ст., составил 65 % среди пациентов, получавших ингибиторы АПФ/БКК/тиазид, в сравнении с 59 % среди пациентов, получавших БРА/БКК/тиазид, и в сравнении с 69 % среди пациентов, получавших периндоприл/амлодипин/индапамид, в сравнении с 58 % среди пациентов, получавших любые другие рассматриваемые комбинированные антигипертензивные препараты ($p < 0,05$).

В течение периода наблюдения, несмотря на проводимое лечение, наблюдалась тенденция к повышению как систолического, так и диастолического АД во всех иссле-

дованных подгруппах (p для тенденции 2012-2016-2020 $< 0,05$), но в подгруппе пациентов, получавших периндоприл/амлодипин/индапамид, такое повышение было значительно ниже, чем в других группах ($p < 0,05$).

Лабораторные анализы показывают, что с 2012 по 2020 г. ОХ увеличился во всех подгруппах, кроме подгруппы пациентов, получавших периндоприл/амлодипин/индапамид. ХС-ЛПНП и ТГ значительно увеличились во всех подгруппах (p для тенденции 2012-2016-2020 гг. $< 0,05$). Однако у пациентов, получавших лечение на основе ингибиторов АПФ (включая периндоприл), уровни ХС-ЛПНП и ТГ были значительно ниже, чем у пациентов, включенных в контрольную группу ($p < 0,05$). Уровень мочевой кислоты увеличился только в группе ингибиторов АПФ/БКК/тиазидов (p для тенденции 2012-2016-2020 гг. $< 0,05$), тогда как рСКФ снизилась во всех подгруппах (p для тенденции 2012-2016-2020 гг. $< 0,05$).

У пациентов без электрокардиографической ГЛЖ (ЭКГ-ГЛЖ) в начале исследования частота воз-

никновения ЭКГ-ГЛЖ составила 8,4 % среди пациентов, получавших ингибиторы АПФ/БКК/тиазид, в сравнении с 6,9 % среди пациентов, получавших БРА/БКК/тиазид, в сравнении с 4,2 % среди пациентов, получавших периндоприл/амлодипин/индапамид, в сравнении с 9,8 % среди контрольной группы (p для тенденции 2012-2016-2020 гг. $< 0,05$).

За период наблюдения в течение 8 лет доля пациентов, у которых развился диабет 2 типа, составила 2 (4,4 %), 2 (4,3 %) и 0 (0 %) среди пациентов, получавших ингибиторы АПФ/БКК/тиазид, БРА/БКК/тиазид и периндоприл/амлодипин/индапамид, соответственно. Доля пациентов, нуждавшихся в большем количестве антигипертензивных препаратов для улучшения контроля АД, составила 2 (4,4 %), 3 (6,5 %) и 0 (0 %) среди пациентов, получавших ингибиторы АПФ/БКК/тиазид-, БРА/БКК/тиазид- и периндоприл/амлодипин/индапамид, соответственно. Доля пациентов, у которых наблюдались МАСЕ среди пациентов, получавших ингибиторы АПФ/БКК/тиазид, БРА/БКК/

Таблица 1. Клинико-лабораторные характеристики пациентов с артериальной гипертензией, включенных в субанализ Brisighella Heart Study

Параметры	Ингибиторы АПФ/БКК/тиазид (n = 45; M = 23, Ж = 22)		БРА/БКК/тиазид (n = 46; M = 20, Ж = 23)		Периндоприл/Амлодипин/Индапамид (n = 43; M = 21, Ж = 24)		Другие методы лечения (n = 51; M = 28, Ж = 31)		
	2012	2016	2020	2012	2016	2020	2012	2016	2020
Возраст (лет)	56 ± 3	60 ± 4	64 ± 4 *	57 ± 4	61 ± 4	65 ± 4 *	56 ± 4	60 ± 3	64 ± 4 *
ОТ (см)	96 ± 6	96 ± 7	97 ± 7	95 ± 7	95 ± 7	97 ± 7	94 ± 7	94 ± 4	96 ± 6
ИМТ (кг/м ²)	27.8 ± 2.1	27.8 ± 2.2	27.9 ± 2.2	27.6 ± 2.2	27.6 ± 2.1	27.9 ± 2.2	27.4 ± 2.3	27.4 ± 2.2	27.8 ± 2.1
САД (мм рт.ст.)	145 ± 6	146 ± 5	147 ± 5 *	145 ± 5	147 ± 6	148 ± 7 *	142 ± 4	143 ± 5	144 ± 6 *
ДАД (мм рт.ст.)	73 ± 3	75 ± 2	76 ± 3 **	74 ± 3	75 ± 3	77 ± 4 **	73 ± 2	73 ± 3	75 ± 3 **
ПАД (мм рт.ст.)	72 ± 3	71 ± 3	71 ± 3	71 ± 3	72 ± 3	71 ± 4	69 ± 2	70 ± 3	69 ± 3
Адср (мм рт.ст.)	97 ± 4	98 ± 4	98 ± 4	97 ± 3	98 ± 4	98 ± 5	96 ± 2	96 ± 3	97 ± 3
ЧСС (уд/мин)	65 ± 6	64 ± 6	67 ± 7	64 ± 6	65 ± 7	65 ± 7	65 ± 8	66 ± 8	66 ± 7
ОХ (мг/дл)	201 ± 14	205 ± 12	211 ± 15 **	199 ± 13	204 ± 15	212 ± 12 **	196 ± 11	199 ± 12	202 ± 12 ^o
ТГ (мг/дл)	119 ± 24	124 ± 22	129 ± 23 **	122 ± 16	127 ± 21	132 ± 19 **	115 ± 16	119 ± 17	120 ± 19 *o^
ХС-ЛПВП (мг/дл)	42 ± 3	42 ± 3	41 ± 3	43 ± 3	42 ± 3	41 ± 3	44 ± 2	44 ± 2	43 ± 3
ХС-ЛПНП (мг/дл)	135 ± 11	138 ± 11	144 ± 13 **	132 ± 10	137 ± 11	145 ± 10 *	129 ± 9	131 ± 10	135 ± 10 *o^
ГПН (мг/дл)	97 ± 7	99 ± 8	100 ± 9	95 ± 7	95 ± 9	98 ± 9 *	94 ± 5	94 ± 7	96 ± 8 **
SUA (мг/дл)	5.5 ± 0.6	5.7 ± 0.8	6.0 ± 0.6 *	5.4 ± 0.4	5.6 ± 0.5	5.6 ± 0.7	5.3 ± 0.3	5.5 ± 0.3	5.6 ± 0.4
рСКФ (мл/мин)	75.5 ± 5.4	72.1 ± 4.9	69.3 ± 4.2 *	76.2 ± 5.3	72.7 ± 4.8	70.2 ± 4.4 *	77.8 ± 5.1	75.7 ± 4.8	72.3 ± 4.9 *

* р для тенденции 2012–2016–2020 <0,05; ^o р <0,05 по сравнению со всеми другими подгруппами, ^ р <0,05 по сравнению с другим лечением. ИМТ = индекс массы тела; ДАД = диастолическое артериальное давление; рСКФ = расчетная скорость клубочковой фильтрации; ГПН = глюкоза плазмы натощак; ХС-ЛПВП = холестерин липопротеинов высокой плотности; ЧСС = частота сердечных сокращений; ХС-ЛПНП = холестерин липопротеинов низкой плотности; М = мужчины; Адср = среднее артериальное давление; n = Количество пациентов; ПАД = Пульсовое артериальное давление; САД = систолическое артериальное давление; SUA = уровень мочевой кислоты в сыворотке крови; ОХ = общий холестерин; ТГ = триглицериды; Ж = женщины; ОТ = окружность талии.

тиазид и периндоприл/амлодипин/индапамид, составила 4 (8,8 %), 4 (8,6 %) и 2 (4,6 %) пациента, соответственно. В контрольной группе мы зафиксировали 3 (5,9 %) случая дебюта диабета и 8 МАСЕ (15,7 %); кроме того, у 5 человек (9,8 %) возникла потребность в приеме большого количества антигипертензивных препаратов для улучшения контроля АД.

Наконец, доля пациентов, умерших по причинам, не связанным с сердечно-сосудистыми заболеваниями, составила 3 (6,6 %), 2 (4,3 %) и 2 (4,6 %) пациента, принимавших ингибиторы АПФ/БКК/тиазид, БРА/БКК/тиазид, периндоприл/амлодипин/индапамид группы и 3 (5,9 %) в контрольной группе ($p > 0,05$) соответственно.

Обсуждение

В настоящем исследовании длительное комбинированное лечение модуляторами РАС, антагонистами кальция и тиазидными/тиазидоподобными диуретиками сопровождалось лучшим контролем ДАД и липидного профиля, в сравнении с другими трехкомпонентными антигипертензивными препаратами. У пациентов, получавших периндоприл/амлодипин/индапамид, не наблюдалось возрастного повышения уровня ОХ в сыворотке крови. Более того, за время наблюдения ни у кого из них не развился сахарный диабет 2-го типа, и не было потребности в приеме большего количества антигипертензивных препаратов для улучшения контроля АД. Эти результаты согласуются с предыдущими результатами крупных клинических исследований, свидетельствующих об отсутствии негативных метаболических эффектов тройной комбинированной терапии периндоприл/амлодипин/индапамид [20,21].

Во время последующего наблюдения в группе, получавшей периндоприл/амлодипин/индапамид, не наблюдалось увеличения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, в отличие от того, что наблюдалось в группе, получавшей ингибиторы АПФ/БКК/тиазид. Это

было ожидаемо из-за нейтрального эффекта индапамида на экскрецию уратов, в отличие от повышающего уровень мочевой кислоты эффекта тиазидных диуретиков [22].

Уровень мочевой кислоты также не увеличивался в группе, получавшей БРА/БКК/тиазиды, вероятно, из-за известного положительного эффекта некоторых БРА на уровни мочевой кислоты [23].

Более того, известное положительное долговременное воздействие периндоприла/амлодипина/индапамида на ЭКГ-ГЛЖ [24] было подтверждено в нашей когорте, мы наблюдали значительно более низкую частоту ГЛЖ у пациентов, получавших периндоприл/амлодипин/индапамид, по сравнению с другими подгруппами.

Настоящий анализ имеет некоторые ограничения, которые необходимо отметить. Во-первых, применение строгих критериев включения значительно уменьшило размер выборки, что, однако, отражает реальное использование исследуемых комбинированных антигипертензивных препаратов. Кроме того, на возрастное небольшое повышение АД, вероятно, частично повлияло увеличение дозы антигипертензивных препаратов с годами. С другой стороны, в текущем анализе мы оценили эффект трехкомпонентных антигипертензивных препаратов, обычно принимаемых за полипилл, содержащий два лекарственных средства и лекарственное вещество, не связанное с белками плазмы крови. Однако использование одной фиксированной комбинации таблеток повысило бы эффективность лечения за счет улучшения соблюдения пациентами режима лечения [25,26]. Другим ограничением является отсутствие информации об электролитах, включая калий, уровень которых в сыворотке крови часто зависит от диуретиков. Кроме того, эхокардиография не была включена в протокол VHS. По этой причине ГЛЖ определялась по ЭКГ-критериям с относительно низкой чувствительностью в диагностике [27].

Также следует учитывать, что

VHS включало в себя образовательную методику, направленную на улучшение пищевых привычек и поведения всех участников [28]. Это, безусловно, снизило частоту возникновения МАСЕ, которая в целом была низкой, а также вероятность наблюдения значительной разницы между рассматриваемыми группами населения. Наконец, количества инцидентных событий было недостаточно для оценки функции выживаемости и построения графика Каплана-Мейера.

Несмотря на эти ограничения, настоящее исследование описывает долгосрочные клинические результаты различных трехкомпонентных комбинированных антигипертензивных препаратов в хорошо изученной итальянской когорте. Данные о контроле артериальной гипертензии соответствуют итальянским и европейским данным [29]. Наше исследование также подтверждает указание самых последних рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике об использовании нескольких антигипертензивных препаратов для достижения эффективного снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, они подтверждают эффективность и безопасность ингибиторов АПФ и антагонистов кальция [4,5,30].

В заключение отметим на основании наших наблюдений, комбинированное лечение модуляторами РАС, амлодипином и тиазидами/тиазидоподобными диуретиками незначительно, но более эффективно, чем другие комбинированные антигипертензивные препараты для снижения АД, и лучше влияет на уровень липидов в сыворотке крови. Периндоприл/амлодипин/индапамид сопровождается лучшим метаболическим профилем, чем любые другие рассматриваемые комбинированные антигипертензивные препараты.

Вклад авторов. Концептуализация, A.F.G.C. и СВ; методология, A.F.G.C.; формальный анализ,



A.F.G.C.; расследование, AFGC, F.F., E.R. и S.D.; курирование данных, A.F.G.C.; написание - подготовка первоначального проекта, A.F.G.C. и F.F.; написание-обзор и редактирование, E.R., S.D. и C.B.; надзор, C.B.; руководство научно-исследовательской работой, A.F.G.C.; привлечение финансирования, C.B. Все авторы ознакомились с опубликованной версией рукописи.

Финансирование. Это исследование финансировалось институциональным финансированием Болонского университета (RFO2016) и Fondazione del Monte (Банков-

ский фонд) (RF2016). Статистический анализ был поддержан неограниченным грантом Servier Laboratories.

Заявление Институционально-го наблюдательного совета. Исследование проводилось в соответствии с рекомендациями Хельсинкской декларации и одобрено Комитетом по институциональной этике Университетской клиники Болоньи.

Информированное согласие. От всех добровольцев, принимавших участие в исследовании, получено письменное информированное согласие.

Заявление о доступности данных. Данные, подтверждающие результаты настоящего анализа, доступны в Болонском университете. Данные предоставлены авторами с разрешения Болонского университета.

Список благодарностей от авторов. Авторы благодарны врачам общей практики Бризиеллы, гражданам и майору, а также району общественного здравоохранения Фаэнцы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Rahimi, K.; Bidel, Z.; Nazarzadeh, M.; Copland, E.; Canoy, D.; Ramakrishnan, R.; Pinho-Gomes, A.-C.; Woodward, M.; Adler, A.; Agodoa, L.; et al. Pharmacological blood pressure lowering for primary and secondary prevention of cardiovascular disease across different levels of blood pressure: An individual participant-level data meta-analysis. *Lancet* 2021, 397, 1625–1636. [CrossRef]
2. Rosas-Peralta, M.; Borraro-Sánchez, G.; Alcocer, L.; Durán-Arenas, J.L.G.; Borja-Aburto, V.H. Double or triple combination therapy in systemic arterial hypertension: To whom, when and with what? *Gac. Med. Mex.* 2020, 156, 224–227. [CrossRef]
3. Hui, R. Hypertension Drug Therapy. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020, 1177, 149–268. [CrossRef]
4. Whelton, P.K.; Carey, R.M.; Aronow, W.S.; Casey, D.E., Jr.; Collins, K.J.; Dennison Himmelfarb, C.; DePalma, S.M.; Gidding, S.; Jamerson, K.A.; Jones, D.W.; et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018, 71, 1269–1324. [CrossRef] [PubMed]
5. Williams, B.; Mancia, G.; Spiering, W.; Agabiti Rosei, E.; Azizi, M.; Burnier, M.; Clement, D.L.; Coca, A.; De Simone, G.; Dominiczak, A.; 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). *Eur. Heart J.* 2018, 39, 3021–3104. [CrossRef]
6. Chi, C.; Tai, C.; Bai, B.; Yu, S.; Karamanou, M.; Wang, J.; Protogerou, A.; Blacher, J.; Safar, M.E.; Zhang, Y.; et al. Angiotensin System Blockade Combined with Calcium Channel Blockers Is Superior to Other Combinations in Cardiovascular Protection With Similar Blood Pressure Reduction: A Meta-Analysis in 20,451 Hypertensive Patients. *J. Clin. Hypertens.* 2016, 18, 801–808. [CrossRef] [PubMed]
7. Dahlöf, B.; Sever, P.S.; Poulter, N.R.; Wedel, H.; Beevers, D.G.; Caulfield, M.; Collins, R.; Kjeldsen, S.E.; Kristinsson, A.; McInnes, G.T.; et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005, 366, 895–906. [CrossRef] [PubMed]
8. Gupta, A.; Mackay, J.; Whitehouse, A.; Godec, T.; Collier, T.; Pocock, S.; Poulter, N.; Sever, P. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. *Lancet* 2018, 392, 1127–1137. [CrossRef]
9. Hong, S.J.; Sung, K.-C.; Lim, S.-W.; Kim, S.-Y.; Kim, W.; Shin, J.; Park, S.; Kim, H.-Y.; Rhee, M.-Y. Low-Dose Triple Antihypertensive Combination Therapy in Patients with Hypertension: A Randomized, Double-Blind, Phase II Study. *Drug Des. Dev. Ther.* 2020, 14, 5735–5746. [CrossRef]
10. Nakagawa, N.; Sato, N.; Saijo, Y.; Morimoto, H.; Koyama, S.; Ogawa, Y.; Uekita, K.; Maruyama, J.; Ohta, T.; Nakamura, Y.; et al. Assessment of suitable antihypertensive therapies: Combination with high-dose amlodipine/irbesartan vs triple combination with amlodipine/irbesartan/indapamide (ASAHI-AI study). *J. Clin. Hypertens.* 2020, 22, 1577–1584. [CrossRef]
11. Cicero, A.F.; Gitto, S.; Fogacci, F.; Rosticci, M.; Giovannini, M.; D'Addato, S.; Andreone, P.; Borghi, C. Fatty liver index is associated to pulse wave velocity in healthy subjects: Data from the Brisighella Heart Study. *Eur. J. Intern. Med.* 2018, 53, 29–33. [CrossRef]
12. Fogacci, F.; Cicero, A.F.G.; D'Addato, S.; D'Agostini, L.; Rosticci, M.; Giovannini, M.; Bertagnin, E.; Borghi, C. Serum lipoprotein(a) level as long-term predictor of cardiovascular mortality in a large sample of subjects in primary cardiovascular prevention: Data from the Brisighella Heart Study. *Eur. J. Intern. Med.* 2016, 37, 49–55. [CrossRef]
13. Coppola, P.; Cicero, A.; Fogacci, F.; D'Addato, S.; Bacchelli, S.; Borghi, C.; on behalf of the Brisighella Heart Study Group. Laboratory and Instrumental Risk Factors Associated with a Sudden Cardiac Death Prone ECG Pattern in the General Population: Data from the Brisighella Heart Study. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 640. [CrossRef]
14. Cicero, A.F.; Fogacci, F.; Giovannini, M.; Grandi, E.; D'Addato, S.; Borghi, C. Interaction between low-density lipoprotein-cholesterolaemia, serum uric level and incident hypertension. *J. Hypertens.* 2019, 37, 728–731. [CrossRef] [PubMed]
15. Rautaharju, P.M.; MacInnis, P.J.; Warren, J.W.; Wolf, H.K.; Rykers, P.M.; Calhoun, H.P. Methodology of ECG Interpretation in the Dalhousie Program; NOVACODE ECG Classification Procedures for Clinical Trials and Population Health Surveys. *Methods Inf. Med.* 1990, 29, 362–374. [CrossRef]

16. Rodrigues, S.L.; Ângelo, L.C.S.; Baldo, M.P.; Dantas, E.M.; Barcelos, A.M.; Pereira, A.C.; Krieger, J.E.; Mill, J.G. Detection of left ventricular hypertrophy by the R-wave voltage in lead aVL: Population-based study. *Clin. Res. Cardiol.* 2013, 102, 653–659. [CrossRef]
17. Cicero, A.F.G.; Rosticci, M.; Bove, M.; Fogacci, F.; Giovannini, M.; Urso, R.; D'Addato, S.; Borghi, C. for the Brisighella Heart Study Group Serum uric acid change and modification of blood pressure and fasting plasma glucose in an overall healthy population sample: Data from the Brisighella heart study. *Ann. Med.* 2016, 49, 275–282. [CrossRef]
18. Levey, A.S.; Stevens, L.A.; Schmid, C.H.; Zhang, Y.L.; Castro, A.F., III; Feldman, H.L.; Kusek, J.W.; Eggers, P.; Van Lente, F.; Greene, T.; et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann. Intern. Med.* 2009, 150, 604–612. [CrossRef]
19. Simera, I.; Moher, D.; Hoey, J.; Schulz, K.F.; Altman, D.G. A catalogue of reporting guidelines for health research. *Eur. J. Clin. Investig.* 2010, 40, 35–53. [CrossRef]
20. Tóth, K.; on behalf of 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, 137–145. [CrossRef]
21. Ábrahám, G.; Dézsi, C.A. The Antihypertensive Efficacy of the Triple Fixed Combination of Perindopril, Indapamide, and Amlodipine: The Results of the PETRA Study. *Adv. Ther.* 2017, 34, 1753–1763. [CrossRef]
22. Borghi, C.; Soldati, M.; Bragagni, A.; Cicero, A.F. Safety implications of combining ACE inhibitors with thiazides for the treatment of hypertensive patients. *Expert Opin. Drug Saf.* 2020, 19, 1577–1583. [CrossRef] [PubMed]
23. Cicero, A.; Fogacci, F.; Kuwabara, M.; Borghi, C. Therapeutic Strategies for the Treatment of Chronic Hyperuricemia: An Evidence-Based Update. *Medicina* 2021, 57, 58. [CrossRef] [PubMed]
24. Mazza, A.; Townsend, D.M.; Schiavon, L.; Torin, G.; Lenti, S.; Rossetti, C.; Rigatelli, G.; Rubello, D. Long-term effect of the perindopril/indapamide/amlodipine single-pill combination on left ventricular hypertrophy in outpatient hypertensive subjects. *Biomed. Pharmacother.* 2019, 120, 109539. [CrossRef]
25. Tsioufis, K.; Douma, S.; Kallistratos, M.S.; Manolis, A.J. Effectiveness and Adherence to Treatment with Perindopril/Indapamide/Amlodipine Single-Pill Combination in a Greek Population with Hypertension. *Clin. Drug Investig.* 2019, 39, 385–393. [CrossRef]
26. Páll, D.; Szanto, I.; Szabo, Z. Triple Combination Therapy in Hypertension: The Antihypertensive Efficacy of Treatment with Perindopril, Amlodipine, and Indapamide SR. *Clin. Drug Investig.* 2014, 34, 701–708. [CrossRef]
27. Krittayaphong, R.; Nomsawadi, V.; Muenkaew, M.; Miniphan, M.; Yindeengam, A.; Udompunturak, S. Accuracy of ECG criteria for the diagnosis of left ventricular hypertrophy: A comparison with magnetic resonance imaging. *J. Med Assoc. Thailand. Chotmaihet Thangphaet* 2013, 96, S124–S132.
28. Cicero, A.F.; Dormi, A.; D'Addato, S.; Gaddi, A.V.; Borghi, C. Long-term Effect of a Dietary Education Program on Postmenopausal Cardiovascular Risk and Metabolic Syndrome: The Brisighella Heart Study. *J. Women's Health* 2010, 19, 133–137. [CrossRef]
29. Zhou, B.; Danaei, G.; Stevens, G.A.; Bixby, H.; Taddei, C.; Carrillo-Larco, R.M.; Solomon, B.; Riley, L.M.; Di Cesare, M.; Iurilli, M.L.C.; et al. Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment, and control in 12 high-income countries: An analysis of 123 nationally representative surveys. *Lancet* 2019, 394, 639–651. [CrossRef]
30. Piepoli, M.F.; Abreu, A.; Albus, C.; Ambrosetti, M.; Brotons, C.; Catapano, A.L.; Corra, U.; Cosyns, B.; Deaton, C.; Graham, I.; et al. Update on cardiovascular prevention in clinical practice: A position paper of the European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2019, 27, 181–205. [CrossRef]

Человек и Лекарство – Казахстан

2023

ПЛАН МЕРОПРИЯТИЙ

3-4 марта	IV МЕЖДУНАРОДНЫЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЙ КОНГРЕСС «ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ» офлайн	Гастроэнтерология, гепатология, терапия
апрель – май	XVI РЕГИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО-КАЗАХСТАН» офлайн	кардиология, неврология, гастроэнтерология, пульмонология, эндокринология, педиатрия, урология, фармаконадзор и фальсификация ЛС
31 мая	III РЕСПУБЛИКАНСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ПСИХИАТРИЯ И НЕВРОЛОГИЯ» гибрид, онлайн/офлайн	психиатрия, неврология
30 июня	II РЕСПУБЛИКАНСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ОРФАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД» гибрид, онлайн/офлайн	педиатрия, неврология, гематология
август	VI МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ФОРУМ «АКАДЕМИЯ ФАРМАЦЕВТА» офлайн	
6-7 сентября Алматы 8 сентября Шымкент	XVI МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО-КАЗАХСТАН» офлайн	кардиология, неврология, гастроэнтерология, пульмонология, эндокринология, педиатрия, урология, фармаконадзор и фальсификация ЛС
8 ноября Шымкент 10 ноября Караганда	V РЕСПУБЛИКАНСКИЙ КОНГРЕСС «РАЦИОНАЛЬНАЯ АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ» офлайн	терапия, пульмонология, аллергология
22 ноября Шымкент 24 ноября Караганда	V КОНГРЕСС «МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ» офлайн	терапия, гастроэнтерология, эндокринология, кардиология

ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ



Антитромботические препараты. Прямые ингибиторы фактора Ха.

Ривароксабан NOBEL 10 мг
Ривароксабан NOBEL 15 мг
Ривароксабан NOBEL 20 мг

Ривароксабан 10 мг, 15 мг, 20 мг
30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой

ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ РИВАРОКСАБАН

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Для дозировки 10 мг

- лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбозомболии легочной артерии (ТЭЛА), а так же профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА у взрослых
- профилактика венозной тромбозомболии (ВТЭ) у взрослых пациентов после планового протезирования тазобедренного или коленного сустава

Для дозировки 15 мг, 20 мг

- лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбозомболии легочной артерии (ТЭЛА), а так же профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА у взрослых
- профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с клапанной фибрилляцией предсердий и одним или более факторами риска, такими как застойная сердечная недостаточность, гипертензия, возраст ≥ 75 лет, сахарный диабет, ранее перенесенные инсульт или транзиторная ишемическая атака

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Профилактика венозной тромбозомболии (ВТЭ) у взрослых пациентов после планового протезирования тазобедренного или коленного сустава

Рекомендуемая доза препарата составляет 1 таблетка Ривароксабан NOBEL 10 мг 1 раз в сутки. Первую дозу следует принять через 6-10 часов после операции, при условии достигнутого гемостаза.

Продолжительность лечения определяется типом большой ортопедической операции и зависит от индивидуального риска развития ВТЭ у пациента.

- После планового протезирования тазобедренного сустава рекомендованная продолжительность лечения составляет 5 недель.
- После планового протезирования коленного сустава рекомендованная продолжительность лечения составляет 2 недели.

Профилактика инсульта и системной эмболии

Рекомендованная доза составляет 20 мг (1 таблетка) один раз в сутки, ежедневно.

Лечение следует продолжать длительно при условии, что преимущество профилактики инсульта и системной эмболии преобладает над риском кровотечения.

Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбозомболии легочной артерии (ТЭЛА), а так же профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА у взрослых
Рекомендованная доза Ривароксабан NOBEL для начального лечения острого ТГВ или ТЭЛА составляет 15 мг два раза в сутки в течение первых 3 недель, с последующим приемом 20 мг один раз в сутки для продолжения терапии и профилактики повторного ТГВ и ТЭЛА.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

анемия (включая соответствующие лабораторные параметры)

- головокружение, головная боль
- кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву)
- артериальная гипотензия, гематома
- носовое кровотечение, кровохарканье
- кровотечение десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта и животе, диспепсия, тошнота, запор*, диарея, рвота*
- зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимозы, кожные и подкожные кровоизлияния
- боли в конечностях*
- кровотечение из урогенитального тракта (в том числе гематурия и меноррагия**), почечная недостаточность (в том числе повышение уровня креатинина в крови, повышение уровня мочевины в крови)*
- лихорадка*, периферические отеки, ухудшение общего самочувствия (включая утомляемость и астению)
- повышение уровня трансаминаз
- кровоизлияния после проведенных процедур (в том числе послеоперационная анемия и кровотечение из раны), кровоподтек, выделения из раны*

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к ривароксабану или вспомогательным веществам препарата
- активное клинически значимое кровотечение
- нарушение или состояние, считающееся значимым фактором риска массивного кровотечения, такие как имеющаяся или недавно имевшая место язва желудочно-кишечного тракта, наличие злокачественных новообразований с высоким риском кровотечения, недавняя травма головного или спинного мозга, недавнее хирургическое вмешательство на головном, спинном мозге или глазах, недавнее внутричерепное кровоизлияние, диагностированное или подозрение на варикозное расширение вен пищевода, артериовенозные аномалии развития, сосудистые аневризмы или патология крупных сосудов спинного или головного мозга
- сопутствующая терапия любыми другими антикоагулянтами, такими как нефракционированный гепарин (НФГ), низкомолекулярные гепарины (эноксапарин, далтепарин и т.п.), производные гепарина (фондапаринукс и т.д.), пероральные антикоагулянты (варфарин, дабигатран атексилат, аписаксан и т.п.), за исключением особых случаев перехода на другую антикоагулянтную терапию или когда НФГ вводится в дозах, необходимых для обеспечения проходимости центрального венозного или артериального катетера
- заболевание печени, сопровождающееся коагулопатией, связанной с риском развития клинически значимого кровотечения, включая пациентов с циррозом печени класса В и С по Чайлд-Пью
- беременность и период грудного вскармливания
- лица с наследственной непереносимостью фруктозы, дефицитом фермента Lapp – лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Следует избегать совместного их приема:

- противогрибковые препараты (например, кетоконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол),
 - нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (включая ацетилсалициловую кислоту) и ингибиторы агрегации тромбоцитов, так как данные препараты, как правило, повышают риск кровотечения.
- Совместный прием некоторых лекарственных препаратов снижают или увеличивают концентрацию ривароксабана в крови.
- совместный прием ривароксабана и рифампицина приводит к снижению ривароксабана приблизительно на 50% и параллельному уменьшению его эффективности.
 - у пациентов с легкой и средней почечной недостаточностью прием эритромицина (500 мг три раза в сутки) приводил к повышению средней концентрации ривароксабана в 1,8 раза по сравнению с лицами с нормальной функцией почек. Эффект эритромицина усиливает влияние почечной недостаточности.
 - Флуконазол (400 мг один раз в сутки), считающийся умеренным ингибитором CYP3A4, приводит к увеличению средней концентрации ривароксабана в крови. Взаимодействие с флуконазолом, вероятно, не является клинически значимым у большинства пациентов, но может быть потенциально значимым у пациентов высокого риска.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Грудное вскармливание не рекомендуется во время лечения.

Женщинам следует использовать эффективные методы контрацепции в период лечения препаратом Ривароксабан NOBEL.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Ривароксабан обладает минимальным влиянием на способность управлять автотранспортом и потенциально опасными механизмами. Сообщалось о случаях головокружения (часто) или обморочного состояния (нечасто). Пациентам, у которых наблюдались подобные реакции, следует воздержаться от управления автотранспортом или использования механизмов.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК По рецепту

№ РК-ЛС-5№024663, № РК-ЛС-5№024662, № РК-ЛС-5№024661 от 03.08.2020 до 03.08.2025

АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»
Республика Казахстан, 050008,
г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е.

тел: +7 (727) 399-50-50, факс: +7 (727) 399-60-60,

e-mail: nobel@nobel.kz., ww.nobel.kz

Лицензия № ИПОР 64604515Р от 09.09.2003 г.

ISO 9001: 2015 от 10.05.18 г.