

Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал

Ведение пациентов с
аортальным стенозом:
что нового в клинических
рекомендациях 2023 года?

Социальные
и метаболические факторы
риска артериальной
гипертензии у подростков.

Инфаркт миокарда
у молодых женщин

Проблемы диагностики
синдрома постуральной
ортостатической тахикардии.
Клинические примеры

Нормализация уровня
ХС ЛПНП – эффективная
профилактика
сердечно-сосудистых
осложнений атеросклероза



№1 (186), 2024

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:

- 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 (сф < 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 (сф > 30 мл/мин, но < 60 мл/мин) и максимум до 0.3 мг в сутки у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (сф < 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.

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 поддержанию циркуляции, включая инфузию растворов и введение допамина. Для устранения брадикардии можно применять атропин. Антагонисты альфа-адренорецепторов могут уменьшать или устранять парадоксальный гипертензивный эффект передозировки Физиотенза.

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 $\alpha 2$ -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 обменных 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, АУС 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), Манрогол 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.

Не принимаемо.

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.



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 ведением пациентов с аортальным стенозом, где представлен разбор клинических рекомендаций по АС.

Актуальная тема, которую рассматривают в Обзорах: обсуждаются механизмы, лежащие в основе развития артериальной гипертензии на фоне стресса, рассмотрены актуальные проблемы контроля артериального давления у пациентов со стресс-индуцированными нарушениями сна, клинические особенности пациентов с гиперсимпатикотонией как главным механизмом развития артериальной гипертензии и вариабельности артериального давления у пациентов с коморбидной патологией, алгоритм диагностики. Представлены клиническое наблюдение пациентки с синдромом Дауна, нарушениями проводимости (атриовентрикулярной блокадой 3-й степени, имплантированным электрокардиостимулятором) и выраженными проявлениями мультисистемных заболеваний, а также обзор по спектру и патогенезу сердечно-сосудистых нарушений при этом заболевании

В Клубе кардиологов проведена оценка особенностей развития фатальных и нефатальных случаев сердечной недостаточности, отмечены факторы, оказывающие влияние на обсуждаемую конечную точку у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска.

Для практических врачей будут полезны и интересны материалы, в которых описываются проблемы диагностики синдрома постуральной ортостатической тахикардии, приведены клинические примеры. Клинические наблюдения, которые демонстрируют трудности диагностики ИМ у женщин молодого возраста, а также влияние факторов риска его развития, ассоциированных и не ассоциированных с полом.

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

Главный редактор:
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

Редакционный совет:
Анохина Г.А. (Киев)
Абсеитова С.Р. (Астана)
Бекбосынова М.С. (Астана)
Базарбекова Р.Б. (Алматы)
Бектаева Р.Р. (Астана)
Беркинбаев С.Ф. (Алматы)
Джусипов А.К. (Алматы)
Дуцанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изагуллаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Астана)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузаков М.А. (Алматы)
Каменова С.У. (Алматы)
Кайшибаева Г.С. (Алматы)
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

Ведение пациентов с аортальным стенозом: что нового в клинических рекомендациях 2023 года? <i>А.А. Клименко, Д.Ю. Андрияшкина, Н.Ю. Карпова, А.А. Кондрашов</i>	6
Возможности применения бета-блокаторов для повышения эффективности терапии сердечно-сосудистых заболеваний.	12

ОБЗОРЫ

Синдром Дауна и сердечно-сосудистая патология: клиническое наблюдение и обзор литературы. <i>Е.В. Резник, Т.Л. Нгуен, Т.С. Ильина, Е.С. Токмакова, Э.М. Джобава, Г.Н. Голухов</i>	22
Роль стресса и нарушений сна в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией: что важно знать интернисту? <i>В.А. Ионин</i>	28

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Эффективность и переносимость лерканидипина при лечении пациентов с артериальной гипертензией после острого коронарного синдрома и/или реваскуляризации миокарда. <i>О.Ю. Кореннова, И.В. Друк, Ю.Е. Юхина, М.В. Савченко, Е.П. Приходько, С.Н. Старинская, П.Ю. Шкурко, Е.Н. Логинова, Л.В. Шукиль</i>	36
Социальные и метаболические факторы риска артериальной гипертензии у подростков. <i>Ю.Р. Костюченко, Т.В. Потупчик, Л.С. Эверт, Е.С. Паничева, Ю.А. Дубровский, Е.И. Усольцева, Н.И. Лосева</i>	44
Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, антагонист кальция и диуретик – три ведущих компонента терапии в лечении артериальной гипертензии. Какие преимущества может дать тройная фиксированная комбинация? <i>А.О. Конради</i>	50
Традиционные и нетрадиционные факторы риска развития инфаркта миокарда в молодом возрасте. <i>В.Н. Каретникова, А.Г. Неешина, Х.А. Пеганова</i>	57

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Информационное письмо специалистам.....	62
Комбинация L-аргинина, L-карнитина и инозина: ответы на основные практические вопросы семейных врачей. <i>Н.Н. Сидорова</i>	64
Проблемы диагностики синдрома постуральной ортостатической тахикардии. Клинические примеры. <i>Ю.Р. Гвоздева, Е.А. Кантимирова, Д.В. Дмитренко</i>	72
Новые данные субанализа исследования ТРИКОЛОР: антигипертензивная эффективность тройной фиксированной комбинации амлодипина/индапамид/периндоприла и предикторы эффективности и контроля артериального давления у молодых пациентов. <i>Ю.А. Карпов, Н.А. Логунова, Б.Б.Квасников, Ю.В. Хомицкая</i>	78

КЛУБ КАРДИОЛОГОВ:

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ. СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Инфаркт миокарда у молодых женщин. <i>Е.И. Харьков, Н.Ю. Цибульская, Е.И. Рябков, Э.Б. Караев</i>	88
Нормализация уровня ХС ЛПНП – эффективная профилактика сердечно-сосудистых осложнений атеросклероза. <i>Б.О. Жылкибаева</i>	92
Прогнозирование сосудистых событий у лиц с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов: результаты 3-летнего проспективного наблюдения. <i>Н.Д. Кобзева, В.П. Терентьев, В.Д. Олейникова</i>	96
Роль питавастатина в первичной и вторичной кардиоваскулярной профилактике: от оптимизации липидного спектра до регресса атеромы. <i>Ю.А. Карпов, А.В. Мелехов</i>	102

Ведение пациентов с аортальным стенозом: что нового в клинических рекомендациях 2023 года?



д.м.н. А.А. Клименко, к.м.н. Д.Ю. Андрияшкина,
профессор Н.Ю. Карпова, к.м.н. А.А. Кондрашов
РНМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Аортальный стеноз (АС) – наиболее распространенное клапанное заболевание сердца, которое поражает около 1,3 % населения в возрасте 65–74 лет, распространенность увеличивается до 2,8 % среди пациентов старше 75 лет, и после появления симптомов АС ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, в том числе летальным исходом. В настоящее время терапевтическая стратегия для замедления прогрессирования АС не разработана, и единственным эффективным методом лечения по-прежнему остается хирургический. В статье представлен разбор клинических рекомендаций по АС, разработанных Ассоциацией сердечно-сосудистых хирургов России, Российским кардиологическим обществом, Национальной курортной ассоциацией, Российским обществом кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики и поданных на утверждение в 2023 г.

Ключевые слова: аортальный стеноз, кальцинированная болезнь сердца, антикоагулянты, хирургическое лечение, пластика аортального клапана, протезирование аортального клапана, транскатетерная замена аортального клапана

Для цитирования: Клименко А.А., Андрияшкина Д.Ю., Карпова Н.Ю., Кондрашов А.А. Ведение пациентов с аортальным стенозом: что нового в клинических рекомендациях 2023 года? РМЖ. 2024;3:2–6.

Patient management with aortic stenosis: what is new in the 2023 clinical guidelines?

A.A. Klimenko, D.Yu. Andriyashkina, N.Yu. Karpova, A.A. Kondrashov
Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Aortic stenosis (AS) is the most common heart valve disease, which affects about 1.3 % of the population aged 65–74 years, and its prevalence increases to 2.8 % in patients over 75 years. After onset of AS signs, it is associated with an adverse prognosis, including fatal outcome. At present, there is no treatment tactics for inhibiting the AS progression, and surgical intervention remains the only effective treatment method. The article presents an analysis of clinical guidelines on AS developed by the Association of Cardiovascular Surgeons of Russia, the Russian Society of Cardiology, the National SPA Association, the Russian Society for Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention and routed for approval in 2023.

Keywords: aortic stenosis, coronary artery calcification, anticoagulants, surgical treatment, aortic valve repair, aortic valve replacement, transcatheter aortic valve replacement

For citation: Klimenko A.A., Andriyashkina D.Yu., Karpova N.Yu., Kondrashov A.A. Patient management with aortic stenosis: what is new in the 2023 clinical guidelines? RMJ. 2024;3:2–6.

Введение

Аортальный стеноз (АС) – одно из наиболее частых сердечно-сосудистых заболеваний в мире [1]. Хотя факторы риска АС схожи с факторами риска атеросклероза, проведенные ранее рандомизированные клинические исследования показали спорное влияние статинов и ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на прогрессирование АС [2–4]. Таким образом, современное лечение сводится к выжидательному подходу, пока развитие тяжелого АС не станет поводом для хирур-

гического или транскатетерного протезирования клапана [5]. С увеличением продолжительности жизни и старением населения АС стал одним из самых распространенных пороков сердца. Ранняя диагностика и лечение АС имеют первостепенное значение, поскольку симптоматическая тяжелая форма порока без лечения заболевания в большинстве случаев приводит к летальному исходу.

Появление технологий транскатетерной замены аортального клапана (АК) открывает возможности для оказания помощи пожилым

пациентам с этим заболеванием, у которых традиционные хирургические процедуры не могут быть выполнены или связаны с высоким риском летального исхода.

Обновление клинических рекомендаций происходит каждые 3 года. Что это дает? Во-первых, за это время могут появиться обновленные данные по эпидемиологии заболевания; во-вторых, анализируются медикаментозный и хирургический подходы к ведению пациента, место малоинвазивных вмешательств при лечении АС; в-третьих, освещается роль высо-

котехнологичных методик (трехмерная эхокардиография (ЭхоКГ), компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца) в диагностике АС; в-четвертых, получены новые рекомендации по антитромботической терапии при АС после хирургических вмешательств, в том числе малоинвазивных, а также по бридж-терапии в периоперационном периоде и в долгосрочной перспективе; в-пятых, проводится стратификация рисков для определения сроков вмешательства и, собственно, сам выбор лечения: традиционная хирургическая коррекция или транскатетерная методика.

Эпидемиология АС

На сегодняшний день, к сожалению, нет полноценных сведений о распространенности АС в мире. Точные эпидемиологические данные о распространенности АС в Российской Федерации в настоящее время также отсутствуют. По данным J.J. Thaden et al. [6], в 2010 г. насчитывалось около 40 млн человек в возрасте 65 лет и старше с АС, ожидается, что в 2030 г. это число составит 72 млн. В США в той или иной форме клинически значимое заболевание клапанов имеют от 4,2 до 5,6 млн взрослых [7]. Хельсинкское скрининговое ЭхоКГ-исследование представило дополнительные доказательства увеличения кальцификации и дегенерации АК с возрастом [8]. Различная степень кальцификации АК была выявлена у 75 % людей в возрасте 85–86 лет. Распространенность критического стеноза АК увеличивалась с возрастом – от 1–2 % у лиц в возрасте 75–76 лет до 6 % в возрасте 85–86 лет. По результатам 11 911 ЭхоКГ-исследований АС был диагностирован у 0,4 % пациентов [7].

Классификация заболевания

В таблице представлена классификация тяжести АС на основе данных внутрисердечной гемодинамики и осмотра [9, 10]. В российских клинических рекоменда-

Таблица. Классификация тяжести АС

Показатель	Легкий АС	Умеренный АС	Тяжелый АС
Пиковая трансклапанная скорость, м/с	2,0–2,9	3,0–3,9	≥4
Средний градиент, мм рт. ст.	<25	25–40	≥40
Площадь АК, см ²	1,5	1,0–1,5	<1,0
Индекс площади АК, см ² /м ²	≥1,0	0,6–0,9	<0,6

циях 2023 г.¹ подчеркивается, что тактика ведения пациентов с АС, а это в первую очередь показания к хирургической коррекции, базируется на присутствии или отсутствии клинико-инструментальных симптомов. Стоит иметь в виду, что даже при умеренном стенозе, когда максимальная скорость кровотока не превышает 3,0 м/с, ежегодно отмечается увеличение максимальной скорости кровотока на 0,3 м/с, среднего градиента давления на 7 мм рт. ст. и уменьшение площади отверстия АК на 0,1 см².

Клиническая картина АС

Длительное время заболевание может протекать бессимптомно и часто обнаруживается при проведении ЭхоКГ случайно. Поскольку нет патогномичных симптомов, ранняя диагностика затруднена. Характерными симптомами, отражающими тяжесть порока, являются стенокардия и обмороки, нередко одышка, нарушения ритма сердца по типу желудочковой экстрасистолии и фибрилляции предсердий (ФП). Продолжительность жизни после появления вышеуказанных симптомов составляет 2–3 года [9, 11]. Известно, что внезапная смерть случается у пациентов с тяжелым АС. У бессимптомных пациентов согласно данным исследований внезапная смерть случается редко: менее чем у 1 % пациентов с диагностируемым АС в год.

Согласно клиническим рекомендациям 2023 г.¹, физикальное исследование должно включать пальпацию артерий шеи (выявление усиленного пульса на сонных

артериях), измерение артериального давления (АД), аускультацию сердца и сосудов шеи (обнаружение патологических шумов и верификация диагноза).

К критериям АС, выявляемым при аускультации, относят следующие:

- грубый систолический шум изгнания нарастающе-убывающий (типа крещендо-декрещендо);
- громкий поздний систолический шум, распространяющийся на сонные артерии;
- раздвоение (в том числе парадоксальное) второго тона;
- медленный и малый пульс на сонной артерии;
- одновременное уменьшение интенсивности II тона сердца.

Лабораторная диагностика АС

В клинических рекомендациях 2023 г. (в отличие от редакции 2020 г.) уделяется внимание лабораторной диагностике АС, которая включает в себя как рутинные исследования (клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с оценкой липидограммы и коагулограммы), так и исследование уровня N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) в крови с целью стратификации рисков летальности.

Инструментальная диагностика АС

Согласно клиническим рекомендациям 2023 г. выделяют неинвазивные и инвазивные методы диагностики.

¹ Клинические рекомендации. Аортальный стеноз. 2023 (подано на утверждение 2023 г.). (Электронный ресурс.) URL: <https://portalcr.minzdrav.gov.ru/viewCR/1649> (дата обращения: 15.03.2024).

К неинвазивным методам, используемым у всех пациентов с установленным диагнозом АС или подозрением на него, относятся:

- Электрокардиография (ЭКГ) (с целью выявления нарушений ритма и проводимости сердца, оценки признаков гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ)).
- ЭхоКГ (с целью диагностики АС; оценки тяжести АС, толщины стенки ЛЖ, функции ЛЖ; динамического наблюдения за асимптомными пациентами с ранее диагностированным АС (без изменений с 2020 г.): каждый год для тяжелого АС, каждые 1–2 года для умеренного АС, каждые 3 года – 5 лет для легкого АС; определение сроков оперативного лечения).

Оценка АС проводится комплексно и включает:

- измерение трансклапанного потока;
- определение среднего трансклапанного градиента давления;
- расчет эффективной площади клапана.

Точность измерения давления и потока особенно важна при сниженном сердечном выбросе и/или сниженном трансклапанном градиенте давления.

- Стресс-ЭхоКГ с добутамином (для оценки тяжести АС и «сократительной возможности миокарда» при низком градиенте/низкой скорости кровотока при наличии дисфункции ЛЖ (фракция выброса (ФВ) ЛЖ менее 50 %).
- Чреспищеводная ЭхоКГ – новый метод исследования, прописанный в клинических рекомендациях 2023 г. (для оценки механизмов и тяжести АС при недостаточно информативной визуализации трансоракальной ЭхоКГ и интраоперационно – для оценки результатов реконструктивной операции на клапане).
- Холтеровское мониторирование ЭКГ – исследование, рекомендованное к проведению в клинических рекомендациях

2023 г. с целью диагностики сопутствующих нарушений ритма и/или проводимости при АС, а также в периоперационном периоде.

- Рентгенография органов грудной клетки (всем пациентам с подозрением на АС или при динамическом наблюдении с ранее установленным АС, для исключения других заболеваний сердца и крупных сосудов, а также внесердечной патологии).
- Нагрузочные тесты (проводятся только при асимптомном АС для выявления спровоцированных нагрузкой симптомов и неадекватной реакции АД).
- Магнитно-резонансная томография сердца (выполняется при подозрении на АС и при неадекватном качестве и/или спорных результатах ЭхоКГ).
- Компьютерная томография (выполняется при подозрении на АС для оценки выраженности стеноза, степени тяжести кальциноза и планиметрических измерений, важный метод диагностики при проведении транскатетерной имплантации АК).
- Позитронно-эмиссионная томография сердца и магистральных сосудов – исследование, которое впервые прописано в клинических рекомендациях 2023 г. Его рекомендовано проводить при АС с целью получения информации о структуре и функции сердца, когда результаты ЭхоКГ и МРТ неубедительны.
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости перед операцией на АК с целью дообследования и получения информации о сопутствующей патологии.

К инвазивным методам диагностики АС относятся:

- МСКТ-ангиография коронарных артерий (альтернатива коронароангиографии перед оперативным вмешательством на АК при тяжелом пороке клапана и низкой вероятности ишемической болезни сердца (ИБС), а также при невозмож-

ности выполнения стандартной коронароангиографии).

Коронароангиография (всем пациентам с АС для выявления гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий перед протезированием АК (стандартным, транскатетерным или гибридным), если возраст пациентов старше 40 лет, имеют место ИБС, признаки ишемии миокарда, снижение ФВ ЛЖ).

- Катетеризация правых камер сердца (индивидуально в тех случаях, когда результаты данного исследования могут повлиять на тактику лечения).

Лечение

Основным методом лечения АС является хирургический. В то же время тщательная оценка факторов риска развития атеросклероза и влияние на них важны для профилактики сопутствующей ИБС.

Медикаментозное лечение

- антибиотикопрофилактика при АС ревматического генеза;
 - профилактика инфекционного эндокардита;
 - лечение артериальной гипертензии (АГ) (при АС умеренной степени тяжести или у асимптомных пациентов терапия подбирается в соответствии с действующими рекомендациями по лечению АГ с медленной титрацией дозы под контролем АД. Препараты выбора – ингибиторы АПФ/сартаны);
 - гиполипидемическая терапия (с целью первичной и вторичной профилактики атеросклероза, основываясь на стандартных шкалах риска);
 - лечение сердечной недостаточности (диуретики, β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, сердечные гликозиды).
- Что нового в лечении пациентов АС, согласно клиническим рекомендациям 2023 г.?

В разделе медикаментозного лечения выделены следующие группы препаратов:

- дапаглифлозин/эмпаглифлозин (рекомендуются всем пациентам

с симптомной сердечной недостаточностью и сниженной ФВ ЛЖ независимо от наличия или отсутствия сахарного диабета).

Также добавлены данные о применении антикоагулянтов у пациентов с АС при различных ситуациях. В частности, антикоагулянтная терапия показана всем пациентам с имплантированными биопротезами, а также после транскатетерной имплантации АК (ТИАК) при наличии дополнительных показаний к антикоагулянтной терапии, таких как ФП, венозные тромбозы, гиперкоагуляция и хроническая сердечная недостаточность с низкой (<35 %) ФВ ЛЖ. С целью профилактики тромботических осложнений в сочетании с ФП рекомендован прием прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК), а не антагонистов витамина К (АВК). ПОАК также рекомендованы пациентам с ФП через 3 мес. после пластики АК биологическим протезом.

Пациентам, перенесшим имплантацию механического клапана, показана пожизненная антикоагулянтная терапия АВК – варфарином. В этой ситуации варфарин назначается под строгим контролем МНО (целевые значения: от 2 до 3 без факторов риска тромбоемболических осложнений и 2,5–3,5 при наличии >1 фактора риска).

Ацетилсалициловая кислота (АСК) в дозе 75–100 мг/сут или варфарин в качестве антикоагулянтов рекомендованы также пациентам,

не имеющим показаний к антикоагулянтной терапии, в первые 3 мес. после протезирования АК. Кроме того, АСК может быть добавлена к варфарину при развитии тромбоемболических осложнений, несмотря на поддержание необходимых значений МНО или при наличии сопутствующего атеросклероза при условии низких рисков кровотечений.

Пациентам с механическим протезом АК рекомендуется добавление низких доз АСК (75–100 мг/сут) к варфарину после аортокоронарного шунтирования в течение 12 мес. начиная от даты операции. Если после пластики АК или ТИАК у пациента нет показаний к антикоагулянтной терапии, рекомендуется назначить низкие дозы АСК (75–100 мг).

Тройная антитромботическая терапия (АСК в дозе 75–100 мг/сут, клопидогрел в дозе 75 мг/сут и варфарин) должна проводиться в течение 1 нед. у пациентов с имплантированными коронарными стентами и механическим протезом АК и высоким геморрагическим риском. При высоком ишемическом риске такая терапия должна быть продлена от 14 до 30 дней. После этого проводится отмена АСК и далее продолжается комбинированное лечение (клопидогрел и варфарин) в течение 6 мес. при высоких и 12 мес. при низких геморрагических рисках с последующим переходом на монотерапию варфарином пожизненно.

Хирургическое лечение

В целом хирургическая коррекция порока АК является основным способом лечения данной патологии. В отличие от клинических рекомендаций 2020 г., в редакции 2023 г. проведено разделение пациентов для протезирования на симптомных и асимптомных.

Согласно предлагаемым клиническим рекомендациям 2023 г. у симптомных пациентов показаниями к хирургическому лечению являются:

- тяжелый, высокоградиентный АС (средний градиент более 40 мм рт. ст., скорость на АК более 4 м/с и площадь АК менее 1 см² или расчетная площадь АК менее 0,6 см²/м²);
- тяжелый низкопоточковый (Sv_i менее 35 мл/м²), низкоградиентный (менее 40 мм рт. ст.) АС со сниженной ФВ ЛЖ (менее 50 %) и признаками сохраненного сократительного резерва миокарда.

Если предполагается, что такое лечение не улучшит качество жизни или не увеличит ожидаемую продолжительность жизни более чем на 1 год у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, то хирургическое вмешательство не рекомендуется.

Согласно предлагаемым клиническим рекомендациям 2023 г. у асимптомных пациентов выделяют следующие показания к хирургическому лечению:

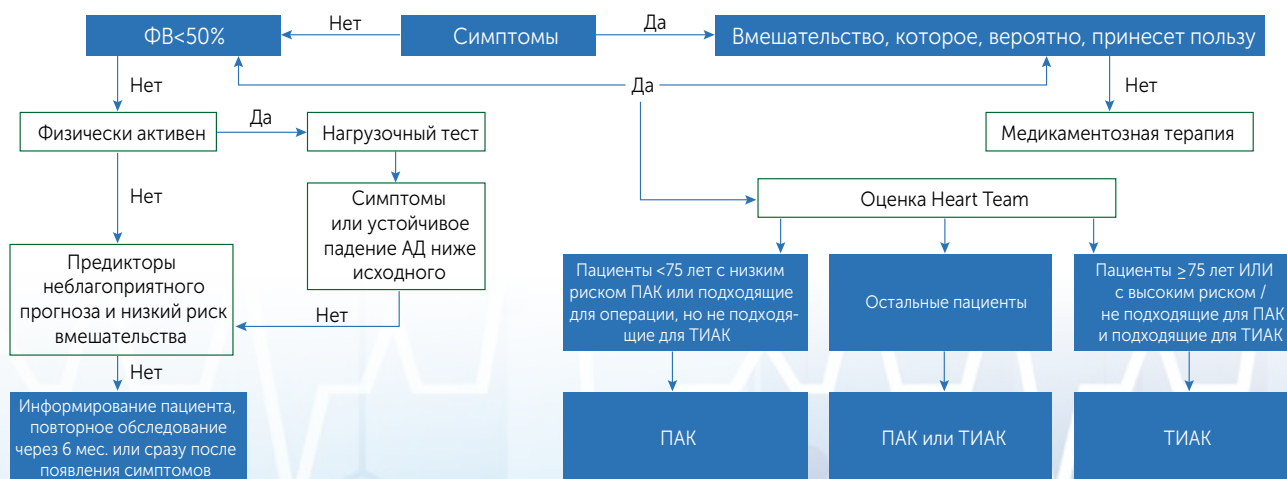


Рисунок 1. Ведение пациентов с тяжелым АС [12]

- тяжелый АС со сниженной ФВ ЛЖ (<55 %);
- тяжелый АС и положительный нагрузочный тест (появление симптомов при нагрузке или снижение АД >20 мм рт. ст. при нагрузке).

Вместе с тем оперативное лечение может быть рекомендовано и при сохраненной ФВ ЛЖ у асимптомных пациентов при соблюдении следующих условий:

- критический АС (средний градиент более 60 мм рт. ст. или скорость потока на АК более 5 м/с);
- тяжелый кальциноз АК или увеличение максимальной скорости на АК >0,3 м/с в год;
- уровень BNP/NTproBNP более чем в 3 раза выше нормы.

Стратегия лечения и выбор способа вмешательства при тяжелом АС представлены на рисунках 1, 2.

Протезирование АК

У взрослых пациентов с тяжелым симптомным кальцинированным АС протезирование АК (ПАК) является единственным эффективным лечением. При этом молодым пациентам с врожденным или ревматическим АС допустимо выполнение вальвулотомии.

Согласно клиническим рекомендациям 2023 г., при выборе типа искусственного клапана сердца стоит учитывать: возможности продленной антикоагулянтной терапии, предполагаемую продолжительность жизни пациента, наличие сопутствующих заболеваний, планирование беременности.

Протезирование механическим протезом показано в следующих ситуациях:

- отсутствуют противопоказания к длительной антикоагулянтной терапии либо пациенты уже получают антикоагулянты в связи с наличием рисков тромбоза (ФП, предшествующие тромбэмболические осложнения, антифосфолипидный синдром);
- у пациента уже имеется механический клапан с другой локализацией;

ТИАК против ПАК	
1. Продолжительность жизни: <65 лет: ПАК ^{а,с} 65–75 лет: ПАК>ТИАК ^а ПАК=ТИАК ^с 75–80 лет: ТИАК>ПАК ^а ТИАК=ПАК ^с	1. Хирургические риски STS PROM >8%: STS PROM ТИАК <8%: ТИАК или ПАК
	2. Коморбидность
	3. Анатомические особенности



ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; STS PROM — прогнозируемый риск смертности Обществом торакальных хирургов (<https://acsdriskcalc.research.sts.org/>).
^а — Рекомендации по ведению пациентов с АС ACC/AHA 2020.
^с — Рекомендации по ведению пациентов с АС ESC/EACTS 2021.

Рисунок 2. Факторы, влияющие на способ вмешательства при АС [13]

- у пациентов старше 65 лет, когда продолжительность жизни предполагается больше срока службы биопротеза;
 - при сопутствующей патологии, способствующей быстрой деградации биологического протеза (гиперпаратиреоз, гемодиализ).
- Протезирование биологическим протезом показано:
- при наличии противопоказаний к длительной антикоагулянтной терапии либо когда нет уверенности в эффективной антикоагулянтной терапии или она противопоказана;
 - пациентам старше 70 лет или с ожидаемой продолжительностью жизни меньше, чем срок службы протеза;
 - при тромбозе механического протеза, несмотря на корректную длительную антикоагулянтную терапию;
 - при планировании беременности;
 - пациентам моложе 75 лет, которым не показана ТИАК или у которых низкий риск хирургического вмешательства (STS-31 PROM/EuroSCORE II менее 4 %).

Катетерная баллонная аортальная вальвулопластика (КБАВ) в настоящее время рассматривается в основном при лечении пациентов молодого возраста (подростки, юноши). У возрастных пациентов этот вариант лечения стоит рассматривать как вариант этапной операции перед ПАК или ТИАК, а также как паллиативную помощь, когда хирургическое вмешательство противопоказано, либо как мост-терапию перед ПАК или ТИАК в случаях, когда необходимо немедленное оказание помощи пациенту. Это обусловлено тем, что площадь клапана после КБАВ редко превышает 1 см², а ранние осложнения встречаются с частотой более чем 10% [14], при этом у большинства пациентов рестеноз и клиническое ухудшение наблюдаются в течение 6–12 мес. после вмешательства.

Лечение стеноза АК претерпело радикальные изменения с появлением транскатетерной его замены. Однако применение данной методики тоже имеет свои ограничения. Выбор между стандартным кардиохирургическим и транскатетерным вмешательством рекомендуется

проводить мультидисциплинарной командой, основываясь на оценке клинических, анатомических, хирургических факторов, учитывая риски и преимущества индивидуально у каждого конкретного пациента. ТИАК рекомендуется проводить в кардиохирургических отделениях мультидисциплинарной командой.

Согласно клиническим рекомендациям 2023 г. выделяют следующие показания к ТИАК:

- пациенты старше 75 лет или с высоким риском вмешательства (STS-PROM/EuroSCORE II более 8 %) либо не подходящие для выполнения открытого кардиохирургического лечения;
- тяжелый АС и ожидаемая продолжительность жизни пациента больше одного года, при этом ожидается улучшение качества жизни пациента;
- пациенты высокого риска с тяжелым симптомным АС, у которых, с учетом индивидуальных рисков, ТИАК признана методом выбора;
- в случае, когда использование трансфеморального доступа для проведения ТИАК невозможно, рекомендуется использовать подключичный, сонный, трансклавалярный или трансапикальный доступ;
- пациенты после ранее установленного биопротеза методом «клапан-в-клапан».

В клинических рекомендациях 2023 г. также прописано, когда не стоит применять ТИАК, а именно: если фиброзное кольцо АК не соответствует типу протеза, имеются активный инфекционный эндо-

кардит, тромб в ЛЖ, повышенный риск обструкции коронарных артерий, выраженный атероматоз восходящей аорты с флотирующими тромбами и повышенный риск эмболии, если имеются анатомические особенности, которые препятствуют проведению ТИАК (например, патологическая извитость или тяжелый стеноз бедренных, подвздошных артерий, брюшной аорты), при двустворчатом АК, умеренном кальцинозе клапана, ИБС, которая требует реваскуляризации, ФВ ЛЖ <20 %, при тяжелом заболевании легких, препятствующем выделению верхушки сердца, а также при наличии сопутствующей патологии, ставящей под сомнение ожидаемую пользу от хирургической коррекции порока.

Профилактика и диспансерное наблюдение

В клинических рекомендациях 2023 г. всем пациентам с АС, а также после протезирования АК рекомендуется пожизненное наблюдение у кардиолога, в случае отсутствия кардиолога – у врача-терапевта или врача общей практики.

У пациентов с выраженным/тяжелым приобретенным клапанным пороком сердца осмотр кардиологом (врачом-терапевтом в случае отсутствия кардиолога) и выполнение ЭхоКГ проводятся 2 раза в год, у остальных – ежегодно. После операции первый амбулаторный осмотр кардиологом должен быть осуществлен через 2–4 нед. после выписки из стационара с выполнением ЭхоКГ для ранней диагностики осложнений.

Заключение

Аортальный стеноз является распространенным заболеванием, и ожидается, что его распространенность будет увеличиваться по мере старения населения. У большинства пациентов моложе 70 лет основной причиной стеноза АК является двустворчатый АК, а у пациентов старше 70 лет – дегенеративные изменения трехстворчатого АК. Помимо старения, клинические факторы риска развития АС сходны с факторами риска развития атеросклероза и включают АГ, гиперлипидемию и сахарный диабет. Лекарственная терапия для коррекции основных сердечно-сосудистых факторов риска и симптомов не изменяет неблагоприятного прогноза тяжелого АС, и единственной эффективной терапией является ПАК. ТИАК появилась как альтернатива классической хирургической ПАК у пациентов со стенозом трехстворчатого АК и со средним, высоким или запредельным риском операции на открытом сердце. Транскатетерные сердечные клапаны служат до 5 лет, данные о более длительном сроке действия еще не получены.

Продолжаются исследования, изучающие эффективность ТИАК в группах низкого риска с тяжелым АС, у пациентов с умеренным АС и сниженной ФВ ЛЖ (<50 %), а также с тяжелым АС вследствие стеноза двустворчатого клапана аорты. Возможно, что следующие клинические рекомендации будут опираться на результаты таких исследований.

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

Возможности применения бета-блокаторов для повышения эффективности терапии сердечно-сосудистых заболеваний

Тысячи путей уводят от цели, и лишь один-единственный ведет к ней
Мишель де Монтень

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в силу большой распространенности и огромной значимости в прогностическом плане привлекают внимание врачей различных специальностей. К числу наиболее часто встречающихся ССЗ относятся артериальная гипертензия (АГ) и различные формы ишемической болезни сердца (ИБС), причем встречаются они почти в половине случаев одновременно у одного и того же больного. В лечении ССЗ применяются многие классы лекарственных средств, среди которых выделяются β-блокаторы (ББ). Этот класс препаратов с успехом используется как в лечении больных с повышенным артериальным давлением (АД), так и ИБС.

Первичная артериальная гипертензия развивается как самостоятельное хроническое заболевание и составляет до 90% случаев артериальных гипертензий. При АГ повышенное давление является следствием дисбаланса в регулирующей системе организма. В основе патогенеза гипертонической болезни лежит увеличение объема минутного сердечного выброса и сопротивления периферического сосудистого

русла. В ответ на воздействие стрессового фактора возникают нарушения регуляции тонуса периферических сосудов высшими центрами головного мозга (гипоталамусом и продолговатым мозгом). Возникает спазм артериол на периферии, в т.ч. почечных, что вызывает формирование дискинетического и дисциркуляторного синдромов. Увеличивается секреция нейрогормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Альдостерон, участвующий в минеральном обмене, вызывает задержку воды и натрия в сосудистом русле, что еще более увеличивает объем циркулирующей в сосудах крови и повышает АД. При артериальной гипертензии увеличивается вязкость крови, что вызывает снижение скорости кровотока и обменных процессов в тканях. Инертные стенки сосудов утолщаются, их просвет сужается, что фиксирует высокий уровень общего периферического сопротивления сосудов и делает артериальную гипертензию необратимой. В дальнейшем в результате повышения проницаемости и плазматического пропитывания сосудистых стенок происходит развитие эластофиброза и атеросклероза, что, в итоге, ведет к вторичным из-

менениям в тканях органов: склерозу миокарда, гипертонической энцефалопатии, первичному нефроангиосклерозу. Степень поражения различных органов при гипертонической болезни может быть неодинаковой, поэтому выделяют несколько клинико-анатомических вариантов – гипертензия с преимущественным поражением сосудов почек, сердца и мозга.

Повышение тонуса симпатической нервной системы (СНС), которая в значительной степени находится под воздействием подкорковых сосудодвигательных образований, в большинстве случаев является основным из известных нарушений регуляции как системного, так и регионального (органного) кровотока. Реализация гиперактивности СНС связана с плотностью α- и β-адренорецепторов, чувствительных к влиянию, соответственно, норадреналина и адреналина. В свою очередь, СНС тесно связана с другими эндогенными факторами, ответственными за повышение сердечного выброса и общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) – это повышение задержки натрия за счет повышенной его реабсорбции в почечных канальцах, повышение функции РААС, одного

Использованные сокращения:

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АК – антагонисты кальция
БА – бронхиальная астма
ББ – β-адреноблокаторы
ВКС – внезапная коронарная смерть
ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМ – инфаркт миокарда
ЛС – лекарственное средство
ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СД – сахарный диабет
СНС – симпатическая нервная система
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ESC – Европейское общество кардиологов (European Society of Cardiology)

из главных гуморальных механизмов регуляции уровня АД, снижение концентрации брадикинина (вазодилатирующий фактор), нарушение мембранного транспорта для электролитов, в первую очередь ионов натрия и калия, что приводит к увеличению внутриклеточного натрия, эндотелиальная дисфункция и одновременное повышение эндотелий-зависимых сосудосуживающих факторов (в первую очередь эндотелина-1). Это, наконец, возможно врожденная, но, безусловно, провоцируемая передачей и ожирением резистентность тканей к инсулину и как следствие – гиперинсулинемия, которая по принципу замкнутого круга усугубляет ожирение и может инициировать как АГ, так и инсулин-независимый сахарный диабет. По существу, эти же механизмы инициируют и в дальнейшем усугубляют хроническую сердечную недостаточность (ХСН).

ББ – большая группа препаратов, основным свойством которых является способность блокировать β -адренорецепторы. Эти препараты используются в кардиологии с 60-х годов XX в. и к настоящему времени приобрели столь большую популярность, что в большинстве развитых стран занимают одно из первых мест по частоте назначения среди препаратов, используемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Это обусловлено, с одной стороны, высокой клинической эффективностью ББ, с другой стороны, относительно небольшим количеством противопоказаний к их назначению и сравнительно небольшим количеством вызываемых ими побочных эффектов.

Все ББ обладают одним общим свойством – способностью блокировать β -адренорецепторы. Однако они различаются между собой по степени избирательности действия на разные подвиды этих рецепторов, по наличию дополнительных свойств, а также по продолжительности действия.

Выделяют два основных типа β -адренорецепторов – β_1 и β_2 -адренорецепторы. Такие ББ, как пропранолол, надолол, карведилол

и др., действуют в одинаковой степени на оба типа β -адренорецепторов, они называются неселективными. Другие (метопролол, атенолол, бисопролол и др.) в большей степени влияют на β_1 -адренорецепторы, расположенные главным образом в сердце, они называются селективными. Степень селективности разных ББ различна. Считается, что селективные ББ обладают более выраженным гипотензивным эффектом, чем неселективные ББ. Не менее важно то, что наличие селективности расширяет возможности использования ББ при наличии сопутствующих заболеваний и снижает риск появления ряда побочных эффектов. Так, **селективные ББ** с меньшей вероятностью могут вызывать бронхоспастические явления, поскольку β_2 -адренорецепторы расположены в основном в легких (блокада этих рецепторов вызывает усиление тонуса бронхов). Селективные ББ в меньшей степени, чем неселективные ББ, увеличивают периферическое сосудистое сопротивление, поэтому их можно шире использовать у больных с нарушениями периферического кровообращения (например, у больных с перемежающейся хромотой). Следует помнить, однако, что селективность ББ всегда уменьшается с увеличением дозы препарата.

Поскольку медикаментозное лечение АГ должно проводиться регулярно и длительно, лекарственные препараты, назначаемые с этой целью, должны быть удобными в применении и хорошо переноситься больными. Удобство применения в первую очередь заключается в возможности принимать лекарство 1 раз в сутки.

Было проведено специальное исследование, в котором врачи оценивали значимость тех или иных свойств лекарства при его длительном назначении. Большинство врачей (более 30%) на первое место поставило удобство приема препарата, считая это свойство более важным, чем улучшенная эффективность лекарства или улучшенная его переносимость (по сравнению с традиционными препаратами). Это

мнение подтверждается данными исследования, продемонстрировавшего, что приверженность длительной терапии больных АГ при использовании препарата, назначаемого 1 раз в сутки, составила 49%, а препарата, назначаемого 2 раза в сутки – всего 5%.

Среди ББ есть препараты, обладающие длительным периодом полувыведения, которые могут назначаться 1 раз в сутки. При назначении ББ безусловное предпочтение следует отдавать препаратам селективного действия, поскольку они, с одной стороны, по своим свойствам ни в чем не уступают неселективным ББ, а с другой стороны, существенно реже дают побочные и нежелательные эффекты.

Бисопролол: фармакологические особенности

Одним из наиболее востребованных β -блокаторов является бисопролол (Конкор®). Это высокоселективный β -блокатор (индекс ci/β_1 к ci/β_2 , характеризующий степень кардиоселективности, составляет 1,8:1 для пропранолола, 1:35 для атенолола, 1:20 для метопролола и 1:75 для бисопролола). К. Vrixius и соавт. показали, что сродство бисопролола к β_1 -адренорецепторам в 100 раз выше, чем к β_2 -адренорецепторам. Препарат имеет достаточно высокую биодоступность, которая составляет 65–75% для бисопролола гидрохлорида и 80% – для бисопролола фумарата (Конкор®); при этом она не зависит от приема пищи. Для бисопролола характерен незначительный эффект первого прохождения через печень (по данным G. Leopold, менее 10%).

Препарат обладает амфотильными свойствами, благодаря чему в одинаковой степени выводится из организма печенью и почками. Так, по данным Y. Horikiri и соавт., примерно 50% бисопролола выводится из организма с мочой, оставшаяся часть подвергается метаболизму в печени CYP2D6 и CYP3A4. Таким образом, препарат может применяться у пациентов с нарушениями функции печени и почек, при этом

время его полужизни увеличивается незначительно и, следовательно, изменения его дозы у таких больных не требуется. Только при тяжелой почечной или печеночной недостаточности скорость элиминации бисопролола значительно снижается (по некоторым данным, более чем в 2 раза).

Связь препарата с белками плазмы сравнительно невысокая (30–35%), благодаря чему существенно уменьшается риск неблагоприятных взаимодействий с другими лекарственными средствами, связывающимися с белками. Бисопролол не обладает внутренней симпатомиметической активностью, что делает возможным его применение у пациентов с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии.

Период полувыведения бисопролола составляет 10–12 ч, длительность антигипертензивного эффекта – 24 ч, благодаря чему препарат можно назначать 1 раз в сутки. Зависимость фармакокинетических параметров от дозы носит линейный характер. Это обеспечивает предсказуемый эффект препарата и позволяет достигнуть оптимального контроля артериального давления (АД) в течение суток.

Указанные особенности бисопролола (Конкор®) делают возможным его широкое применение в кардиологической практике. Препарат весьма удобен для использования; его длительное действие и высокая биодоступность обеспечивают стабильность эффекта. Как правило, начальная доза бисопролола при АГ составляет 5–10 мг/сут, возможно увеличение дозы до 20 мг/сут; при недостаточности функции печени и почек суточная доза не должна превышать 10 мг.

Современные показания к назначению Конкор® при патологии сердечно-сосудистой системы очень широки. Он традиционно используется для лечения АГ, применяется в терапии стабильной стенокардии напряжения всех функциональных классов, особенно в сочетании с АГ и тахикардией. Препарат мож-

но назначать в острой фазе ИМ, при нестабильной стенокардии, а также для вторичной профилактики ИБС после перенесенного ИМ и хирургической реваскуляризации миокарда. Бисопролол (Конкор®) высокоэффективен при лечении суправентрикулярных и желудочковых аритмий, может использоваться для контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) у больных с фибрилляцией предсердий и синусовой тахикардией. В последнее время Конкор® прочно занял место в группе основных препаратов для лечения ХСН.

Опыт клинического применения Конкор® при лечении АГ свидетельствует о его высокой антигипертензивной эффективности. Она сравнима с эффективностью других препаратов из группы β-блокаторов, а в ряде случаев даже превосходит ее. Гипотензивное действие Конкор® основано на снижении сердечного выброса, уменьшении ЧСС и силы сердечных сокращений. Имеют также значение снижение секреции и концентрации ренина, повышение концентрации простагландинов в плазме.

Антиишемическое действие Конкор® реализуется прежде всего за счет снижения потребности миокарда в кислороде, что достигается путем уменьшения ЧСС и силы сердечных сокращений. Кроме того, препарат улучшает кровоснабжение миокарда за счет увеличения времени диастолической перфузии, перераспределения коронарного кровотока в сторону субэндокардиального отдела. Имеет определенное значение торможение агрегации тромбоцитов, стимулированной катехоламинами, которое способствует улучшению доставки кислорода к миокарду.

При монотерапии Конкор® позволяет достигнуть целевых значений АД у пациентов с мягкой и умеренной формами АГ. В этом случае он столь же эффективен, как и гипотензивные препараты других групп (тиазидные диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ, антагонисты кальция – АК).

Эффективность бисопролола при АГ и СН

Доказательная медицина располагает сегодня достаточным объемом данных, безусловно свидетельствующих о способности ББ улучшать прогноз жизни больных АГ.

Результаты исследования *STOP-Hypertension 2* (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2) показали, что ББ и диуретики по влиянию на смертность и вероятность возникновения осложнений АГ не уступают АК и ИАПФ.

Двойное слепое рандомизированное исследование *BISOMET*, в которое были включены 87 пациентов с эссенциальной АГ I и II стадии по классификации ВОЗ. Пациенты рандомизировались в группы, получавшие 10 мг бисопролола или 100 мг метопролола 1 раз в сутки. В исследовании использовали оригинальный бисопролол – препарат Конкор®. По истечении 4-недельного периода лечения оценивали показатели АД, ЧСС в покое и при физической нагрузке на велоэргометре мощностью 100 Вт. В покое даже после 2-недельного курса терапии бисопролол (Конкор®) значимо превосходил метопролол по снижению систолического – САД ($p < 0,05$) и диастолического АД – ДАД ($p < 0,01$), ЧСС ($p < 0,05$) в покое. После 4 недель терапии снижение ДАД и ЧСС в группе бисопролола (Конкор®) оставалось статистически значимым. Через 3 ч после 6-минутного нагрузочного теста на велоэргометре эффекты препаратов в отношении САД и ЧСС были равнозначными, однако через 24 ч Конкор® значимо превосходил метопролол. Остаточный эффект бисопролола через 24 ч после приема составил 86–93% от 3-часового эффекта, в то время как для метопролола этот показатель составил лишь 53–66%. Таким образом, благодаря стабильной фармакокинетике бисопролол обеспечивает надежный контроль гемодинамических параметров в течение суток и является одним из наиболее оптимальных препаратов для терапии эссенциальной АГ. Конкор® обеспечивает статистиче-

ски значимое снижение среднего дневного и среднего ночного АД с плавным снижением в течение суток и сохранением суточного ритма АД. Таким образом, бисопролол более эффективен, чем метопролол при лечении АГ, особенно у пациентов, ведущих активный образ жизни. Кроме того, сравнительные исследования показали, что бисопролол более эффективен, чем атенолол, у пожилых пациентов и курильщиков. Гипотензивный эффект бисопролола не уступал таковому дигидропиридиновых АК.

В рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании, длившемся 8 недель, было показано, что бисопролол, назначаемый в дозе 10–20 мг в сутки, обладает таким же эффектом, как и нифедипин пролонгированного действия, назначаемый по 20–40 мг 2 раза в сутки. При этом переносимость бисопролола была существенно лучше, чем переносимость нифедипина.

Существует мнение, что ББ менее эффективны, чем АК, при лечении пожилых больных. Однако это опровергается результатами ряда исследований, продемонстрировавших, в частности, на примере бисопролола, что не существует связи между их гипотензивным эффектом и возрастом.

Исследование по сравнению эффективности бисопролола (10 мг в сутки) и ингибитора АПФ эналаприла (20 мг в сутки) с участием 57 больных с мягкой и умеренной АГ показало, что бисопролол обладает несколько более выраженной гипотензивной активностью. АД в положении лежа при приеме бисопролола снизилось со $163 \pm 2 / 102 \pm 1$ до $144 \pm 3 / 86 \pm 1$ мм рт. ст, а при приеме эналаприла – со $163 \pm 2 / 102 \pm 1$ до $148 \pm 3 / 90 \pm 1$ мм рт. ст. Частота побочных эффектов была больше при приеме эналаприла. Оба препарата положительно влияли на показатели качества жизни, причем различий между ними в этом выявлено не было. Важно, что бисопролол дает достаточно равномерный эффект: соотношение пикового эффекта к конечному эффекту при применении бисопролола составляет около

91,2%, что существенно больше, чем при применении атенолола (31%).

Продемонстрирована способность бисопролола вызывать обратное развитие гипертрофии левого желудочка. В сравнительном рандомизированном исследовании, продолжавшемся 6 месяцев, бисопролол, назначаемый в дозе 10–20 мг в сутки, вызывал достоверное уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка (на 11%), существенно не отличаясь по этому действию от эналаприла, назначаемого в дозе 20–40 мг в сутки.

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании *CIBIS* (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study), длившемся 1,9 года, принял участие 641 пациент с ХСН (III–IV функционального класса по NYHA). В дополнение к ингибиторам ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), мочегонным и сердечным гликозидам назначался бисопролол или плацебо. Начальная доза бисопролола составила 1,25 мг/сут, целевая – 5 мг/сут. Оценивались общая смертность больных, госпитализация по поводу декомпенсации ХСН.

Во время наблюдения отмечено, что смертность среди пациентов, принимавших бисопролол, составила 16,6%, в то время как у тех, кто принимал плацебо, она составила 20,9%. Таким образом, было получено снижение риска общей смертности на 20% в группе пациентов, принимавших бисопролол. Однако это снижение не достигло статистически достоверной величины. В связи с декомпенсацией ХСН были госпитализированы 19,1% больных, леченных бисопрололом, 28% больных в контрольной группе. Отмечена зависимость эффективности лечения бисопрололом от этиологии ХСН: общая смертность у больных с ишемической патологией (дилатационная кардиомиопатия) составила 9,4%, у больных получавших плацебо – 20%. У больных с ишемической этиологией ХСН (в анамнезе указание на перенесенный инфаркт миокарда) не было снижения общей смертности. Лечение бисопрололом было эффективнее в подгруппах

пациентов с ЧСС > 80 в мин, более тяжелой ХСН (IV функционального класса по NYHA).

В исследовании *CIBIS-II* приняли участие 2647 пациентов, которые нуждались в терапии ББ в связи с СН, были распределены на три терции в соответствии с окончательной переносимой больными дозой бисопролола: низкая доза (1,25, 2,5 или 3,75 мг/сут., n=434), средняя доза (5 или 7,5 мг/сут., n=328) и большая доза (10 мг/сут., n=565). Исследование было плацебо-контролируемым, указанные дозы плацебо получали 234, 278 и 808 больных соответственно. Попытки прекращения лечения ассоциировались с «синдромом отмены», т.е. очень резким увеличением смертности в группе, которая до этого лечилась бисопрололом (отношение шансов (ОШ) = 2,13, 95% доверительный интервал (CI) = 1,43–3,17, p = 0,0002). Сравнение же общей смертности групп бисопролола и плацебо показало высокую эффективность первого при всех уровнях суточной дозы (при низких дозах: ОШ = 0,66, 95% CI = 0,48–0,92), (при средних дозах ОШ = 0,33, 95% CI = 0,21–0,51), (при высоких дозах: ОШ = 0,59, 95% CI = 0,40–0,89).

Исследование *CIBIS-III* было нацелено на то, чтобы проверить две стратегии терапии ХСН: кардиоселективным ББ – бисопрололом или ИАПФ – эналаприлом [7, 15]. Исследование носило характер слепого, конечными точками были все случаи смерти больных или госпитализация по поводу усугубления ХСН. Авторы подчеркивают, что по анализу конечных точек ни один из лечебных подходов не уступал другому. Так, смертельный исход или вынужденная повторная госпитализация отмечены в 33,1 и 32,4% соответственно (ОШ=0,97, ДИ 0,78–1,21, NS). Современные рекомендации продолжают предлагать начинать терапию СН с ингибиторов АПФ, вслед за чем предлагается добавление ББ (предпочтение кардиоселективным, в т. ч. бисопрололу или комбинированному β_1 - β_2 - и α -блокатору карведилолу).

По данным P. de Groote и соавт., применявшим бисопролол в сред-

ней суточной дозе $8,8 \pm 2,4$ мг/сут., препарат оказывался эффективным у больных ХСН. Причем авторы отмечали положительную динамику таких показателей, как насыщение крови кислородом, фракции выброса крови левым желудочком. Снизились сывороточные концентрации норадреналина и натрийуретического гормона, а также диастолический и систолический объемы левого желудочка сердца.

В исследовании *TIBBS* был продемонстрирован антиангинальный эффект бисопролола вследствие выраженного отрицательного инотропного действия. У всех пациентов независимо от наличия стадии сердечной недостаточности наблюдалось уменьшение показателей интервала QTc и его дисперсии dQTc, что свидетельствует о благоприятном влиянии препарата на вероятный риск развития опасных желудочковых нарушений ритма сердца. То же самое можно сказать и о динамике величины ВСР. Немаловажен и тот факт, что в исследовании *TIBBS* отмечена прямая корреляция количества и продолжительности эпизодов ишемии миокарда с частотой летальных исходов, фатальных сердечно-сосудистых событий и операций реваскуляризации миокарда. Таким образом, Конкор®, устраняя эпизоды ишемии миокарда, благоприятно влияет и на прогноз при стабильной стенокардии.

Эффективность β -блокаторов в остром периоде ИМ и при вторичной профилактике ИБС подтверждена в ряде крупных исследований. Целесообразность их применения обусловлена тем, что β -блокаторы уменьшают размер зоны повреждения при ИМ и снижают частоту жизнеугрожающих аритмий. По результатам метаанализа 28 исследований показано, что β -блокаторы снижают смертность среди больных с острым ИМ с 4,3 до 3,7%. Пилотное исследование, в котором оценивали эффективность и безопасность Конкор® в острой фазе ИМ, выполнено de E. Muinck и соавт. Исследование включало 37 больных с ИМ 3-дневной давности, которые получали бисопролол внутривенно с титрацией

дозы от 1 до 5 мг (максимальная доза). В дальнейшем пациенты получали препарат перорально в дозе 10 мг/сут. Авторы показали, что при таком режиме дозирования препарат хорошо переносится и гемодинамически безопасен.

Smith S.C. и соавт. показали, что ББ уменьшают величину интервала QTc и его дисперсии, снижают триггерную активность, увеличивают вариабельность сердечного ритма, барорефлекторную чувствительность и как следствие – снижают риск развития жизненно опасных ЖА и уменьшают частоту возникновения ВСС аритмического генеза.

Оправдано применение Конкор® и при АГ в сочетании с сахарным диабетом (СД). В исследовании UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) показано, что ИАПФ и β -блокаторы у больных СД 2 типа и АГ в одинаковой степени уменьшают риск развития осложнений СД, микроангиопатий и летальных исходов. Конкор®, обладающий высокой кардиоселективностью и, как следствие, не оказывающий негативное влияние на обмен углеводов, является препаратом выбора у этой категории больных.

Эффективность бисопролола при нарушениях ритма

Огромное клиническое значение имеет способность β -блокаторов предотвращать фатальные аритмии при острой и хронической ишемии миокарда, ХСН, кардиомиопатиях. Способность бисопролола снижать риск внезапной смерти у больных с умеренной и тяжелой ХСН доказана в исследовании *SIBIS-II*.

Рационально применение Конкор® при наджелудочковых и желудочковых аритмиях, при всех состояниях, сопровождающихся синусовой тахикардией. Эффективен он и для предотвращения повторных эпизодов фибрилляции предсердий. При сравнении эффективности соталола и бисопролола в отношении профилактики пароксизмов фибрилляции предсердий после успешной кардиоверсии оказалось, что в течение года частота

рецидивов аритмии была сопоставима (41% – в группе соталола и 42% – в группе бисопролола). Однако на фоне приема соталола в 3,1% случаев развилась «пируэтная» желудочковая тахикардия. При постоянной форме фибрилляции предсердий бисопролол позволяет контролировать частоту желудочковых сокращений, причем в отличие от сердечных гликозидов не только в покое, но и при физических нагрузках. Конкор® является препаратом выбора при сочетании фибрилляции предсердий с низкой фракцией выброса левого желудочка, в то время как применение АК в этом случае нецелесообразно. Конкор® эффективен и при трепетании предсердий, хотя для восстановления синусового ритма не применяется. Как и большинство β -блокаторов Конкор® снижает частоту желудочковых экстрасистол.

Эффективность бисопролола в профилактике внезапной кардиологической смерти

В структуре всей сердечно-сосудистой смертности внезапная кардиальная смерть (ВКС) составляет 25 %, т.е. 4,3 млн в год на 17 млн сердечно-сосудистых смертей в мире. Внезапная смерть – это более широкое понятие, потому что внезапно можно умереть не только от сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ). В Украине на данный момент нет собственных статистических данных, поэтому проведен анализ зарубежных регистров. В Европе насчитывается от 1100 до 9000, в США – от 800 до 6200 ВКС в год. Причем ее риск выше у мужчин и увеличивается с возрастом.

В Рекомендациях Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology; далее – Рекомендации ESC) по лечению желудочковых нарушений ритма и профилактике внезапной кардиальной смерти (2015) выделено более 20 факторов риска внезапной смерти, среди них 3 обусловлены симпатическим овердрайвом (симпатической гиперактивацией): увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое, снижение varia-

бельности сердечного ритма (стандартное отклонение интервалов RR менее 40–50 мс в сут.), удлинение и увеличение дисперсии интервала QT более 85–100 мс. Проспективное исследование 7079 мужчин в возрасте 42–53 лет, за которыми наблюдали в среднем на протяжении 23 лет, показало, что не только относительный риск сердечно-сосудистой смерти, но и риск внезапной смерти увеличивается в 3,8 раза, как только ЧСС превышает 75 уд./мин.

В Рекомендациях ESC по лечению ЖНР и профилактике ВКС (2015) ББ определены как препараты первого ряда (класс и уровень доказательности – IA) (табл. 1).

Почему ББ? Потому что ББ – единственные препараты, которые воздействуют на все три звена патогенеза ВКС, предложенного Ph. Coumel, и тем самым способствуют профилактике ее возникновения. Они влияют на субстрат аритмии, оказывая:

1) антиишемическое действие:

- снижение потребности миокарда в кислороде (снижение сократимости, ЧСС);
- удлинение диастолы и улучшение перфузии миокарда;
- снижение артериального давления (АД);

2) улучшение хронотропной функции при ХСН:

- контроль нейрогуморальных сдвигов;
- ограничение парадоксального снижения сердечного выброса при тахисистолии;
- увеличение коронарного перфузионного давления и улучшение перфузии миокарда;

Таблица 1. Бета-блокаторы – препараты первой линии в лечении желудочковых нарушений ритма и профилактике внезапной кардиальной смерти (Рекомендации ESC, 2015)

Показания	Класс	Уровень доказательств
Бета-адреноблокаторы	I	A
Амиодарон может применяться для устранения симптомов желудочковых аритмий у лиц, перенесших ИМ, но на смертность он не влияет	II b	B
Применение блокаторов натриевых каналов (класс IC) не рекомендовано для предотвращения ВКС у пациентов с ИБС, в том числе перенесших ИМ	III	B

3) антиаритмическое действие, которое реализуется через:

- замедление частоты синусового ритма;
- уменьшение спонтанной импульсации эктопических водителей ритма (ограничение роли СНС в реализации триггерного механизма, ингибирование риаодиновых рецепторов и высвобождения Ca²⁺);
- замедление проведения и повышения рефрактерного периода AV-узла;
- предотвращение индуцируемой катехоламинами гипокалиемии (эффективны при синдроме удлиненного интервала QT (>45 с));
- повышение порога ФЖ (только липофильные ББ (биспролол), проникая через гематоэнцефалический барьер, снижают тонус СНС, тем самым повышая тонус ПНС, и, таким образом, повышают порог ФЖ. Поэтому липофильные ББ (биспролол) – единственные препараты, которые эффективны при лечении пируэтных желудочковых тахикардий).

В метарегрессивном анализе 17 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований ББ (n=14) или АК (n=3) у пациентов с ранее перенесенным ИМ было показано, что снижение ЧСС на 10 уд./мин снижает относительный риск коронарной смерти на 30 %, риск внезапной смерти на 39%, а также риск смерти от всех причин на 20%, в том числе в течение 1 года. Доказано, что все ББ снижают от-

носительный риск ВКС, но лидером среди них является биспролол: в исследовании SIBIS-II он уменьшил риск внезапной смерти на 44%.

Если говорить об ИАПФ, то они довольно хорошо себя зарекомендовали в снижении смертности от прогрессирования ХСН, однако данные метаанализа рандомизированных исследований по влиянию на внезапную смерть довольно-таки скромные (снижение риска ВКС всего на 9%).

В соответствии с Рекомендациями ESC по СН (2016), медикаментозную терапию пациентам с симптоматической ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) (II–IV класс по NYHA) следует начинать с ББ, присоединяя к нему дополнительно ИАПФ, или наоборот – с ИАПФ, потом добавляя ББ (класс и уровень доказательности – IA). То есть необходимо титровать либо ИАПФ дополнительно к ББ, либо, наоборот, к ИАПФ, титруя, добавить ББ. Какую же стратегию лучше выбрать?

Чтобы правильно выбрать стратегию терапии, очень важно понимать, что на ранней стадии ХСН основная причина смерти больных – ВКС. Это связано с тем, что самой частой причиной ХСН является перенесенный ИМ или ИБС. Иными словами, нестабильность миокарда как таковая (причина – активация СНС в самом начале заболевания) приводит к развитию аритмии, как следствие – к ВКС. Поэтому колоссальное количество больных не доживает до развернутой картины ХСН, т.е. более тяжелой ее стадии – III, IV функционального класса по классификации NYHA. Как только пациенты пережили эти 2 года ранней стадии, риски смерти от ВКС и прогрессирования ХСН выравниваются. Риск внезапной смерти несколько снижается, однако все равно сохраняется высоким, а вот вероятность умереть от прогрессирования ХСН возрастает.

В процессе развития ХСН СНС активируется раньше, чем РААС, в то же время ББ более эффективно снижают концентрацию норадреналина, нежели ИАПФ. Кроме того,

ББ способны также снижать активность РААС. ИАПФ, в свою очередь, более эффективно снижают концентрацию ангиотензина II (А II) у больных ХСН (которые уже получают терапию ББ, последние положительно влияют на «ускользание» влияния ИАПФ на содержание АП).

Результаты исследования SIBIS-III подтвердили гипотезу, что очередность назначения препаратов имеет значение. В группе пациентов, которые получали Конкор® первым, уже через 6 месяцев отмечалось снижение относительного риска смерти на 28%. Достоверность полученных результатов подтверждалась сохранением этой тенденции и спустя 18 месяцев при назначении комбинированной терапии. То есть пациенты, которые изначально получали Конкор® первым, выживали лучше (отмечалось снижение риска смерти на 12% даже в конце периода наблюдения). Более того, такая терапия положительно влияла на прогноз у пациентов разных возрастных групп, и даже у пациентов с клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин и сахарным диабетом. И самое главное – в группе пациентов, которые получали бисопролол первым, практически на 46% был снижен риск развития ВКС.

Эффективность бисопролола при сопутствующей легочной патологии

Одной из причин, ограничивающих применение β -блокаторов, являются побочные эффекты, свойственные этой группе препаратов. К ним относятся усугубление бронхообструктивного синдрома у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмой (БА), негативное влияние на углеводный и липидный обмен, нарушение потенции. Однако благодаря высокой кардиоселективности Конкора® вероятность возникновения указанных побочных явлений крайне низкая.

Так, по данным американского исследования CCR (Cooperative Cardiovascular Project), 2-летняя смертность у больных с перене-

сенным ИМ и ХОБЛ без терапии β -блокаторами составила 27,8%, а на фоне терапии – лишь 16%. J. Chen и соавт. при ретроспективном анализе этого исследования с участием 54 962 пациентов продемонстрировали, что польза от применения β -блокаторов у больных с ХОБЛ превалирует над риском.

Сотрудниками Нижегородской государственной медицинской академии Н.Ю. Григорьевой, Т.П. Илюшиной и К.С. Колосовой было проведено сравнение у больных стабильной стенокардией с сопутствующей БА легкого и среднего персистирующего течения эффективности и безопасности лечения АК верапамилом, кардиоселективным ББ бисопрололом и комбинированной терапией бисопрололом с амлодипином. Назначение ББ пациентам с БА возможно при соблюдении, как минимум, двух условий: высокой селективности препарата, с одной стороны, а также стабильного течения и полного контроля над симптомами БА – с другой. При назначении ББ больному с БА следует помнить о том, что вероятность развития бронхообструкции тем меньше, чем выше селективность применяемого ББ и меньше используемая доза. Начинать лечение таких пациентов следует с низких доз ББ, подбирая их методом медленного титрования.

В исследовании была продемонстрирована возможность использования высокоселективного ББ бисопролола у больных СС с сопутствующей нетяжелой БА, а также представило схему последовательного назначения антиангинальных препаратов с титрованием их доз у данной категории пациентов. Так, у больных стабильной стенокардией с БА легкого персистирующего течения в качестве антиангинальной терапии возможно использование ББ бисопролола с титрованием дозы каждые две недели от 2,5 до 10 мг или назначение комбинированной терапии ББ бисопрололом с АК амлодипином. Больным стабильной стенокардией с БА среднего персистирующего течения в качестве антиангинального препарата воз-

можно назначение ББ бисопролола, однако во избежание развития бронхиальной обструкции в дозе не больше 5 мг. Для усиления антиангинального и вазопротективного эффектов показана комбинированная терапия ББ бисопрололом в дозе 5 мг с АК амлодипином 5 мг.

Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты бисопролола

В настоящее время во всем мире отмечается тенденция к широкому использованию воспроизведенных лекарственных препаратов (дженериков) вместо оригинальных. Считается, что применение дженерических средств существенно сокращает затраты на здравоохранение. Однако в настоящее время существуют некоторые противоречия между требованиями, предъявляемыми к воспроизведенным лекарственным средствам (ЛС) врачами и пациентами, и рекомендациями регуляторных органов, регистрирующих ЛС. Европейские эксперты из Европейского агентства по лекарственным средствам определяют дженерик как препарат с тем же качественным и количественным составом действующего вещества и в той же фармацевтической форме, что и оригинальный препарат, демонстрирующий биоэквивалентность референтному (эталонному) ЛС при проведении тестов на биодоступность.

Используя дженерик, врач и пациент предполагают его полную терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату. При этом производители воспроизведенных препаратов также ссылаются на данные исследований эффективности и безопасности оригинальных препаратов. Предполагается, что возможное расхождение эффектов будет клинически незначимо. Однако основное отличие оригинального ЛС от дженерика в большинстве случаев состоит именно в отсутствии полученных в клинических исследованиях сведений о терапевтической эффективности и безопасности препарата. Разреше-

ние на выпуск и распространение дженерического ЛС основывается на предположении, что его терапевтическая эффективность и безопасность будут воспроизведены при соблюдении эквивалентности с оригинальным препаратом по фармацевтическим и фармакокинетическим признакам: всасыванию, распределению, метаболизму и выведению активного компонента препарата.

В целом создание ЛС, абсолютно идентичного оригинальному препарату, с технологической точки зрения является достаточно сложной задачей. Это связано с возможными различиями в производстве действующего вещества, что может приводить к изменению размера частиц, разному соотношению изомеров, кристаллических и аморфных форм. Во многих случаях бренды и дженерики различаются по составу и количественному содержанию примесей, а также по составу вспомогательных веществ. Могут быть отличия и в процессе производства готовых лекарственных форм. В результате всех этих факторов оригинальные и воспроизведенные препараты могут серьезно различаться как по терапевтической эффективности, так и по составу. Это подтверждается в ряде сравнительных исследований, проводившихся в последние годы.

Так, сотрудниками Нижегородской государственной медицинской академии Н.Ю. Григорьевой, Е.Г. Шарабриным, А.Н. Кузнецовым было проведено сравнение клинической эффективности и влияния на функцию эндотелия оригинального бисопролола и его дженерика у 72 больных стабильной стенокардией в сочетании с ХОБЛ: группа 1 – 36 больных, которым назначен оригинальный бисопролол Конкор®, группа 2 – 36 больных, которым назначен дженерик бисопролола. Исходно и через 12 нед лечения проведены проба с эндотелий-зависимой вазодилатацией; офисное измерение ЧСС утром в покое через 2 ч после приема бета-адреноблокатора; суточное ЭКГ-мониторирование; исследование функции внешнего

дыхания (ФВД), а также изучены концентрации метаболитов оксида азота.

Через 12 нед лечения в обеих группах достигнут гипотензивный и антиишемический эффекты, однако значимые данные об улучшении эндотелиальной функции ($p < 0,001$) получены только у больных группы 1. При суточном ЭКГ-мониторировании в группе 1 отмечено снижение ЧСС через 12 нед с $98,6 \pm 2,5$ до $58,6 \pm 3,5$ уд/мин ($p < 0,001$); в группе 2 – с $96,9 \pm 4,9$ до $66,3 \pm 5,6$ уд/мин ($p < 0,001$). Достигнутая ЧСС в группе 1 была статистически значимо меньше, чем в группе 2 ($p < 0,001$). Отрицательные изменения ФВД через 4 нед лечения отсутствовали в обеих группах, однако через 12 нед лечения в группе 2 зарегистрировано статистически значимое снижение показателей ФВД.

Авторы исследования разделили суждение Е.Г. Зарубиной с соавт. и В.С. Задионченко с соавт. о важности оценки функции эндотелия для определения риска сердечно-сосудистых осложнений. У больных ИБС в сочетании с ХОБЛ эндотелий находится под воздействием множественных повреждающих факторов, таких как длительно существующая гипоксия, персистирующее воспаление, гемодинамическая перегрузка, курение, которые значительно повышают активность симпатической отдела вегетативной нервной системы и выброс катехоламинов, в частности норадреналина. Увеличивается выработка ангиотензина II, оказывающего мощный вазоконстрикторный эффект. В противовес ему снижается способность эндотелия синтезировать и высвобождать эндогенные релаксирующие факторы, такие как простаглицлин (PGI_2), простагландин E_2 (PGE_2) и оксид азота (NO).

После 12 нед. применения оригинального бисопролола наблюдались статистически значимое увеличение ЭЗВД, а также концентрации метаболитов оксида азота по сравнению с исходными величинами. Однако ни один из показателей не достиг нормальных значений: ЭЗВД

была ниже нормы в $2,4 \pm 0,8$ раза, концентрация NO_2 – в $1,6 \pm 0,2$, NO_3 – в $1,2 \pm 0,1$ раза, т. е. наблюдалось улучшение функции эндотелия, но не ее нормализация. Повышение концентрации NO_2 и NO_3 однозначно свидетельствовало об увеличении синтеза NO в крови, что в свою очередь определило уменьшение вазоконстрикторных и усиление вазодилатационных реакций. Дженерический препарат не оказал влияния на функцию эндотелия: отсутствовали значимые изменения ЭЗВД, а также концентрации в сыворотке метаболитов оксида азота. Только при назначении оригинального препарата достигаются целевой диапазон ЧСС и улучшение функции эндотелия, что позволяет реализовать долгосрочные сердечно-сосудистые эффекты и говорить о его большей клинической эффективности. Авторы исследования сделали вывод: с целью предупреждения развития нарушений бронхиальной проходимости больным ИБС, имеющим сопутствующую ХОБЛ, следует назначать оригинальный бисопролол.

В качестве примера также можно привести ряд исследований с различными препаратами бисопролола. Так, в ходе сравнительного исследования терапевтической эквивалентности оригинального и двух дженерических препаратов бисопролола было продемонстрировано, что наряду с сопоставимыми антиишемическим и антигипертензивным эффектами оригинального бисопролола (Конкор®) и его дженериков частота развития побочных реакций в виде негативного влияния на проходимость бронхов была выше при применении дженериков. Также оригинальный препарат Конкор® продемонстрировал большую степень улучшения функции эндотелия и большую клиническую эффективность, особенно в плане реализации долгосрочных сердечно-сосудистых эффектов.

В настоящее время все чаще проводятся исследования с применением фармакоэкономического анализа. Фармакоэкономический анализ способствует рациональному расходованию бюджета и пациента,

и здравоохранения в целом и является важнейшим инструментом управления качеством медицинской помощи. Теоретически более низкая стоимость дженерика должна повысить доступность лечения и сдерживать цены на оригинальные препараты, но, как показывают фармакоэкономические исследования, лечение дженериками не всегда является более экономичным, чем применение оригинальных препаратов. В частности, лечение, основанное на оригинальном бисопрололе, обеспечивает меньшие затраты на достижение сопоставимо-

го с дженерическими препаратами эффекта.

Таким образом, приоритетными препаратами для лечения столь социально важных заболеваний, как АГ и ИБС, остаются оригинальные препараты с большой доказательной базой. Оригинальный препарат бисопролола Конкор® обладает наиболее продолжительным действием, как антигипертензивным, так и антиишемическим, что позволяет применять его один раз в сутки и обеспечить хорошую приверженность пациентов лечению. Конкор® обеспечивает надежный контроль

основных гемодинамических параметров – эффективно снижает артериальное давление, обладает антиаритмическим действием, снижает риск внезапной кардиальной смерти, применяется в лечении пациентов с различными формами ИБС, в том числе при сочетании с СД или ХОБЛ. Препарат хорошо переносится, вызывая небольшое количество побочных эффектов. Применяется в комбинации с другими антиангинальными и антигипертензивными препаратами, что позволяет снизить смертность и улучшить прогноз у кардиологических больных.

Список литературы:

1. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37. 2129–2200.
2. Cardioprotection: the role of β -blocker therapy / B. M. Egan, J. Basile, R. J. Chilton [et al.] *J. Clin. Hypertens*. 2005. Vol. 7. 409–416.
3. Cucherat M. Quantitative relationship between resting heart rate reduction and magnitude of clinical benefits in post-myocardial infarction: a metaregression of randomized clinical trials / M. Cucherat. *Eur. Heart. J*. 2007. Vol. 28. 3012–3019.
4. Effect on mode of death of heart failure treatment started with bisoprolol followed by enalapril, compared to the opposite order: results of the randomized CIBIS III trial. H. Krum, D. J. van Veldhuisen, C. Funck-Brentano [et al.] on behalf of the CIBIS III Investigators. *Cardiovasc. Ther*. 2011. Vol. 29. 89–98.
5. ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2015. No. 36 (41). 2793–2867.
6. Graudins A, Lee HM, Druda D. Calcium channel antagonist and beta-blocker overdose: antidotes and adjunct therapies. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2016;81(3):453–61.
7. Morales DR, Dreischulte T, Lipworth BJ, Donnan PT, Jackson C, Guthrie B. Respiratory effect of beta-blocker eye drops in asthma: population-based study and meta-analysis of clinical trials. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2016;82(3):814–22.
8. Аронов Уилберт С. Лечение резистентной артериальной гипертензии в 2020 году. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*, 2020. 8 (28), 4-13.
9. Багишева Г.А., Мубаракшина О.А., Курбатова Е.И. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты в кардиологии: проблемы взаимозаменяемости препаратов бисопролола. *Consilium Medicum*, 2016. 18 (10), 50-54.
10. Викторова И.А., Багишева Н.В., Моисеева М.В. и др. Особенности терапии ишемической болезни сердца у пациентов с туберкулезом и хронической обструктивной болезнью легких. *PMЖ*. 2021;1:10–16.
11. Гендлин Г.Е., Борисов С.Н., Мелехов А.В. Применение бисопролола в практике кардиолога. *CONSILIUM MEDICUM*, 2010. № 10 (ТОМ 12). 67-71.
12. Григорьева Н.Ю., Шарабрин Е.Г., Кузнецов А.Н. Сравнение клинической эффективности оригинального препарата бисопролола и его дженерика у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2010. 6 (4).
13. Задюченко В.С., Шехян Г.Г., Ялымов А.А., Щикота А.М. Применение кардиоселективного β -адреноблокатора – Конкор® в практике врача-кардиолога *Справочник поликлинического врача*, 2014. 1, 54-57.
14. Морозова Т.Е., Вартанова О.А., Андреев С.С. Актуальные вопросы выбора антигипертензивных препаратов. *Consilium Medicum*, 2016. 18 (5), 17-22.
15. Небиеридзе Д.В. Актуальные вопросы применения бета-адреноблокаторов в различных клинических ситуациях. *Медицинский совет*, 2018. (12), 12-17.
16. Патеюк И.В. Рекомендации европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронических коронарных синдромов (стабильной ишемической болезни сердца): обзор изменений 2019 года. *Медицинские новости*, 2020. (1 (304)), 37-42.
17. Филатова Т.В., Соколова Е.А., Борисова Т.В., Левина Т.И., Рудакова В.А. Эффективность препарата Конкор® АМ при лечении артериальной гипертензии в условиях дневного стационара. *Новое слово в науке и практике: гипотезы и апробация результатов исследований*, 2016. (24-1), 43-48.
18. Хурса Р.В., Месникова И.Л., Еремина Н.М. Эффективность амбулаторного лечения артериальной гипертензии: влияние гемодинамического фенотипа пациентов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2019. 18 (S1), 162-163.
19. Чуудиновских Т.И., Тарловская Е.И., Вахренева Я.В., Казаковцева М.В., Мальчикова С.В. Эффективность применения оригинального бисопролола в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца с сохранной фракцией выброса. *CardioСоматика*, 2015. (S1), 100-100.
20. Яковлена Л.Н. Симпатический овердрайв и внезапная кардиальная смерть. Возможности бета-блокаторов с акцентом на бисопролол. *Ліки України*, 2020. (2 (238)), 36–40.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Конкор®

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ

Конкор®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Бисопролол

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, ДОЗИРОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг и 10 мг

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Сердечно-сосудистая система. Бета-адреноблокаторы. Бета-адреноблокаторы селективные. Бисопролол.

Код АТХ C07AB07

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- артериальная гипертензия
- ишемическая болезнь сердца (стенокардия)

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Лечение должно быть начато в основном постепенно, с малых доз, которые затем увеличиваются. Во всех случаях доза должна подбираться индивидуально, учитывая частоту пульса и терапевтический эффект.

Лечение артериальной гипертензии

Рекомендуемая доза Конкор® составляет 5 мг один раз в день.

При легких формах гипертонии (диастолическое артериальное давление до 105 мм рт.ст.), терапия дозой 2,5 мг один раз в день может быть достаточной. При необходимости дозировку можно увеличить до 10 мг один раз в день.

Дальнейшее увеличение дозы должно обосновываться и проводиться в исключительных случаях. Максимальная рекомендуемая доза препарата Конкор® составляет 20 мг один раз в день.

Ишемическая болезнь сердца (стенокардия)

Рекомендуемая доза Конкор® составляет 5 мг один раз в день.

При необходимости дозировку можно увеличить до 10 мг один раз в день.

Дальнейшее увеличение дозы должно обосновываться и проводиться в исключительных случаях. Максимальная рекомендуемая доза препарата Конкор® составляет 20 мг один раз в день.

Пациентам с нарушениями функции печени или почек легкой или средней тяжести коррекция режима дозирования, как правило, не требуется. Для больных с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 20 мл/мин) и пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени максимальная суточная доза составляет 10 мг.

Существует только ограниченный опыт использования Конкор® у диализных пациентов, который не указывает на необходимость коррекции режима дозирования.

Пожилые люди

Коррекция дозировки не требуется.

Продолжительность лечения

Продолжительность лечения не ограничена и зависит от течения и тяжести заболевания

Нельзя резко прекращать лечение препаратом Конкор®, особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца, поскольку это может привести к острому ухудшению состояния здоровья пациента. Если приостановка лечения необходима, доза должна снижаться постепенно (например, вдвое уменьшая дозу один раз в неделю).

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Частота побочных эффектов препарата расценивается следующим образом:

Частые: $\geq 1/100$, < 1/10

Нечастые: $\geq 1/1\ 000$, < 1/100

Редкие: $\geq 1/10\ 000$, < 1/10\ 000

Очень редкие: < 1/10\ 000

Не известно: не может быть оценено на основе имеющихся данных

Часто

- головокружение*, головная боль*
- тошнота, рвота, диарея, запор
- ощущение холода или онемения в конечностях

Нечасто

- брадикардия, нарушения атриовентрикулярной проводимости, ухудшение имеющейся

сердечной недостаточности

- бронхоспазм у пациентов с бронхиальной астмой или с обструктивной болезнью органов дыхания в анамнезе
- мышечная слабость, мышечные спазмы
- гипотензия
- астения
- депрессия, нарушения сна

*Данные симптомы возникают чаще в начале лечения. Они, как правило, носят малоинтенсивный характер и обычно исчезают в течение 1-2 недель.

Очень важно сообщать о любых подозреваемых побочных явлениях. Это позволяет непрерывно контролировать профиль соотношения польза/риск данного лекарственного средства.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- острая сердечная недостаточность или сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, которая требует внутривенную инотропную терапию
- кардиогенный шок
- атриовентрикулярная блокада II и III степени (без электрокардиостимулятора)
- синдром слабости синусового узла
- синоатриальная блокада
- симптоматическая брадикардия
- симптоматическая гипотензия
- тяжелая бронхиальная астма
- поздние стадии периферической артериальной обтурирующей болезни или болезнь Рейно
- нелеченная феохромоцитома
- метаболический ацидоз
- повышенная чувствительность к бисопрололу или к любому из компонентов препарата
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены)
- беременность и период лактации

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Одновременный прием других препаратов может повлиять на эффект и переносимость препарата. Подобные взаимодействия также могут происходить, если с момента принятия другого препарата прошло слишком мало времени. Проинформируйте Вашего лечащего врача, если Вы принимаете какие-либо другие препараты.

Не рекомендуется одновременное применение со следующими препаратами:

Антагонисты кальция типа верапамила и в меньшей степени, дилтиазема, при одновременном применении с препаратом Конкор® могут приводить к снижению сократительной способности сердечной мышцы, и задерживать проведение атриовентрикулярных импульсов. В частности, внутривенное введение верапамила пациентам, получающим терапию бета-блокаторами, может привести к глубокой гипотензии и атриовентрикулярной блокаде. Антигипертензивные препараты центрального действия (такие как клонидин, метилдопа, моксонидин, резерпин) могут привести к сокращению ЧСС и сердечного выброса, а также к вазодилатации вследствие снижения центрального симпатического тонуса. Резкая отмена, особенно до отмены бета-блокаторов может увеличить риск развития «рикошетной» гипертензии.

С осторожностью применять со следующими препаратами:

Антиаритмические средства класса I (например, хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон); влияют на время атриовентрикулярной проводимости, а также может увеличиваться отрицательный инотропный эффект. Блокаторы кальциевых каналов по типу дигидропиридина (например, нифедипин): совместное применение может увеличить риск гипотензии, а также не исключается нарушение нагнетательной функции желудочков у пациентов с сердечной недостаточностью.

Антиаритмические средства класса III (например, амиодарон): возможно усиление влияния на время атриовентрикулярной проводимости.

Парасимпатомиметики: комбинированная терапия может увеличить время атриовентрикулярной проводимости и повысить риск брадикардии.

Местное применение бета-блокаторов (например, глазные капли для лечения глаукомы) может усилить системный эффект бисопролола.

Сахароснижающее действие инсулина и пероральных противодиабетических средств может усиливаться. Блокада β -адренорецепторов может скрывать симптомы гипогликемии.

Анестезирующие препараты: ослабление рефлекторной тахикардии и повышение риска гипотензии. Сердечные гликозиды: снижение частоты сердечных сокращений, повышение времени атриовентрикулярной проводимости.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): могут снижать гипотензивный эффект Конкор®.

β -симпатомиметики (например, добутамин, орципреналин): сочетание с бисопрололом может снизить эффект обоих агентов. Могут быть необходимы более высокие дозы адреналина для лечения аллергических реакций.

Симпатомиметики, которые активируют α - и β -рецепторы (например, адреналин, норадреналин): возможно увеличение кровяного давления и обострение перемежающейся хромоты. Такие взаимодействия более вероятны при применении неселективных бета-блокаторов.

Трициклические антидепрессанты, барбитураты, фенотиазины, а также другие антигипертензивные средства: усиленный гипотензивный эффект.

При совместном применении следующих препаратов должны быть приняты во внимание следующие замечания:

Медфлохин: повышенный риск брадикардии.
Ингибиторы моноаминоксидазы (кроме ингибиторов MAO-B): повышенный гипотензивный эффект бета-блокаторов, а также риск гипертонического криза.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Детский возраст до 18 лет

Противопоказано.

Эффективность и безопасность не установлены.

Беременность и период лактации

Противопоказано.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами
Бисопролол не влияет на способность управлять автомобилем при исследовании пациентов, страдающих заболеваниями коронарных сосудов сердца. Однако вследствие индивидуальных реакций способность управлять автомобилем или работать с технически сложными механизмами может быть нарушена. На это следует обратить особое внимание в начале лечения, после изменения дозы, а также при одновременном употреблении алкоголя.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ!
САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ

СВЕДЕНИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ

Мерк Хелскеа КГаА, Германия
Frankfurter Str. 250, 64293 Darmstadt, Germany
Франкфуртер Штрассе 250, 64293 Дармштадт, Германия

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства
ТОО «Ацино Каз»

Республика Казахстан, 050010, г. Алматы, ул. Бегалина 136 А
Номер телефона: +7 727 364 56 61, +7 727 291 61 51
Факс: +7 727 291 61 51
Адрес электронной почты PV-KAZ@acino.swiss

НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

PK-ЛС-5№014587 от 22.01.2020г. Бессрочно
PK-ЛС-5№014588 от 22.01.2020г. Бессрочно

Информация предназначена 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 тематике

Синдром Дауна и сердечно-сосудистая патология: клиническое наблюдение и обзор литературы



Е.В. Резник^{1,2} д.м.н., Т.Л. Нгуен¹, Т.С. Ильина¹, Е.С. Токмакова¹,
Э.М. Джобав³ д.м.н., Г.Н. Голухов^{1,2} член-корр. РАН
¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва
²ГБУЗ ГКБ № 31 ДЗМ, Москва
³Клиника «Креде Эксперто», Москва

Полная или частичная трисомия по 21-й хромосоме (синдром Дауна) является самой частой среди анеуплоидий, совместимых с жизнью, и встречается приблизительно у 1:800 новорожденных. Синдром Дауна также является самым частым наследственным заболеванием, ассоциированным с врожденными пороками сердца (ВПС). Не менее половины всех пациентов с синдромом Дауна имеют ВПС. Средняя продолжительность жизни при этом заболевании существенно возросла – с 25 до 53–58 лет, однако осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы по-прежнему являются основным фактором, ограничивающим продолжительность жизни этих пациентов как в детстве, так и в более поздние периоды жизни. В настоящей работе мы представляем клиническое наблюдение пациентки 59 лет с синдромом Дауна, нарушениями проводимости (атриовентрикулярной блокадой 3-й степени, имплантированным электрокардиостимулятором) и выраженными проявлениями мультисистемных заболеваний, а также представляем обзор по спектру и патогенезу сердечно-сосудистых нарушений при этом заболевании. Понимание мультисистемного характера заболевания, особенностей клинических проявлений синдрома и своевременное лечение сердечно-сосудистой патологии могут значительно улучшить качество и увеличить продолжительность жизни этих больных.

Ключевые слова: синдром Дауна; врожденные пороки сердца; умственная отсталость; трисомия 21; химеризм; дефект атриовентрикулярной перегородки; приобретенные сердечно-сосудистые заболевания; пролапс митрального клапана; аортальная регургитация; преждевременное старение; атеросклероз; артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца; легочная гипертензия; аритмия

Для цитирования: Резник Е.В., Нгуен Т.Л., Ильина Т.С. и др. Синдром Дауна и сердечно-сосудистая патология: клиническое наблюдение и обзор литературы. РМЖ. 2022; 9:35–40.

Down syndrome and cardiovascular problems: clinical case and literature review

E.V. Reznik^{1,2}, T.L. Nguyen¹, T.S. Ilyina¹, E.S. Tokmakova¹, E.M. Dzhobava³, G.N. Golukhov^{1,2}

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

²City Clinical Hospital No. 31, Moscow

³Crede Experto Clinic, Moscow

Complete or partial trisomy of chromosome 21 (Down syndrome) is the most prevalent aneuploidy compatible with the life, occurring with a frequency of approx. 1 of 800 live births. Down syndrome is also the most common genetic disorder associated with congenital heart disease (CHD). At least 50 % of all patients with Down syndrome have CHD. The average life expectancy of persons with this disease has increased significantly, from 25 years to 53–58 years. However, cardiovascular complications are still considered as the main factor affecting the life expectancy of these patients, both in childhood and later periods of life. This article describes a clinical case of a 59-year-old female patient with Down syndrome, who had conduction disorders (AVB III, condition after pacemaker implantation) and severe manifestations of multisystem diseases. Also, the authors present an overview of the spectrum and pathogenesis of cardiovascular problems found in patients with this disease. Understanding the multisystem involvement and the specific clinical manifestations of Down syndrome, and timely treatment of cardiovascular disorders would significantly improve the quality of life and increase the longevity of such patients.

Keywords: Down syndrome; congenital heart defects; mental retardation; trisomy 21; chimerism; atrioventricular septal defect; acquired cardiovascular diseases; mitral valve prolapse; aortic regurgitation; premature aging; atherosclerosis; arterial hypertension; ischemic heart disease; pulmonary hypertension; arrhythmia

For citation: Reznik E.V., Nguyen T.L., Ilyina T.S. et al. Down syndrome and cardiovascular problems: clinical case and literature review. RMJ. 2022; 9:35–40.

Введение

Синдром Дауна – одна из наиболее распространенных хромосомных аномалий, возникающая в результате мутации 21-й пары хромосом с формированием ее дополнительной

копии в геноме человека. Впервые данный синдром был описан Д. Дауном в 1866 г. 21-я хромосома – самая маленькая хромосома человека, которая содержит 200–300 генов (127 известных генов, 98 предсказанных и

59 псевдогенов) [1]. Пациенты с синдромом Дауна имеют большее количество копий генов 21-й хромосомы. Сами по себе гены нормальны, аномалия заключается в том, что происходит выработка повышенного

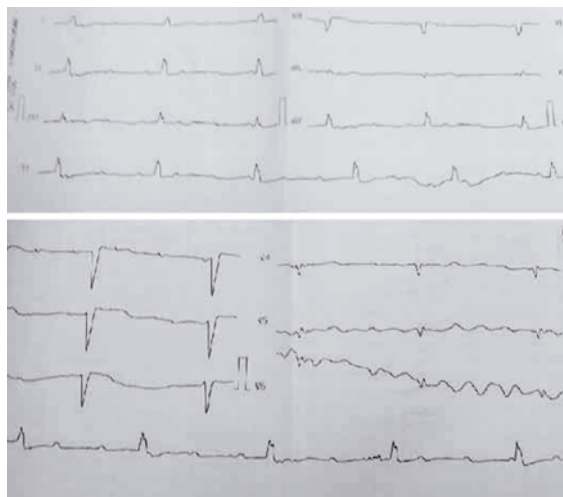


Рисунок 1. Электрокардиограмма пациентки при поступлении. Полная атриовентрикулярная блокада с широкими комплексами QRS, частота предсердных и желудочковых сокращений 100 и 35 в минуту соответственно

количества продуктов гена на данной хромосоме в результате избыточной экспрессии в клетках и тканях, что приводит к формированию фенотипических аномалий [2].

Частота встречаемости составляет 1 случай на 800 новорожденных [3]. Распространенность синдрома не зависит от расы, национальности и социально-экономического статуса. В России общая частота синдрома Дауна увеличилась с 15,53 на 10 000 в 2011 г. до 19,93 на 10 000 в 2017 г. В то же время частота синдрома Дауна только среди новорожденных за этот период времени снизилась с 9,91 до 7,54 на 10 000 рождений [4].

В последнее время благодаря улучшению ухода и раннему лечению осложнений общая продолжительность жизни больных с синдромом Дауна значительно возросла, они начинают попадать в поле зрения терапевтов, кардиологов. В данной статье приведено клиническое наблюдение пациентки 59 лет с синдромом Дауна, у которой развились приобретенный порок сердца, тяжелые нарушения проводимости, приведшие к летальному исходу.

Клиническое наблюдение

В отделение кардиореанимации многопрофильной больницы поступила пациентка 59 лет с критическим истощением источника питания электрокардиостимулятора (ЭКС). Жалоб при поступлении не предъявляла по тяжести состояния.

По данным медицинской документации, у пациентки в течение более 10 лет имели место гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, осложненные хронической сердечной недостаточностью. В 2013 г. выполнена имплантация ЭКС по поводу атриовентрикулярной блокады 3-й степени. Также в анамнезе хронический пиелонефрит, хроническая болезнь

Таблица 1. Динамика биохимических показателей крови и коагулограммы пациентки

Показатель	При поступлении	5 сут	7 сут	Норма
Аспартатамино-трансфераза, Ед/л	19	45	65	5–34
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	20	31	27	0–32
Креатинкиназа общая, Ед/л	96	322	1890	33–211
Креатинкиназа-МВ, Ед/л	28,4	–	111,5	0–25
Лактатдегидрогеназа общая, Ед/л	530	840	986	225–450
γ-глутамилтранспептидаза, Ед/л	20	–	23	9–39
Общий белок, г/л	69	–	–	65–85
Альбумин, г/л	32	–	–	35–55
Мочевина, ммоль/л	20,3	22,7	41,4	2,5–8,33
Креатинин, мкмоль/л	274	348	390	53–88
Скорость клубочковой фильтрации по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м ²	15,69	11,75	10,24	75–128
Натрий, ммоль/л	145,5	139,2	135	130,5–156,6
Калий, ммоль/л	5,5	4,6	4,9	3,44–5,3
Глюкоза, ммоль/л	9,5	12,2	8,5	3,8–6,1
Билирубин общий, мкмоль/л	7,5	–	4	1,7–20,5
Билирубин прямой, мкмоль/л	–	–	3	0,86–5
Тропонин, мкг/л	0,03	<0,01	–	0–0,1
С-реактивный белок, мг/л	–	189	–	0,1–5
Фибриноген, г/л	4,56	4,79	5,3	1,8–4,0
Протромбиновый индекс, %	108	113	82	70–130
Международное нормализованное отношение	1	0,97	1,2	0,85–1,15
Активированное частичное тромбoplastинное время, с	28,6	30,5	33,3	22,7–31,8
D-димер, мкг/л	5849	1895	–	64–550

почек С4, цирроз печени класса В по Чайлд – Пью (9 баллов), металлоостеосинтез по поводу закрытого перелома левой бедренной кости.

На догоспитальном этапе выявлено истощение источника питания, в связи с чем пациентка госпитализирована бригадой скорой меди-

цинской помощи в отделение реанимации и интенсивной терапии.

При поступлении общее состояние тяжелое. Кома I. Кожные покровы бледные. Отеки голеней и стоп. Число дыханий 5 в 1 мин, ритм неправильный. Перкуторный звук ясный легочный. Аус-

культативно дыхание ослаблено над нижними отделами легких, хрипов нет. Проведена интубация трахеи трубкой 8 мм, начата искусственная вентиляция легких аппаратом Drager в режиме Вирар. Тоны сердца приглушены, выслушивается систолический шум над точкой проекции аортального клапана, проводящийся на сосуды шеи. Ритм неправильный. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 12–20 в 1 мин с паузами до 15 с (приступы Морганьи – Адамса – Стокса). Дефицита пульса нет. Артериальное давление не определяется. Язык чистый, увеличен в размере. Живот обычной формы, мягкий, безболезненный. Симптомов раздражения брюшины нет. Печень при пальпации безболезненна, увеличена на 3 см, симптом «голова медузы». Селезенка перкуторно не увеличена, не пальпируется, безболезненна. Мочевыделение свободное.

На электрокардиограмме (рис. 1) выявлена полная атриовентрикулярная блокада с паузами по монитору до 15 с. Постановка временного ЭКС не увенчалась успехом. По экстренным показаниям проведена замена постоянного ЭКС.

В общем анализе крови выявлялась умеренная нормохромная нормоцитарная анемия: концентрация гемоглобина 84 г/л (норма 112–153 г/л), количество эритроцитов $2,94 \times 10^{12}/л$ (норма $3,8–5,15 \times 10^{12}/л$), гематокрит 30 % (норма 34,9–45,6 %), средний объем эритроцитов 86 фл (норма 82–98 фл), среднее содержание гемоглобина в эритроците 28,0 пг (норма 26,7–33 пг), средняя концентрация гемоглобина в эритроците 325 г/л (норма 314–349 г/л), цветовой показатель 0,86 (норма 0,82–1,1), лейкоциты $12 \times 10^9/л$ (норма $4,5–11 \times 10^9/л$), нейтрофилы $10,84 \times 10^9/л$ (норма $1,8–6,98 \times 10^9/л$). Данные биохимического анализа крови и коагулограммы при поступлении и в динамике представлены в таблице 1.

При компьютерной томографии головного мозга данных за острое нарушение мозгового кровообращения не получено. При рентгенографии органов грудной клетки выявлены застойные явления, двусторонний гидроторакс.

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) корень аорты уплотнен, кальцинирован, пульсация аорты ритмичная, диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы 26 мм. Кальциноз аортального клапана с формированием стеноза устья аорты легкой степени выраженности (градиент 33/17 мм рт. ст., скорость кровотока через аортальный клапан 2,91 м/с) [5] и легкой недостаточности (небольшой центральный поток регургитации, слабая плотность, ширина струи регургитации 2 мм) [6], количество створок достоверно не определяется. Пролапс митрального клапана: систолическое пролабирование передней створки до 2 мм, раскрытие не нарушено. Гипертрофия миокарда левого желудочка (144 г/м^2): толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) в диастолу 11 мм, толщина задней стенки левого желудочка (ЛЖ) в диастолу 11 мм. Расширение полости левого предсердия: максимальный переднезадний размер левого предсердия 43 мм, объем 74 мл. ЛЖ не расширен: конечно-диастолический размер ЛЖ 38 мм, конечно-диастолический объем ЛЖ 60 мл. Фракция выброса ЛЖ 50 %. Локальная сократимость не нарушена. Диссинхрония МЖП. Правый желудочек не расширен: конечно-диастолический размер 34 мм, площадь правого предсердия 16 см². Расхождение листков перикарда до 6 мм за задней и боковой стенками ЛЖ. В правых отделах электрод ЭКС. Расчетное систолическое давление в легочной артерии 30 мм рт. ст.

Несмотря на проведенную терапию (в том числе инотропную и респираторную поддержку, смену ЭКС по экстренным показаниям), на 8-й день госпитализации зарегистрирована неэффективная кардиостимуляция, асистолия, проведены реанимационные мероприятия без эффекта, констатирована биологическая смерть.

Патологоанатомический диагноз совпал с клиническим:

«Основное заболевание: клапанный аортальный стеноз: периметр аортального клапана 6,5 см, диаметр

отверстия 0,8 см, обызвествление створок аортального клапана, гипертрофия миокарда (сердце массой 381 г, толщина стенок левого желудочка 1,7 см).

Фоновое заболевание: синдром Дауна: гидронефроз почек с двух сторон, гипоплазия левой почки.

Осложнения: нарушение проводимости сердца: атриовентрикулярная блокада 2–3-й степени. Имплантация двухкамерного ЭКС «ЭКС-460-DR» от 2013 г. Критическое истощение источника питания ЭКС. Смена ЭКС «ЭКС-460-DR» на ЭКС «ЭКС-460-DR» от 15.10.2020. Отек легких. Двусторонний гидроторакс (слева 300 мл, справа 800 мл). Асцит 200 мл. Острое венозное полнокровие. Некроз эпителия извитых канальцев почек. Отек головного мозга.

Реанимационные мероприятия и интенсивная терапия: пункция и катетеризация правой яремной вены от 15.10.2020. Оротрахеальная интубация от 15.10.2020. Искусственная вентиляция легких с 15.10.2020 по 23.10.2020.

Сопутствующие заболевания: атеросклероз аорты (1-й степени, II стадии). Хронический пиелонефрит. Хронический простой бронхит. Диффузный пневмосклероз. Спайки плевральных полостей с двух сторон. Цирроз печени класса В по Чайлд – Пью (9 баллов). Умеренная нормохромная нормоцитарная анемия».

Синдром Дауна

Синдром Дауна обусловлен мутацией 21-й пары хромосом с формированием ее дополнительной копии в геноме человека. К факторам, повышающим риск появления ребенка с трисомией 21, относят возраст матери. Так, женщина имеет риск 1:1925 в возрасте 20 лет, 1:885 – в 30 лет, 1:365 – в 35 лет, 1:110 – в 40 лет и 1:50 – в 45 лет. Также роль играют наследственность и нарушение формирования гамет [7].

Выделяют 3 формы синдрома Дауна: простую трисомию по 21-й хромосоме, транслокационную трисомию и мозаичный вариант. В случае простой трисомии геном

клеток представлен 47 хромосомами и включает 3 хромосомы в 21-й паре. Наиболее часто данный тип возникает при образовании репродуктивных клеток (в 95 % случаев – ооцитов, реже – сперматозоидов) и связан с нарушением разделения хромосом во время первого или второго мейотического деления клеток, что ведет к появлению дополнительной копии 21-й хромосомы. Кариотипы детей: представители женского пола – 47, XX, +21, представители мужского пола – 47, XY, +21. Встречается в 90–95 % случаев заболевания. Транслокационный вариант подразумевает перенос фрагмента хромосомы на другую (чаще между 14-й и 21-й, 21-й и 22-й, 22-й и 21-й хромосомами) и составляет 5–6 % всех случаев синдрома Дауна. Кариотипы для девочек – 46, XX, der (21, 21) +21 или 46, XX, der (14, 21) +21, для мальчиков – 46, XY, der (21, 21) +21 или 46, XY, der (14, 21) +21. Мозаичная форма поражает только некоторые клетки организма, поэтому является наиболее сложной для диагностики. Частота встречаемости – 2–3 % всех случаев синдрома Дауна [8]. Выделяют несколько типов мозаичной трисомии: клеточный, тканевой и химеризм. В первом случае представлен чередованием нормальных и трисомных клеток, во втором – пораженными трисомией тканями, последний вариант образуется при слиянии двух оплодотворенных яйцеклеток, одна из которых или обе поражены мозаицизмом, с формированием одного зародыша [4, 5].

При синдроме Дауна масса при рождении обычно снижена, прибавка роста, веса и окружности головы ниже нормы вследствие гипотонии, небольшой полости рта и сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. С возрастом пациенты имеют тенденцию к набору массы тела из-за гипотиреоза, высокого уровня лептина и низкого уровня базального метаболизма. Также наблюдается переменная степень задержки умственного развития пациентов. Коэффициент интеллекта (Intelligence Quotient) колеблется в диапазоне от умеренного (50–70) до

низкого (35–50). Такие дети хуже приспособлены к жизни и медленно адаптируются. Типичная модель поведения подобных пациентов подразумевает ласкового, заботливого и довольно общительного человека, но все чаще среди них становятся распространенными аутистические черты характера, наблюдающиеся уже в возрасте 2–3 лет [6, 7].

«Золотым стандартом» диагностики заболевания служит хромосомный анализ, который позволяет обнаружить дополнительную копию хромосомы. Молекулярно-генетические методы, такие как количественная флуоресцентная полимеразная цепная реакция и межфазная гибридизация *in situ*, обеспечивают быструю диагностику и могут быть использованы у недоношенных детей [9].

Аntenатальный скрининг на синдром Дауна позволяет определить вероятность рождения ребенка с данной патологией, рекомендован к проведению у женщин всех возрастных групп в I и II триместрах беременности. Скрининг в I триместре проводится с использованием статистических программ (Astraia и др.) и включает в себя оценку трех составляющих: возрастного риска родителей, биохимического риска (показатели сывороточного человеческого гонадотропина + белок PAPP + PIGF) и ультразвукового риска (по толщине воротникового пространства), затем подсчитывается суммарный риск. Выявляемость синдрома при проведении скрининга составляет 80–82 % при ложноположительном показателе 3 % [10]. В настоящее время во II триместре проводится только ультразвуковой скрининг – в 19–21 нед. беременности оцениваются более 10 маркеров синдрома Дауна. Скрининг II триместра, проводившийся ранее в виде тройного или квадратного теста (включал определение уровня сывороточного человеческого гонадотропина, неконъюгированного эстриола, альфа-фетопротейна и ингибина А или 17-гидроксипрогестерона на сроке 15–19 нед.), в настоящее время отменен ввиду низкой экономической и клинической эффективности. Син-

дром Дауна обнаруживался в 80 % случаев [11]. При превышении порогового уровня суммарного риска по результатам первого скрининга более 1:250 применяется биопсия ворсин хориона на 11–12-й неделях или более безопасный и не менее достоверный амниоцентез на 16–18-й неделях беременности [10] для точной верификации диагноза.

У детей с синдромом Дауна часто имеются пороки развития сердечно-сосудистой системы, дыхательной, нервной, иммунной, эндокринной, мочеполовой систем и опорно-двигательного аппарата. Наибольший интерес представляют врожденные пороки сердца (ВПС) и сосудов в связи с тем, что они являются основной причиной гибели людей с синдромом Дауна. По статистическим данным, среди таких пациентов умирают от кардиологических причин 13 % детей и 24 % взрослых [12]. Кроме ВПС, уменьшают выживаемость пациентов респираторные инфекции и лейкоз. В последнее время благодаря улучшению ухода и раннему лечению осложнений общая продолжительность жизни больных с синдромом Дауна значительно возросла [12].

Врожденные пороки сердца при синдроме Дауна

У 40–50 % новорожденных с синдромом Дауна имеются ВПС [9, 10, 13–15]. Они являются основной причиной смерти пациентов в первые 2 года жизни [16]. Наиболее частыми из ВПС являются полный или неполный атриовентрикулярный канал (или так называемый атриовентрикулярный септальный дефект (АВСД)), дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), открытый артериальный (Боталлов) проток и тетрада Фалло [10, 15]. АВСД и ДМЖП являются типичными пороками развития при синдроме Дауна [17]. Самым часто встречающимся пороком у новорожденных является АВСД, на его долю приходится 40 % от всех случаев ВПС. Вторым по частоте является ДМЖП – 35 % от всех случаев ВПС [9, 13].

Мутация, способствующая развитию АВСД при синдроме Дауна, находится в 21-й хромосоме [18]. К настоящему времени идентифицированы два специфических генетических локуса для АВСД. Один из них – локус AVSD1, присутствующий на хромосоме 1p31-p21 [19]. Другой локус присутствует на хромосоме 3p25 и соответствующем гене, богатом цистеином, – EGF-подобный домен 1 (CRELD1) [20, 21]. АВСД – это ВПС, при котором сливаются ДМЖП, ДМПП и имеется патология атриовентрикулярных клапанов [22]. Выделяют полный или неполный АВСД [23]. Неполный АВСД характеризуется наличием отдельных атриовентрикулярных клапанов, ДМПП типа «ostium primum», ДМЖП входного типа и расщелины митрального клапана. Он обусловлен неполным слиянием эндокардиальных подушек [24].

Полный АВСД характеризуется общим предсердно-желудочковым клапаном, ДМПП типа «ostium primum» и ДМЖП входного типа. Он обусловлен полным неслиянием эндокардиальных подушек [25]. При полном АВСД общий атриовентрикулярный клапан имеет 5 больших створок: 3 латеральные (прилежащие к свободным стенкам) и 2 мостовидные (перегородочные) [26]. При АВСД наблюдается диспропорция выходного и входного размеров левого желудочка, причем первый из них больше второго по сравнению с нормальным сердцем, где они одинаковы.

При рутинном антенатальном ультразвуковом сканировании АВСД лучше всего виден на четырехкамерной позиции сердца в виде общего атриовентрикулярного клапана [27]. Однако чувствительность антенатального ультразвука при АВСД очень низка [28]. Послеродовая диагностика АВСД проводится с помощью электрокардиографии, рентгенографии органов грудной клетки, ЭхоКГ. Данные ЭхоКГ включают аномальную конфигурацию атриовентрикулярного клапана, потерю нормального смещения атриовентрикулярного клапана, аномальное положение папиллярных мышц,

диспропорцию входного и выходного отделов ЛЖ, ДМПП типа «ostium primum», ДМЖП входного типа и другие сопутствующие ВПС [19, 22].

Обычно это тяжелый, гемодинамически значимый порок, однако он совместим с жизнью, и при небольшой выраженности нарушений пациенты могут доживать до 20 лет и более [22]. АВСД подлежит хирургической коррекции. Целью ее является закрытие ДМЖП, ДМПП и восстановление атриовентрикулярных клапанов [27]. Пациенты, подвергшиеся хирургическому лечению, имеют 15-летнюю выживаемость около 90 %. От 9 % до 10 % из них нуждаются в повторной операции в течение 15 лет [29].

ДМЖП – это ВПС, при котором имеется сообщение (отверстие) между левым и правым желудочком со сбросом крови слева направо и развитием легочной гипертензии [22, 30]. Цветовое доплеровское картирование при трансторакальной ЭхоКГ является наиболее высокочувствительным методом диагностики. Примерно от 85 % до 90 % небольших изолированных ДМЖП спонтанно закрываются в течение первого года жизни. Хирургическое закрытие ДМЖП показано при средних и больших дефектах с дисфункцией ЛЖ, в случаях прогрессирующей аортальной недостаточности или после эпизода эндокардита [31].

ДМПП – это ВПС, при котором имеется сообщение (отверстие) между левым и правым предсердием, через него происходит сброс крови [22, 32]. ДМПП часто не приводит к появлению клинической симптоматики [33]. Диагностическая визуализация важна для определения размера дефекта и имеет решающее значение для определения тактики ведения. Трансторакальная ЭхоКГ является «золотым стандартом» визуализации [32]. ДМПП размерами менее 5 мм часто спонтанно закрываются в течение первого года жизни. ДМПП размером более 1 см чаще всего требуют хирургического закрытия дефекта [34].

Кроме того, необходимо отметить возможность развития у паци-

ентов с синдромом Дауна сердечно-сосудистых осложнений ВПС, включающих легочную гипертензию, аритмию и нарушение проводимости, наличие которых является предиктором неблагоприятного прогноза для пациента [35].

Приобретенные ССЗ у пациентов с синдромом Дауна

Анатомия сердца у людей с трисомией 21-й хромосомы без явных ВПС не является полностью нормальной. Сообщалось об укорочении МЖП и увеличении ее перепончатой части у новорожденных с синдромом Дауна без ВПС [36]. Кроме того, в 64 % случаев выявлялась клапанная дисплазия. Также при оценке состояния сердца у случайной группы взрослых с синдромом Дауна было выявлено большое количество пациентов с пролапсом митрального клапана или с аортальной регургитацией [37–39]. Систолическая функция у подростков с синдромом Дауна без ВПС [40] и результаты оценки кардиореспираторного теста (тредмил-теста с оценкой функции внешнего дыхания) [41] были адекватными, что позволяет предположить у них возможность нормальной физической активности, хотя отмечена сниженная работоспособность [42].

У пациентов с синдромом Дауна описаны преждевременное старение и тенденция к ожирению. У них не только дегенеративные изменения внешнего вида, например кожи и волос, появляются раньше, чем у умственно отсталых людей без синдрома Дауна, но и симптомы болезни Альцгеймера отмечаются раньше, чем у населения в целом. К 45 годам практически у всех людей с синдромом Дауна появляются старческие бляшки, нейрофибриллярные клубки и грануловакуолярная дегенерация нервных клеток. У людей с синдромом Дауна продолжительность жизни короче, чем у населения в целом [43]. Также при синдроме Дауна более высокая вероятность избыточной массы тела и ожирения, чем у людей без этой болезни, более частое развитие заболеваний

Таблица 2. Частота коморбидных заболеваний при синдроме Дауна (по С.С. Sobey et al. [53] с модификацией), %

Патология	Возраст 0–89 лет		Возраст 51 год и старше	
	синдром Дауна (n=4081)	контрольная группа (n=16324)	синдром Дауна (n=369)	контрольная группа (n=1476)
Гипотиреозидизм	4,9	0,2 ***	13,0	0,9 ***
Деменция	5,2	0,6 ***	42,3	4,0***
Синдром обструктивного апноэ сна	6,6	2,5***	3,5	4,5
Аритмии	1,9	1,2	9,8	10
ВПС	23,9	0,55***	5,4	0,27***
Сахарный диабет	3,5	1,9*	8,9	14**
Артериальная гипертензия	2,6	3,3*	10	25,8***
Легочная гипертензия	3,7	0,05***	1,4	0,1*

Примечание. *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001.

щитовидной и парашитовидной желез, остеопороза, метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа [44–46]. Среди женщин с синдромом Дауна ожирение встречается чаще, чем среди мужчин. Вероятные детерминанты ожирения включали повышенный уровень лептина, снижение расхода энергии в покое, сопутствующие заболевания, неблагоприятное питание и низкий уровень физической активности. Ожирение положительно ассоциировалось с обструктивным апноэ сна, дислипидемией, гиперинсулинемией и нарушением походки [47, 48].

Согласно данным E. Vianello et al. [49] у взрослых с синдромом Дауна редко развивается атеросклероз, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца (Табл. 2). В исследовании [50] было обнаружено, что у взрослых с синдромом Дауна меньше толщина интима-медиа сонных артерий, систолическое и диастолическое артериальное давление, а также более высокие уровни С-реактивного белка, триглицеридов и общее содержание жира в организме, чем в контрольной группе. Взрослые люди с синдромом Дауна могут быть защищены от атеросклероза, несмотря на повышенный уровень общего жира в организме и повышенные факторы риска ССЗ. Эта тенденция объясняется сверхэкспрессией защитных антиатеросклеротических факторов за счет генов, расположенных в 21-й хромосоме

[51]. Более того, было высказано предположение, что более высокий уровень адипонектина [52] и белков, связывающих жирные кислоты [49], может играть роль в защите взрослых с синдромом Дауна от атеросклероза.

Также сообщается, что сердечно-сосудистая система пациентов с синдромом Дауна характеризуется измененным вегетативным контролем сердечной деятельности и вегетативной дисфункцией. Пациенты с синдромом Дауна без ВПС демонстрируют снижение ЧСС и артериального давления в ответ на изометрические упражнения с хватом, тилт-тест и тестирование холодного пресса [54, 55]. У пациентов с синдромом Дауна наблюдается меньшее парасимпатическое торможение и симпатическое возбуждение в ответ на пассивный вертикальный наклон. Эти эффекты могут быть опосредованы меньшим изменением чувствительности барорефлекса у людей с синдромом Дауна [55]. Вегетативная дисфункция также может частично объяснять недостаточное увеличение ЧСС во время тредмил-теста с максимальной нагрузкой у таких больных [54].

Статистики по продолжительности жизни пациентов с синдромом Дауна в нашей стране нет. Согласно зарубежным данным [3], средняя продолжительность жизни при этом заболевании в последние годы возросла с 25 до 53–58 лет. В пред-

ставленном наблюдении пациентка дожила до 59 лет и скончалась от полиорганной недостаточности на фоне несвоевременной замены ЭКС, острой декомпенсации сердечной недостаточности.

Заключение

В представленном нами клиническом наблюдении у пациентки с подтвержденным в детстве диагнозом «синдром Дауна» не было данных за наличие ВПС, в 52 года развились тяжелые нарушения проводимости, потребовавшие установки ЭКС, в 59 лет был диагностирован дегенеративный стеноз устья аорты легкой степени и недостаточность аортального клапана.

Таким образом, в связи с увеличением продолжительности жизни пациентов с синдромом Дауна они начинают попадать в поле зрения терапевтов, кардиологов, реаниматологов, оказывающих помощь взрослому населению. В настоящее время ведение таких больных осуществляется с позиций общих рекомендаций. Необходимо изучение особенностей течения ССЗ у данной категории больных для оказания им адекватной медицинской помощи. В будущем возможна разработка отдельных клинических рекомендаций или включение отдельных разделов в общие рекомендации по особенностям ведения таких больных.

Список литературы можно найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Впервые опубликовано в журнале РМЖ, № 9, 2022 г.

<https://doi.org/10.26442/20751753.2023.1.202133>

Роль стресса и нарушений сна в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией: что важно знать интернисту?



В.А. Ионин
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

В данной публикации обсуждаются механизмы, лежащие в основе развития артериальной гипертензии на фоне стресса, рассмотрены актуальные проблемы контроля артериального давления у пациентов со стресс-индуцированными нарушениями сна, клинические особенности пациентов с гиперсимпатикотонией как главным механизмом развития артериальной гипертензии и вариабельности артериального давления у пациентов с коморбидной патологией, алгоритм диагностики, а также представлены современные рекомендации в стратегии выбора оптимальной антигипертензивной терапии с возможностью персонализированного выбора в различных клинических ситуациях.

Ключевые слова: стресс, нарушения сна, артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия

Для цитирования: Ионин В.А. Роль стресса и нарушений сна в развитии сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с артериальной гипертензией: что важно знать интернисту? Consilium Medicum. 2023;25(1):15–19. DOI: 10.26442/20751753.2023.1.202133 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

The role of stress and sleep disorders in the development of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension: what is important for an internist to know? A review

Valery A. Ionin

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

This publication discusses the mechanisms underlying the development of arterial hypertension on the background of stress, discusses the current problems of blood pressure control in patients with stress-induced sleep disorders, the clinical features of patients with hypersympathicotonia as the main mechanism for the development of arterial hypertension and blood pressure variability in patients with comorbid pathology, a diagnostic algorithm, as well as presenting current recommendations in the strategy for choosing the optimal antihypertensive therapy with the possibility of personalized choice in various clinical situations.

Keywords: stress, sleep disorders, arterial hypertension, antihypertensive therapy

For citation: Ionin VA. The role of stress and sleep disorders in the development of cardiovascular complications in patients with arterial hypertension: what is important for an internist to know? A review. Consilium Medicum. 2023;25(1):15–19. DOI: 10.26442/20751753.2023.1.202133

Введение

Заболеваемость атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ) снижается во многих странах Европы, однако по-прежнему они остаются основной причиной заболеваемости и смертности. За последние несколько десятилетий выявлены основные факторы риска АССЗ, среди которых повышение артериального давления (АД), инсулинорезистентность, дислипидемия, ожирение, курение и др. Важнейший способ профилактики АССЗ – пропаганда здорового обра-

за жизни, которая должна включать комплексную модификацию образа жизни и осуществляться на протяжении всей жизни. Тем не менее распространенность нездорового образа жизни по-прежнему высока, а факторы риска АССЗ часто плохо контролируются, даже у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [1]. Артериальная гипертензия (АГ) является не только наиболее распространенным ССЗ, но и главной причиной общей смертности во всем мире [2]. В последние годы существенный

прогресс достигнут в понимании эпидемиологии, патофизиологии и риска, связанного с АГ. В настоящее время установлено множество доказательств того, что снижение АД может существенно снизить преждевременную заболеваемость и смертность. Снижение среднего систолического АД на 2 мм рт. ст. приводит к снижению риска смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) на 7 % и риска смерти от инсульта – на 10 % [3]. Ряд проверенных, высокоэффективных и хорошо переносимых стратегий модификации

образа жизни и коррекции психосоциальных факторов могут помочь достигнуть снижения АД. Снижение риска ССЗ на индивидуальном уровне начинается с надлежащей оценки индивидуального риска и эффективного информирования пациента о риске и ожидаемом снижении риска путем модификации факторов риска. Взаимоотношения в коммуникационной модели «пациент–врач» многофакторные и сложные, а информирование о риске представляет собой сложную задачу. Не существует единого «правильного» подхода; скорее это будет зависеть от индивидуальных предпочтений и понимания, которые могут различаться в зависимости от уровня образования и социального статуса. Восприятие риска также сильно подвержено влиянию эмоциональных факторов, таких как страх, оптимизм и т.д. («пациенты не думают о риске, они не чувствуют риск»). Важно выяснить, понимают ли пациенты свой риск, ожидаемое снижение риска, а также плюсы и минусы вмешательства, и определить, что для них важно [4].

Стресс и ССО у пациентов с АГ

Психосоциальный стресс ассоциирован с прогрессированием ССЗ независимо от традиционных факторов риска, как у мужчин, так и у женщин. Психосоциальный стресс включает симптомы стресса (т.е. симптомы психических расстройств) и такие стрессоры, как одиночество и критические жизненные события [5]. В свою очередь показатели психического здоровья – оптимизм и целеустремленность – связаны с более низким риском ССЗ [6]. Психосоциальный стресс не только имеет прямые биологические эффекты, но также сильно коррелирует с социально-экономическими и поведенческими факторами риска (например, курение, ожирение, плохая приверженность терапии) [7]. Низкий социально-экономический статус и стресс на работе независимо связаны с развитием и прогнозом ССЗ у обоих полов [8]. В связи с высокой значимостью влияния пси-

хосоциального стресса на риск ССЗ рекомендуется своевременная диагностика психических расстройств со значительными функциональными нарушениями и активное использование системы здравоохранения с целью влияния на общий риск ССЗ, по данным Европейских рекомендаций по профилактике ССЗ (2021 г.) [9].

Стресс-индуцированная гиперактивация симпатической нервной системы (СНС) связана с развитием множественных механизмов ССЗ и в том числе обуславливает влияние на повышение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Ранее установлено, что увеличение ЧСС в сочетании с неконтролируемым АД в наибольшей степени увеличивает риск ССО [10]. Именно по этой причине в перечне факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с АГ, требующих модификации и контроля, особое внимание уделено увеличению ЧСС более 80 уд/мин в состоянии покоя как неблагоприятному прогностическому фактору [11].

Взаимосвязь между стрессом и ССЗ усиливает тот факт, что хронический стресс также способствует возникновению факторов риска ССЗ. Хронический стресс провоцирует изменения пищевого поведения с формированием паттернов нездорового питания, что также связано с АГ и высокой встречаемостью ожирения, в особенности висцерального типа, независимо от диеты и физической активности. Развитие ожирения ассоциировано с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, а гиперактивация СНС, в том числе при участии стрессорных факторов, повышает продукцию кортизола и ренина, что поддерживает метаболические нарушения и высокое АД, а в конечном итоге способствует ремоделированию сердца с формированием гипертрофии левого желудочка и его диастолической дисфункции. Увеличение ЧСС также характерно для пациентов с ожирением и АГ вследствие увеличенного объема циркулирующей крови и гиперактивации СНС [12].

Кроме того, стрессовые состояния связаны с более высоким уров-

нем курения. Ранее установлено, что никотиновая зависимость имеет статистически значимую связь с воздействием стресса (отношение шансов 2,09; 95 % доверительный интервал 1,20–3,63) [13]. Некоторые наблюдения предполагают временное повышение АД при выкуривании сигареты или при пассивном курении. Устойчивое повышение АД и АГ может возникнуть и как следствие курения. Это может быть связано с прогрессированием эндотелиальной дисфункции и более раннего атерогенеза с нарушением эластических свойств сосудистой стенки. Очевидный факт, что эндотелиальная дисфункция провоцируется АГ: она приводит к нарушению продукции оксида азота (NO), что связано с развитием окислительного стресса, который вызывает расщепление NO, также является еще одним механизмом нарушения вазодилатации. Курение и АГ, по-видимому, имеют аддитивный эффект как факторы риска ССЗ [14]. Курение влияет на баланс вегетативной нервной системы, подавляя парасимпатическую и стимулируя симпатическую иннервацию, что вместе с хронической стрессовой реакцией усиливает гиперактивацию СНС и повышение АД. В исследовании D. Hering и соавт. установлено, что ЧСС у курильщиков выше, чем у некурящих, как в дневное время (86 ± 3 и 77 ± 2 уд/мин; $p < 0,001$), так и в ночное (73 ± 3 и 66 ± 2 уд/мин; $p < 0,01$). Мышечная активность СНС (MSNA) оказалась выше у курильщиков (36 ± 3 вспышки/мин) по сравнению с некурящими (28 ± 3 вспышки/мин; $p < 0,01$). Множественный линейный регрессионный анализ показал, что только возраст и курение независимо связаны с MSNA ($R^2 = 0,42$; $p < 0,001$) [15].

Изменение образа жизни согласно рекомендациям по профилактике ССЗ Европейского общества кардиологов – ESC (2021 г.) не только снижает риск ССЗ, но также улучшает психологическое здоровье:

- например, на исходы депрессии положительно влияют как отказ от курения и лечебная физкультура, так и здоровое питание;

- имеющие доказательную базу мероприятия по прекращению курения, увеличению физической активности и улучшению питания считаются полезными и применимыми для людей с психическими расстройствами;
- психотерапевтические методы лечения эффективно уменьшают симптомы стресса и улучшают качество жизни [9].

Выбор медикаментозной антигипертензивной терапии в свою очередь часто требует персонализированного подхода, в том числе не только у пациентов с ожирением и метаболическими нарушениями, но и имеющих хронические стрессорные влияния на сердечно-сосудистую систему, опосредованные через гиперактивацию СНС. Согласно последним рекомендациям по лечению АГ ESC (2018 г.), начальная терапия АГ включает препараты из классов ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иРААС) и антагонисты кальция или диуретики [11]. Данные классы антигипертензивных препаратов имеют органопротективное действие и влияние на риск ССЗ, однако не имеют воздействия на СНС, что в ряде клинических ситуаций, в особенности у пациентов с гиперактивацией СНС вследствие стресса, курения или ожирения, приводит к недостаточному антигипертензивному эффекту и не позволяет достигать целевого уровня АД. Группа препаратов β -адреноблокаторов уменьшает влияние СНС на сердечно-сосудистую систему, снижая АД и ЧСС, однако в меньшей степени влияет на исходную гиперактивацию СНС, таким образом устраняя следствие, но не влияя на причину этого патологического процесса. В то же время у пациентов с метаболическими нарушениями или длительным стажем курения β -адреноблокаторы могут оказывать нежелательные влияния на метаболизм глюкозы, холестерина и другие факторы, что ограничивает использование этих препаратов при отсутствии других показаний (ИБС, нарушения ритма и сердечная недостаточность) [11]. В рамках персонализированного выбора ком-

бинированной антигипертензивной терапии у пациентов с хроническим стрессом и гиперактивацией СНС наиболее рациональным представляется использование высокоселективного агониста имидазолиновых рецепторов – моксонидина.

Моксонидин – антигипертензивный препарат центрального действия, который обладает селективной агонистической активностью в отношении имидазолиновых рецепторов II и лишь незначительной активностью в отношении имидазолиновых α -2 адренорецепторов. Моксонидин снижает активность СНС, так как активирует имидазолиновые рецепторы II в ростальном вентролатеральном отделе продолговатого мозга. Результатом является ингибирование периферического α -адренергического тонуса и снижение АД из-за снижения сосудистого сопротивления [16]. Многочисленные исследования демонстрируют, что терапия моксонидином обладает органопротективным действием [17].

Ранее в исследовании A. Sanjuliani и соавт. установили, что терапия в течение 6 мес моксонидином снижала концентрацию адреналина в плазме в положении лежа с $63,2 \pm 6,6$ до $49,0 \pm 6,7$ пг/мл ($p < 0,005$), уровень норадреналина в плазме крови в положении лежа на спине с $187,9 \pm 10,7$ до $149,7 \pm 13,2$ пг/мл ($p < 0,01$). В то же время следует отметить, что эти биомаркеры активности СНС не изменялись под действием терапии амлодипином [18, 19]. В недавнем исследовании С.В. Недогоды и соавт. при добавлении к терапии периндоприлом 10 мг оригинального моксонидина 0,4 мг/сут также установлено значимое снижение норадреналина с 422,7 до 377,0 ($p < 0,05$). Кроме того, в этом исследовании отмечено, что замена неэффективной комбинированной терапии (иРААС, диуретики и антагонисты кальция) у пациентов с АГ 1–2-й степени и метаболическим синдромом на свободную комбинацию периндоприла 10 мг и оригинального моксонидина 0,4 или 0,6 мг/сут способствовала снижению систолического АД соответственно на 24,8 и 20,9 %, диа-

стического АД – на 19,4 и 17,4 % ($p < 0,05$). Отмечено уменьшение скорости пульсовой волны на 25,1 и 22,8 %, индекса аугментации – на 17,1 и 15,2 %, сосудистого возраста – на 8,3 и 7,6 года ($p < 0,05$), уровня лептина – на 18,2 и 6,7 %, индекса НОМА – на 7,7 и 4,8 %, уровня высокочувствительного С-реактивного белка – на 34,1 и 31,2 % соответственно ($p < 0,05$) [18].

Влияние моксонидина на гиперактивацию СНС также отражается в снижении ЧСС, что продемонстрировано в различных исследованиях, но следует отметить, что это действие имеет модулирующий эффект, и снижение ЧСС тем больше, чем более выраженная тахикардия отмечалась до начала терапии. В исследовании E. Karlafti и соавт. установлено, что наибольшее снижение ЧСС наблюдалось у пациентов с ЧСС более 80 уд/мин в покое до начала терапии, а у пациентов с ЧСС менее 70 уд/мин снижения данного показателя не отмечено [20]. Это позволяет модифицировать еще один фактор риска ССО у пациентов с АГ без нежелательных явлений со стороны метаболических нарушений в сравнении с β -адреноблокаторами. Таким образом, использование антигипертензивной терапии в свободной комбинации с использованием моксонидина позволяет не только достигнуть целевого уровня АД, но также в значительной степени снизить гипертонус СНС, что в особенности важно для персонализированной терапии пациентов с АГ и стрессом, курением или ожирением.

Вследствие важности симптомов стресса среди пациентов с АССЗ ESC рекомендует проводить скрининг пациентов с АССЗ на психологический стресс [9].

Основные аспекты психосоциальной оценки:

- Одномоментная диагностическая оценка (врачам следует одинаково внимательно относиться к соматическим и эмоциональным причинам симптомов).
- Скрининг (рекомендуются инструменты скрининга, позволяющие оценить депрессию, тре-

вогу и бессонницу: опросники, анкетирование и др.).

- Стрессоры (есть простые вопросы, которые помогут начать разговор о значимых стрессорах: «Беспокоит ли вас стресс на работе, финансовые проблемы, трудности в семье, одиночество или какие-либо стрессовые события?»).
- Потребность в поддержке психического здоровья («Вы заинтересованы в направлении к психотерапевту или в психической службе?»).

Нарушения сна и ССЗ у пациентов с АГ

Сон – особое генетически детерминированное функциональное состояние мозга и всего организма человека, имеющее специфические, отличные от бодрствования качественные особенности деятельности центральной нервной системы и соматической сферы, характеризующиеся торможением активного взаимодействия организма с окружающей средой и неполным прекращением психической деятельности. Физиология сна не только играет важную роль в работе центральной нервной системы, но также является важным физиологическим периодом для сердечно-сосудистой системы, а также поддержания активности метаболических процессов. Многочисленные исследования позволили выявить связь нарушений сна с риском ССЗ. Метаанализ исследований, выполненный М. Ли и соавт., установил, что нарушения сна увеличивают риск ИБС в 1,3 раза (1,1–1,5), а инсульта – в 1,6 раза (1,4–1,7) [21]. Средняя продолжительность сна, рекомендованная взрослому человеку, – 7–8 ч, что ассоциировано со снижением риска ССЗ, ИБС и инсульта [22]. В одном из крупнейших исследований с участием 218 155 человек в возрасте старше 45 лет выявлено, что продолжительность сна менее 6 и более 9 ч сопряжена с высоким риском развития сахарного диабета и АГ [23]. По результатам метаанализа, проведенного в 2016 г. с использованием нескольких баз данных, включая

Embase и Medline, и участием 45 041 пациента, установлено, что плохое качество сна ассоциировано с большей вероятностью АГ (отношение шансов 1,48; $p = 0,01$). У пациентов с АГ показатели качества сна оказались значительно хуже (средняя разница 1,51, значение $p < 0,01$), в то время как у пациентов с повышенным АД показатели оказались значительно лучше (средняя разница -1,67, значение $p < 0,01$).

Полученные данные подчеркивают взаимосвязь между качеством сна и АГ [24].

В исследованиях, опубликованных ранее, получены данные о том, что активность во время сна, контролируемая с помощью актиграфа, выше у пациентов с АГ с профилем АД без снижения более чем на 10 % по сравнению с дневными значениями (нон-дипперы), чем в аналогичной группе пациентов с АГ с профилем достаточного снижения АД (дипперы). Пациенты не имели диагностированных нарушений дыхания во сне, а значит, другие причины нарушений сна также могут приводить к пробуждениям и нарушению регуляции АД [25]. Таким образом, «красными флагами» для дополнительного обследования и коррекции терапии пациентов с АГ являются: паттерн нон-диппера или высокое АД утром при пробуждении, ночная АГ, резистентная АГ, нарушения инициации, поддержания и качества сна, ухудшение дневной активности.

Нарушения сна включают в себя 6 основных видов:

- бессонница (инсомния);
- апноэ (нарушения дыхания во сне);
- синдром беспокойных ног и периодические движения конечностями;
- парасомнии (нарушения поведения во время сна);
- гиперсомния (патологическая дневная сонливость);
- нарушения цикла сна и бодрствования.

У пациентов с АССЗ, ожирением и АГ рекомендуется регулярный скрининг на полноценность сна (например, с помощью вопроса: «Как часто вас беспокоили проблемы с за-

сыпанием, сонливостью или слишком долгим сном?») [9]. При опросе пациента важно уточнить время начала и завершения сна, соблюдение правил гигиены сна, сколько времени пациент проводит в постели, о наличии ночных симптомов храпа или беспокойных ног, дневной сонливости, снижения памяти и концентрации внимания. В основе проявлений нарушений сна лежат клинические объективные данные, которые можно легко уточнить у любого пациента, это оценка выраженности дневной сонливости. Для оценки сонливости на амбулаторном приеме рекомендовано использование опросника Эпворта (Epworth sleepiness scale), представленного в приложении 1, который включает в себя самостоятельную оценку пациентом вероятности уснуть в различных повседневных ситуациях в дневное время (чтение в кресле в отсутствие других дел, просмотр телепередач в тихой комнате после завтрака и др.). Суммарный балл, полученный по результату тестирования, позволяет с высокой чувствительностью определить степень выраженности дневной сонливости, что важно в качестве скрининга для решения вопроса о дальнейшем поиске причин нарушений сна [26]. Стандартом функциональной диагностики нарушений активности мозга во сне является полисомнография, которая представляет собой комплексный тест, используемый для диагностики нарушений сна. Полисомнография регистрирует мозговые волны пациента, уровень кислорода в крови, ЧСС и дыхание, а также движения глаз и ног во время исследования. Полисомнография может проводиться в отделении расстройств сна в стационаре или в центре сна. В дополнение к помощи в диагностике нарушений сна полисомнография может использоваться для того, чтобы начать или скорректировать план лечения, если у пациента уже диагностировано расстройство сна. Инсомния подтверждена, если нарушения сна, несмотря на адекватную возможность сна и/или нарушение дневной функции, наблюдаются не менее

3 дней в неделю, а хроническая/персистирующая инсомния – более 3 мес. Пациенты с нарушениями сна требуют комплексного подхода к терапии, включающего выполнение правил гигиены сна, нормализацию окружающей обстановки, ограничения сна и практики релаксации, а также когнитивно-поведенческую терапию. Фармакологическая терапия, включающая различные препараты с учетом противопоказаний и побочных эффектов, должна быть назначена только компетентным специалистом и на ограниченный срок, с целью предупреждения развития нарколепсии.

Нарушения сна могут возникать на фоне стрессовых ситуаций транзиторно без показаний к медикаментозной терапии гипнотиками и антидепрессантами, однако могут сопровождаться тревожностью, гиперактивацией СНС, нарушением эндотелиальной функции, увеличением ЧСС и повышением АД. При более длительно персистирующей инсомнии и несвоевременной коррекции данного состояния возможно нарушение секреции гормонов грелина, лептина, кортизола, сопровождающееся метаболическими нарушениями и развитием ожирения и атеросклероза [27]. В реальной клинической практике у пациентов с повышениями АД в ночное и утреннее время нередко к терапии иРААС + диуретик специалисты назначают кальциевые антагонисты в вечернее время. В то же время с учетом нередких нарушений сна, на фоне стрессовых ситуаций или тревожных состояний с гиперактивацией СНС как механизма, поддерживающего вариабельность АД при неконтролируемой АГ, целесообразно рассмотреть добавление к терапии моксонидина на ночь. Известно, что моксонидин за счет селективного действия на имидазолиновые рецепторы уменьшает гиперактивацию СНС, снижает АД и ЧСС, в то же время эти рецепторы в большом количестве представлены в ретикулярной формации, одной из важнейших функций которой является регуляция циклов режима бодрствования и сна, а также работы сосудов

двигательного центра и управление сердечно-сосудистой системой [28]. Данные механизмы действия позволяют рассматривать использование моксонидина в качестве персонализированной терапии у пациентов с неконтролируемой АГ на фоне стрессовых и тревожных состояний, ассоциированных с нарушениями сна. Реальная клиническая практика терапии оригинальным моксонидином в России проводится уже более 20 лет, и за это время многочисленные клинические исследования демонстрируют важные составляющие его эффективности с точки зрения контроля АД, длительности действия и скорости наступления антигипертензивного эффекта, органопротекции и положительных влияний на улучшение метаболических процессов у пациентов с АГ. В то же время следует отметить, что аналоги оригинального моксонидина обладают менее оптимальным профилем фармакокинетики и не имеют терапевтической эквивалентности, что важно в первую очередь для получения всех ранее перечисленных эффектов на терапии этим препаратом [29].

Заключение

С целью персонализации антигипертензивной терапии у пациентов с хроническим стрессом и нарушениями сна следует рассматривать препараты с длительностью действия до 24 ч и/или дополнительный прием в вечернее время.

Нефиксированная комбинация иРААС и моксонидина у пациентов с АГ уменьшает гиперактивацию СНС, лептинорезистентность, повышает инсулиночувствительность; оказывает положительное влияние на метаболический профиль, включая липидный, углеводный обмен, обмен мочевой кислоты по данным различных исследований.

Психоэмоциональные и стрессорные факторы, а также нарушения сна ассоциированы с гиперактивацией СНС, способствующей вариабельности АД, а дополнительный контроль данных факторов требуется не только для адекватного управления АГ, но и снижения риска ССЗ.

Терапия моксонидином у пациентов с недостаточным снижением АД в ночное время на фоне нарушений сна с учетом центрального действия корректирует баланс вегетативной нервной системы, что позволяет дополнительно контролировать АГ.

Раскрытие интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад автора. Автор декларирует соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

Источник финансирования. Автор декларирует отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Приложение 1.

Шкала сонливости Эпворта

Ситуация	Баллы
Чтение в кресле в отсутствие других дел	3
Просмотр телепередач в кресле	3
Пассивное присутствие (сидение) в присутственных местах (кино, театр)	3
В качестве пассажира в машине не менее 1 ч	3
Если прилечь после обеда в отсутствие других дел	3
Сидя и разговаривая с кем-нибудь	2
Находясь в тихой комнате после завтрака	3
За рулем автомобиля в пробке	2

0–9 баллов – средняя степень дневной сонливости;
 10–15 баллов – дневная сонливость сверх нормы;
 16–24 балла – сильно выраженная дневная сонливость.

Список литературы:

1. Kotseva K, de Backer G, de Bacquer D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26:824-35.
2. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, et al. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet.* 2002;360:1347-60.
3. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360:1903-13.
4. Karmali KN, Persell SD, Perel P, et al. Risk scoring for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3. DOI:10.1002/14651858.CD006887.PUB4
5. Kivimäki M, Steptoe A. Effects of stress on the development and progression of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15:215-29.
6. Rozanski A. Behavioral cardiology: current advances and future directions. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:100-10.
7. Albus C, Waller C, Fritzsche K, et al. Significance of psychosocial factors in cardiology: update. 2018: Position paper of the German Cardiac Society. *Clin Res Cardiol.* 2019;108:1175-96.
8. Schultz WM, Kelli HM, Lisko JC, et al. Socioeconomic Status and Cardiovascular Outcomes: Challenges and Interventions. *Circulation.* 2018;137:2166-78.
9. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42:3227-337.
10. Julius S, Palatini P, Kjeldsen SE, et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2012;109:685-92.
11. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39:3021-104.
12. Seravalle G, Facchetti R, Cappellini C, et al. Elevated heart rate as sympathetic biomarker in human obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2022;32. DOI:10.1016/J.NUMECD.2022.07.011
13. Fatani BZ, Al-Yahyawi H, Raggam AA, et al. Perceived stress and willingness to quit smoking among patients with depressive and anxiety disorders seeking treatment. *Health Sci Rep.* 2022;5. DOI:10.1002/HSR2.503
14. Leone A. Smoking and hypertension: independent or additive effects to determining vascular damage? *Curr Vasc Pharmacol.* 2011;9:585-93.
15. Hering D, Kucharska W, Kara T, et al. Smoking is associated with chronic sympathetic activation in hypertension. *Blood Press.* 2010;19:152-5.
16. Prichard BNC. The use of moxonidine in the treatment of hypertension. *J Hypertens.* 1997;15. DOI:10.1097/00004872-199715011-00007
17. Karlafti EF, Hatzitolios AI, Karlaftis AF, et al. Effects of moxonidine on sympathetic nervous system activity: An update on metabolism, cardio, and other target-organ protection. *J Pharm Bioallied Sci.* 2013;5:253-6.
18. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4-14 [Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2014;13(4):4-14 (in Russian)].
19. Sanjuliani AF, de Abreu VG, Francischetti EA. Selective imidazoline agonist moxonidine in obese hypertensive patients. *Int J Clin Pract.* 2006;60:621-9.
20. Karlafti EF, Hatzitolios AI, Karlaftis AF, et al. Effects of moxonidine on sympathetic nervous system activity: An update on metabolism, cardio, and other target-organ protection. *J Pharm Bioallied Sci.* 2013;5:253-6.
21. Li M, Zhang XW, Hou WS, Tang ZY. Insomnia and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of cohort studies. *Int J Cardiol.* 2014;176:1044-7.
22. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep.* 2010;33:585-92.
23. Magee CA, Kritharides L, Attia J, et al. Short and long sleep duration are associated with prevalent cardiovascular disease in Australian adults. *J Sleep Res.* 2012;21:441-7.
24. Lo K, Woo B, Wong M, Tam W. Subjective sleep quality, blood pressure, and hypertension: a meta-analysis. *J Clin Hypertens.* 2018;20:592.
25. Mansoor GA, White WB, McCabe EJ, Giacco S. The relationship of electronically monitored physical activity to blood pressure, heart rate, and the circadian blood pressure profile. *Am J Hypertens.* 2000;13:262-7.
26. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14:540-5.
27. Hsieh CG, Martin JL. Short Sleep, Insomnia, and Cardiovascular Disease. *Curr Sleep Med Rep.* 2019;5:234.
28. Ernsberger P, Graves ME, Graff LM, et al. I1-imidazoline receptors. Definition, characterization, distribution, and transmembrane signaling. *Ann N Y Acad Sci.* 1995;763:22-42.
29. Переверзев А. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные средства: действительно ли они сопоставимы? Акцент на моксонидин. РМЖ. 2021;29(9):6-10 [Perverzev AP. Original and reproduced medicinal products: are they comparable? Emphasis on moxonidine. *RMJ.* 2021;9:6-10 (in Russian)].

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

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 (сф < 30 мл / мин, концентрация креатинина в сыворотке крови > 160 мкмоль
- наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом фермента larr (lapn)-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 (сф > 30 мл/мин, но < 60 мл/мин) и максимум до 0.3 мг в сутки у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (сф < 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 лапла 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 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 объединенных 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, АУС 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 (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.

Не применимо.

6.7 Условия отпуска из аптек.

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ.

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

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.

Эффективность и переносимость лерканидипина при лечении пациентов с артериальной гипертензией после острого коронарного синдрома и/или реваскуляризации миокарда

проф. О.Ю. Кореннова^{1,2}, д.м.н. И.В. Друк¹, Ю.Е. Юхина^{1,2}, М.В. Савченко^{1,2},
Е.П. Приходько^{1,2}, С.Н. Старинская², П.Ю. Шкурко², к.м.н. Е.Н. Логинова¹, д.м.н. Л.В. Шукиль¹
¹ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск
²БУЗОО «ККД», Омск

Цель исследования: изучить эффективность, безопасность и переносимость лерканидипина при лечении пациентов с АГ после острого коронарного синдрома и/или реваскуляризации миокарда. **Материал и методы:** в исследование включены 80 пациентов (средний возраст $59,4 \pm 9,6$ года), из них 59 (73,7 %) мужчин. Пациентам, включенным в исследование, была проведена замена амлодипина на лерканидипин (оригинальный лерканидипин Занидип®- Рекордати, Recordati Ireland, Ltd., Ирландия). Замена терапии осуществлялась по причине недостижения целевого уровня АД и развития нежелательных явлений (НЯ). На старте и в ходе терапии доза лерканидипина назначалась/титровалась врачом по собственному усмотрению. До и через 1 и 3 мес. после добавления к терапии лерканидипина оценивали результаты самоконтроля АД (СКАД), офисное АД, проводили суточное мониторирование АД (СМАД), оценивали количество приступов стенокардии в неделю, определяли интенсивность приступов стенокардии по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и индекс САВИ. Через 1 и 3 мес. от начала терапии лерканидипином оценивали наличие НЯ и переносимость препарата. **Результаты исследования:** целевое АД было достигнуто у всех пациентов через 3 мес. от начала терапии. У 56 (70 %) пациентов достижение целевого уровня АД произошло на терапевтической дозе лерканидипина 10 мг, у 24 (30 %) — на дозе 20 мг. Через 3 мес. терапии нормализация вариабельности САД отмечена у 80 (100%) пациентов, ДАД — у 78 (97,5 %) пациентов (по отношению к исходным значениям для САД и ДАД $p \leq 0,001$). На фоне терапии лерканидипином уменьшилась доля пациентов с приступами стенокардии, снизилась интенсивность боли по ВАШ. Прием исследуемого препарата хорошо переносился пациентами. Ни один пациент не выбыл из исследования из-за развития НЯ. В ходе исследования НЯ, связанные с приемом лерканидипина, отсутствовали. **Заключение:** лерканидипин (Занидип®-Рекордати) позволяет эффективно достигать и поддерживать целевые уровни САД, ДАД, уменьшать частоту и интенсивность приступов стенокардии, обеспечивает стабильное сохранение эффекта терапии у пациентов с АГ после перенесенного ОКС и реваскуляризации миокарда. Отсутствие НЯ, характерных для группы антагонистов кальция, делает лерканидипин альтернативой другим препаратам из этой группы.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, острый коронарный синдром, артериальное давление, лерканидипин, антагонист кальция, САВИ

Для цитирования: Кореннова О.Ю., Друк И.В., Юхина Ю.Е. и др. Эффективность и переносимость лерканидипина при лечении пациентов с артериальной гипертензией после острого коронарного синдрома и/или реваскуляризации миокарда. РМЖ. 2022;1(*)1–7.

Efficacy and tolerability of lercanidipine in the treatment of patients with arterial hypertension after acute coronary syndrome and/or myocardial revascularization

O.Yu. Korennova^{1,2}, I.V. Druk¹, Yu.E. Yukhina^{1,2}, M.V. Savchenko^{1,2}, E.P. Prikhod'ko^{1,2}, S.N. Starinskaya², P.Yu. Shkurko², E.N. Loginova¹, L.V. Shukil¹

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

²Clinical Cardiologic Dispensary, Omsk, Russian Federation

Aim: to assess the efficacy, safety and tolerability of lercanidipine in the treatment of patients with arterial hypertension (AH) after acute coronary syndrome (ACS) and/or myocardial revascularization.

Patients and Methods: the study enrolled 80 patients (mean age: 59.4 ± 9.6 years), 59 (73.7 %) of them were males. For patients included in the study, the treatment with amlodipine was replaced by lercanidipine (original lercanidipine Zandip® - Recordati, Recordati Ireland, Ltd.). Treatment switching occurred because of non-achievement of the target blood pressure or the onset of adverse events (AE). At the starting point and during the treatment, a lercanidipine dose was administered/ titrated by the attending physician in sole discretion. Before lercanidipine administration, one and

three months after its addition to the therapy, the results of BP self-control (BPSC), office BP measurement and daily BP monitoring (DBPM) were assessed. Also, the number of angina attacks per week, pain intensity of angina attacks by visual analogue scale (VAS) and the CAVI index were used in the assessment.

Results: the target BP was achieved in all patients at 3 months after the therapy initiation. In 56 (70 %) patients the target blood pressure was achieved with lercanidipine at a therapeutic dose of 10 mg, in 24 (30 %) — at a dose of 20 mg. After 3 months of lercanidipine treatment, the normalization of SBP variability was reported in 80 (100 %) and DBP in 78 (97.5 %) patients (versus the baseline values of SBP and DBP, $p \leq 0.001$). During lercanidipine treatment, the number of patients with angina attacks decreased and the pain intensity reduced according to VAS measurements. The studied drug was well tolerated by patients. No patients were withdrawn from the study because of an adverse event. During the study, no AEs related to lercanidipine intake were reported.

Conclusion: lercanidipine (Zanidip® - Recordati) is effective for achieving and maintaining target SBP and DBP levels, decreasing the rate and intensity of angina attacks and ensuring stable therapeutic effect in patients with arterial hypertension who survived ACS and myocardial revascularization. Since lercanidipine does not cause AEs that are common for the group of calcium antagonists, it can be considered as an alternative to other drugs from this group.

Keywords: arterial hypertension, acute coronary syndrome, blood pressure, lercanidipine, calcium antagonist, CAVI

For citation: Korenova O.Yu., Druk I.V., Yukhina Yu.E. et al. Efficacy and tolerability of lercanidipine in the treatment of patients with arterial hypertension after acute coronary syndrome and/or myocardial revascularization. RMJ. 2022;1(*)2–7.

Введение

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) среди взрослого населения составляет 30-45 % и увеличивается с возрастом, достигая 60 % и выше у лиц старше 60 лет [1]. К 2025 г. число пациентов с АГ увеличится на 15-20 % и достигнет почти 1,5 млрд [2].

Повышенный уровень артериального давления (АД) является основным фактором риска преждевременной смерти и причиной почти 10 млн смертей в мире [3, 4]. Уровень систолического артериального давления (САД) ≥ 140 мм рт. ст. ассоциируется с повышением риска смертности и инвалидности в 70% случаев, при этом наибольшее число смертей в течение года, связанных с уровнем САД, возникает вследствие ишемической болезни сердца (ИБС), ишемических и геморрагических инсультов [4].

Между уровнем АД и риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) существует прямая связь, которая прослеживается с относительно низких значений АД – 110-115 мм рт. ст. для САД и 70-75 мм рт. ст. для диастолического артериального давления (ДАД) [5]. Прямая связь между повышенным уровнем АД и риском сердечно-сосудистых событий (ССС) продемонстрирована для всех возрастных [6] и этнических групп [7]. У пациентов старше 50 лет САД является более сильным предиктором событий, чем ДАД [6]. Поэтому важен контроль, а у пациентов очень

высокого риска – достижение целевых уровней АД как одно из ключевых мероприятий вторичной профилактики ССС.

Основой антигипертензивной терапии для снижения АД и уменьшения числа ССС являются 5 классов антигипертензивных препаратов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), β -адреноблокаторы (ББ), блокаторы медленных кальциевых каналов – антагонисты кальция (АК) и диуретики.

Антагонисты кальция метаболически нейтральны и не оказывают отрицательного действия на углеводный, липидный и пуриновый обмен. Помимо антигипертензивного, они оказывают ангиопротективное действие и входят в рекомендации по лечению АГ в сочетании с симптомами стенокардии (с классом доказательности I A) [8]. Следует отметить, что гипотензивная эффективность АК не всегда обеспечивает приверженность больных терапии препаратами данной группы в связи с частым развитием нежелательных явлений (НЯ), основными из которых являются периферические отеки. По данным исследования VALUE, частота их развития у пациентов, принимающих амлодипин, достигает 32,9 %. По данным исследования ASCOT, у каждого четвертого больного АГ, принимавшего комбинированную терапию амлодипином и иАПФ, отмечались периферические отеки,

в частности отеки лодыжек и голеней [7].

Особенностью лерканидипина является почти полное отсутствие характерных для класса дигидропиридинов НЯ, таких как отеки нижних конечностей, а также покраснение лица, тахикардия. Лерканидипин характеризуется высокой аффинностью к кальциевым каналам L-типа, высокой липофильностью и способностью формировать длительно сохраняющееся депо. Медленное высвобождение лерканидипина из депо приводит за счет периферической вазодилатации к постепенному снижению АД, при этом не наблюдается повышения симпатической активности [9].

Концентрация лерканидипина именно в сосудистой стенке, а не в плазме крови обуславливает фармакологическую активность лерканидипина, в том числе длительность антигипертензивного действия в течение суток.

Лерканидипин – высокоселективный вазодилататор. Воздействуя на периферические сосуды, он вызывает снижение АД и постнагрузку на сердце. При этом лерканидипин не оказывает прямого и клинически значимого влияния на сократимость, автоматизм и проводимость миокарда и может применяться при нарушениях атрио-вентрикулярной проводимости и брадикардии [10, 11]. Лерканидипин, проявляя вазодилатирующее действие на уровне артериол, редко вызывает такой побочный эффект, как отеки в области лодыжек [12].

Антиангинальный эффект и ослабление реперфузионного повреждения миокарда под влиянием лерканидипина обусловлены увеличением доставки крови к миокарду вследствие дилатации коронарных артерий и уменьшения потребности миокарда в кровоснабжении за счет снижения АД и постнагрузки.

Антиангинальный эффект лерканидипина изучался у пациентов со стабильной стенокардией, в т.ч. вазоспастической, что вызывает интерес в оценке эффективности и переносимости у пациентов с АГ после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС) и/или реваскуляризации.

Одним из плеiotропных эффектов лерканидипина являются ангиопротективные свойства, которые заключаются в снижении центрального АД в аорте, что связано с изменением жесткости/эластичности сосудистой стенки и скорости пульсовой волны, что в свою очередь может оказывать влияние на возникновение ССС [13].

Эластичность сосудистой стенки может оцениваться путем измерения в динамике сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (Cardio-Ankle Vascular Index, CAVI) – индикатора эластичности артериального русла [14–19]. Методика расчета CAVI описана в ряде пособий, измерение проводится согласно уравнению Bramwell-Hill на основании параметра жесткости β [14, 15]. В работе [20] показана взаимосвязь между степенью тяжести поражения коронарных артерий и величиной CAVI у пациентов, подвергнутых коронароангиографии. Были сделаны выводы, что динамика этого индекса позволяет выявить изменения эластических свойств сосудов на фоне длительной терапии у больных обоих полов с хронической ИБС [21]. Кроме того, по данным недавних исследований, наличие атеросклероза в сочетании с повышенной жесткостью сосудистой стенки у больных стабильной стенокардией в молодом возрасте может рассматриваться в качестве

маркера синдрома раннего сосудистого старения и позволяет предположить дальнейшее более тяжелое течение ИБС и атеросклероза в данной группе пациентов [22]. Таким образом, динамика индекса CAVI может служить возможным критерием вазопротекторного эффекта терапии.

Цель исследования: изучить эффективность, безопасность и переносимость лерканидипина при лечении пациентов с АГ после ОКС и/или реваскуляризации миокарда.

Материал и методы

В период с 01.06.2021 по 01.12.2021 на базе БУЗОО «ККД» (Омск) было проведено открытое наблюдательное проспективное клиническое исследование, одобренное локальным этическим комитетом. В исследование включили пациентов, перенесших ОКС и/или стентирование инфаркт-зависимой коронарной артерии. Пациенты были взяты на диспансерное наблюдение (ДН) врачами-кардиологами в первые 3 дня после выписки из сосудистых отделений стационаров г. Омска.

Пациентам назначалась медикаментозная терапия, включающая двойную антиагрегантную терапию, высокодозовую терапию аторвастатином, β -адреноблокаторы, антагонисты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, АК (воспроизведенный препарат амлодипина), антикоагулянты с учетом показаний. В рамках диспансерного наблюдения через 1 мес. оценивались параметры эффективности лечения, при недостижении уровня АД 120–130/80 мм рт. ст., наличии ангинозных приступов определялось соответствие пациентов критериям включения в исследование. В соответствии с этим в исследование были включены 80 пациентов.

Критериями включения являлись: реваскуляризация по поводу ОКС, отсутствие достижения целевого уровня АД на фоне комбинированной лекарственной терапии, наличие типичных жалоб стенокардии II–III функционального класса (ФК), нежелательных яв-

ний (НЯ) на фоне терапии амлодипином, подписанное добровольное информированное согласие.

Критерии исключения: ХСН в стадии декомпенсации, обструкция выносящего тракта левого желудочка, тяжелая печеночная недостаточность, тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин), включая пациентов, проходящих диализ, прием ингибиторов СYP3A4, циклоспорина, синдром слабости синусового узла (без электрокардиостимулятора).

Изучаемые параметры: уровень САД и ДАД, частота приступов стенокардии, ФК стенокардии, нежелательные явления (отеки голеней и стоп, рефрактерная тахикардия, гиперемия лица), индекс CAVI.

В исследование включены 80 пациентов, средний возраст которых составил $59,4 \pm 9,6$ года, мужчин было 59 (73,7 %). ИМ перенесли 65 (81,3 %), нестабильную стенокардию – 15 (18,7 %). В анамнезе у 80 (100 %) пациентов отмечена АГ, у 16 (20 %) – хроническая сердечная недостаточность (ХСН), из них у 4 (25 %) – со сниженной фракцией выброса (ФВ), у 8 (50 %) – с промежуточной ФВ, у 4 (25 %) – с сохраненной ФВ, у 12 (15 %) – постинфарктная стенокардия, связанная с наличием гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий малого диаметра (менее 2 мм), а также с коронарным многососудистым стенозирующим атеросклерозом у пациентов, воздерживающихся от проведения аортокоронарного шунтирования, у 4 (5 %) – сахарный диабет 2 типа, у 5 % – фибрилляция предсердий. Пациентам, включенным в исследование, была проведена замена амлодипина на лерканидипин 10 или 20 мг (оригинальный лерканидипин Занидип®- Рекордати, Recordati Ireland, Ltd., Ирландия). Замена терапии пациентам осуществлялась по причине недостижения целевого уровня АД и развития НЯ, таких как отеки лодыжек у 56 (70 %) пациентов, покраснение лица и тахикардия у 20 (25 %) и 4 (5 %) пациентов соответственно. На старте и

в ходе терапии доза лерканидипина назначалась/титровалась врачом по собственному усмотрению.

При опросе пациентов выявлялись жалобы, отвечающие критериям стенокардии, согласно клиническим рекомендациям [23], проводился подсчет количества приступов стенокардии в течение последней перед визитом недели согласно дневникам пациентов. Кроме того, оценивалась интенсивность боли посредством визуальной-аналоговой шкалы (ВАШ).

В исследовании определены три визита:

- визит 1 (визит включения): определение соответствия пациента критериям включения в исследование; получение добровольного информированного согласия; оценка данных самоконтроля АД (СКАД), офисного АД, суточного мониторирования АД (СМАД), оценка количества приступов стенокардии, определение индекса САVI, оценка интенсивности приступов стенокардии по ВАШ, назначение лерканидипина;
- визит 2: через 1 мес. от начала лечения; проводилась оценка данных СКАД, офисного АД, СМАД, переносимости терапии, наличие приступов стенокардии, индекса САVI; оценка интенсивности приступов стенокардии по ВАШ; оценка НЯ;

- визит 3: через 3 мес. от начала лечения: оценка данных СКАД, офисного АД, СМАД, переносимости терапии, наличие приступов стенокардии, индекса САVI; оценка интенсивности приступов стенокардии по ВАШ; оценка НЯ.

Методика анализа СКАД и СМАД соответствовала критериям, подробно изложенным авторами в предыдущей работе [24].

В ходе исследования изучали также безопасность и переносимость лерканидипина, проводили регистрацию НЯ и оценку причинно-следственной связи с приемом исследуемого препарата.

Статистический анализ осуществлялся с использованием пакетов Excel, Statistica 10. Проверка нормальности распределения проводилась с использованием метода Шапиро-Уилка. Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде медианы, 25-го перцентиля и 75-го перцентиля. Для проверки статистических гипотез применяли непараметрические методы: Т-критерий ранговых знаков Вилкоксона, критерий χ^2 Пирсона. В исследовании применялись методы однофакторного дисперсионного анализа, анализа таблиц сопряженности. При анализе таблиц сопряженности использовали χ^2 Пирсона. Во всех процедурах

статистического анализа критический уровень р-значения принимался $<0,05$.

Результаты исследования

Динамика уровней САД, ДАД и ЧСС представлена в таблице 1.

На визите 1 лерканидипин (Занидип®- Рекордати) в дозе 10 мг был назначен 60 (75 %) пациентам, в дозе 20 мг – 20 (25 %) пациентам. На визите 2 коррекция дозы потребовалась 4 (5 %) пациентам, таким образом, к визиту 3 препарат в дозе 10 мг получали 56 (70 %) пациентов, в дозе 20 мг – 24 (30 %).

Через 1 мес. терапии лерканидипином отмечена значимая динамика снижения уровня АД по отношению к исходным значениям: целевых уровней АД достигли 74 (92,4 %) пациента, через 3 мес. на фоне коррекции дозировок достижение целевых показателей АД отмечено у всех пациентов.

На визите 2 нормализация вариабельности САД зарегистрирована у 42 (52,5 %), ДАД – у 58 (72,5 %) пациентов. Через 3 мес. терапии нормализация вариабельности САД отмечена у 80 (100 %) и ДАД у 78 (97,5 %) пациентов (по отношению к исходным значениям для САД и ДАД $p < 0,001$).

В визит 1 симптомы стенокардии наблюдались у 12 (15 %) пациентов с частотой $3,8 \pm 2,2$ в неделю, к визитам 2 и 3 доли пациентов с

Таблица 1. Динамика уровней АД у пациентов на фоне добавления лерканидипина к текущей терапии

Параметр	Временная точка			Значение р	
	визит 1	визит 2	визит 3	р1-2	р2-3
САД (СКАД), мм рт. ст.	152,0 (128; 168)	130,6 (116; 136)	122,0 (112; 126)	0,001	<0,001
ДАД (СКАД), мм рт. ст.	96,6 (90; 110)	80,2 (72; 86)	80,0 (66; 84)	<0,001	0,03
САД (офисное), мм рт. ст.	144,2 (136; 178)	136,0 (121; 144)	121 (120; 130)	0,01	<0,001
ДАД (офисное), мм рт. ст.	94,0 (90; 100)	82 (78; 90)	82 (70; 86)	0,025	0,05
САД день (СМАД), мм рт. ст.	150,0 (146; 168)	130,0 (116; 136)	126,0 (112; 130)	0,001	0,05
ДАД день (СМАД), мм рт. ст.	94,1 (82; 98)	78,2 (69; 83)	76 (68; 80)	<0,001	<0,048
САД ночь (СМАД), мм рт. ст.	130,8 (124; 142,5)	116,0 (109; 128)	114,0 (105; 119)	0,005	<0,045
ДАД ночь (СМАД), мм рт. ст.	75,2 (68; 85)	66 (62; 73)	64 (60; 68)	0,1	0,045
Пульсовое АД, мм рт. ст.	66,0 (58; 68)	60,0 (43; 64)	44 (40; 50)	<0,001	<0,001
чСС, уд/мин	72 (64; 78)	70 (64; 76)	70 (62; 74)	<0,045	0,35

симптомами стенокардии снизились (табл. 2). На визите 2 частота приступов стенокардии составила $3,1 \pm 2,1$ в неделю, на визите 3 отмечено значимое уменьшение числа приступов стенокардии до $0,5 \pm 0,3$ в неделю ($p < 0,001$). Согласно ВАШ отмечалось уменьшение выраженности приступов, снижение баллов с 7 до 4 баллов, с 4 до 2 баллов через 1 и 3 мес. приема лерканидипина соответственно.

В течение 10–14 дней после начала применения лерканидипина у всех пациентов произошло разрешение НЯ, регрессировали отеки, тахикардия, не наблюдалось случаев гиперемии лица и в дальнейшем ни у одного пациента данные симптомы не отмечались.

В отношении индекса САVI через 1 и 3 мес. наблюдения значимой динамики показателя не выявили (табл. 3).

Прием исследуемого препарата хорошо переносился пациентами. Ни один пациент не выбыл из исследования из-за развития НЯ. В ходе исследования НЯ, связанные с приемом лерканидипина, отсутствовали.

Обсуждение

Достижение целевого уровня АД является одним из ключевых мероприятий вторичной профилактики ССЗ у пациентов после ОКС и/или реваскуляризации. Антигипертензивная эффективность лерканидипина была установлена во многих клинических исследованиях, одно из которых показало достижение целевого уровня АД лерканидипином в дозе 10–20 мг/сут около 68% [25]. В другом исследовании на фоне терапии лерканидипином ДАД снизилось с 96 ± 4 до 83 ± 6 мм рт. ст. ($p < 0,0001$), снижение САД составило 18 мм рт. ст. [26]. Кроме того, назначение лерканидипина как в монотерапии, так и в комбинированной терапии с иАПФ достоверно снижало центральное САД и ДАД и способствовало улучшению структуры сосудистой стенки [27]. В настоящем исследовании на фоне лечения пациентов комбинированной гипотензивной терапией, включающей

Таблица 2. Динамика количества пациентов с симптомами стенокардии, n (%)

Параметр	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Симптомы стенокардии, всего	12 (15)	10 (12,5)	5 (6,25)
ФК 1	2 (2,5)	1 (1,25)	1 (1,25)
ФК 2	6 (7,5)	7 (8,75)	4 (5)
ФК 3	4 (5)	2 (2,5)	0

Таблица 3. Динамика индекса САVI

Параметр	Визит 1	Визит 2	Визит 3
R- САVI			
≤8	37 (46,25)	37 (46,25)	38 (47,5)
8–9	20 (25)	21 (26,25)	21 (26,25)
≥9	23 (28,75)	22 (27,5)	21 (26,25)
≤8	31 (38,8)	33 (41,25)	33 (41,25)
8–9	27 (33,75)	27 (33,75)	28 (35)
≥9	22 (27,5)	20 (25)	19 (23,75)

лерканидипин (Занидип®- Рекордати), у 100 % пациентов произошло достижение целевого уровня САД и 97,5 % ДАД, уменьшилась частота и выраженность ангинозных приступов у пациентов с постинфарктной стенокардией, связанной с наличием гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий малого диаметра (менее 2 мм), а также у пациентов, с коронарным многососудистым стенозирующим атеросклерозом, воздерживающихся от проведения аортокоронарного шунтирования.

Стоит отметить, что у 56 (70 %) пациентов достижение целевого уровня АД произошло на терапевтической дозе препарата Занидип®-Рекордати 10 мг, у 24 (30 %) пациентов применялась доза 20 мг, что говорит об эффективности терапии лерканидипином.

Отсутствие в ходе исследования НЯ, связанных с приемом лерканидипина, обусловлено механизмом действия данного препарата и определяют высокую приверженность лечению. По данным литературы, у пациентов с кардиоваскулярной коморбидностью НЯ в течение 6-недельной терапии лерканидипином в дозе 10 мг/сут встречались редко: покраснение лица у 0,3 % пациентов, периферические отеки – у 0,14 %,

сердцебиение – у 0,06 % [28]. В ходе настоящего исследования НЯ, связанные с приемом лерканидипина, не зарегистрированы.

В отношении индекса САVI не отмечено значимой динамики в изменении показателя у пациентов, что обусловлено краткосрочностью наблюдения и требует дальнейшего изучения.

Заключение

Достижение целевого уровня АД исключительно важно в профилактике ССЗ у пациентов, перенесших ОКС и/или реваскуляризации. Оригинальный лерканидипин (Занидип®- Рекордати, Recordati Ireland, Ltd., Ирландия) в дозе 10 и 20 мг/сут позволяет эффективно достигать и поддерживать целевые уровни САД, ДАД, уменьшать частоту и интенсивность приступов стенокардии, обеспечивает стабильное сохранение эффекта терапии у пациентов с АГ после перенесенного ОКС и реваскуляризации миокарда. Отсутствии НЯ, характерных для всей группы АК в целом и амлодипина в частности, делает лерканидипин препаратом выбора в группе АК. Для выявления значимой динамики индекса САVI необходимо дальнейшее длительное наблюдение пациентов.

Занидип-рекордати

лерканидипин

Вазоселективный антагонист кальция



- ♥ Оказывает длительное антигипертензивное действие
- ♥ Контроль артериального давления 24 часа
- ♥ Не обладает отрицательным инотропным эффектом за счет высокой сосудистой селективности
- ♥ Прием 1 раз в день



Показания к применению:

Эссенциальная гипертензия легкой и умеренной степени тяжести

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Занидип-рекордати

лерканидипин

Занидип®-рекордати

Торговое название - Занидип-рекордати

Международное непатентованное название препарата

Лерканидипин

Состав

Одна таблетка содержит: **активное вещество** - лерканидипина гидрохлорид 10,0 мг или 20,0 мг (эквивалентно лерканидипину 9,4 мг или 18,8 мг).

Способ применения и дозы

По 10 мг 1 раз в день не менее чем за 15 минут до еды, предпочтительно утром, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. В зависимости от индивидуального эффекта доза препарата может быть увеличена до 20 мг. Терапевтическая доза подбирается постепенно, при необходимости увеличение дозы осуществляется через 2 недели после начала приема препарата.

Применение у пожилых пациентов - Корректировки дозы не требуется.

Применение у пациентов с нарушениями функции почек или печени

При наличии почечной или печеночной недостаточности легкой или средней тяжести, как правило, коррекции дозы не требуется, начальная доза – 10 мг, затем следует с осторожностью увеличивать дозу до 20 мг в сутки.

Побочные действия

Нечасто: головная боль, головокружение, тахикардия, сердцебиение, приливы, обмороки, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, сыпь, гиперемия кожи, нарушения костно-мышечной системы и со стороны соединительной ткани, периферические отеки

Редко: сонливость, расстройство нервной системы, стенокардия, боль в груди, тошнота, рвота, абдоминальные боли, диспепсия, диарея, нарушения со стороны печени, миалгии, изменения со стороны почек и других отделов мочевыделительной системы, полиурия, астения, повышенная утомляемость

Очень редко: гиперчувствительность, психические расстройства, нестабильная прогрессирующая стенокардия, в отдельных случаях - вплоть до развития инфаркта миокарда, нарушение сознания, артериальная гипотензия, обратимое повышение активности печеночных трансаминаз в сыворотке крови, нарушения кожи и подкожных тканей, учащенное мочеиспускание, изменения общего состояния, гиперплазия десен

Противопоказания

повышенная чувствительность к компонентам препарата, повышенная чувствительность к ингибиторам АПФ и дигидропиридиновым блокаторам кальциевых каналов, нарушение оттока из левого желудочка, включая стеноз устья аорты, некорректируемая сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, первый месяц после перенесенного инфаркта миокарда, тяжелая форма почечной недостаточности, тяжелая форма печеночной недостаточности, одновременный прием с циклоспорином, ингибиторами СYP3A4 и грейпфрутовым соком, наследственный синдром непереносимости галактозы, синдром мальабсорбции, детский и подростковый возраст до 18 лет, беременность и период лактации, женщины детородного возраста, не пользующиеся надежной контрацепцией

Лекарственные взаимодействия

Следует избегать одновременного применения препарата Занидип-рекордати с ингибиторами СYP 3A4 (например, с кетоконазолом, итраконазолом, ритонавиром, эритромицином или тролеандомицином). Одновременное применение кетоконазола и Занидип-рекордати приводит к значительному повышению концентрации последнего в плазме крови.

Лерканидипин и циклоспорин не следует применять одновременно. Не следует запивать Занидип-рекордати грейпфрутовым соком. Необходима осторожность при сочетании Занидип-рекордати с другими субстратами СYP 3A4, такими как терфенадин, астемизол, амиодарон, квинидин.

Одновременное применение мидазолама и Занидип-рекордати в дозе 20 мг приводило к повышению абсорбции лерканидипина на 40% и снижению скорости его всасывания (3 ч вместо 1,75 ч).

Циметидин в суточной дозе до 800 мг не вызывает значительных изменений Занидип-рекордати в плазме крови, но при повышении дозы необходима осторожность, поскольку может повыситься биодоступность и антигипертензивное действие Занидип-рекордати.

Одновременное применение Занидип-рекордати с индукторами СYP 3A4, такими как противосудорожные препараты (например, фенитоин, карбамазепин) и рифампицин может приводить к уменьшению выраженности его антигипертензивного действия. Следует учитывать, что сочетанное применение Занидип-рекордати с метопрололом (или другими блокаторами β-адренорецепторов) приводит к снижению его биодоступности на 50% ввиду снижения печеночного кровотока, поэтому может потребоваться коррекция дозы препарата. При одновременном применении Занидип-рекордати с блокаторами β-адренорецепторов возможно потенцирование отрицательного инотропного эффекта. Сочетанное назначение Занидип-рекордати в дозе 20 мг и β-метилдигоксина не приводит к их фармакокинетическому взаимодействию. Одновременное применение дигоксина и Занидип-рекордати в дозе 20 мг приводит к повышению концентрации дигоксина в плазме крови на 33%, поэтому необходим контроль в отношении возможного проявления интоксикации дигоксином.

Особые указания

У пациентов с синдромом слабости синусового узла Занидип-рекордати следует применять с особой осторожностью (если не имплантирован кардиостимулятор).

Левожелудочковая недостаточность и ишемическая болезнь сердца

- Лечение блокаторами кальциевых каналов пациентов с признаками левожелудочковой недостаточности должно осуществляться с особой осторожностью. В редких случаях некоторые дигидропиридины могут вызывать боль за грудиной и стенокардию. В очень редких случаях пациенты, страдающие стенокардией, отмечают учащение, увеличение продолжительности и усиление болей. Отмечены отдельные случаи возникновения инфаркта миокарда.

Применение при почечной и печеночной недостаточности - Особой осторожности требуют пациенты с легкой или средней степенью почечной или печеночной недостаточности. Коррекция дозы обычно не требуется, но следует с осторожностью увеличивать дозу до 20 мг в сутки. Антигипертензивный эффект препарата может потенцироваться у пациентов с печеночной недостаточностью.

Индукторы СYP3A4, такие как противосудорожные препараты (например, фенитоин, карбамазепин) и рифампицин могут уменьшать уровень лерканидипина в плазме крови, что может привести к снижению эффективности препарата.

Алкоголь

Следует избегать употребление алкоголя во время лечения препаратом, так как он вызывает потенцирование эффекта вазодилататоров.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Учитывая побочные действия, Занидип-рекордати следует соблюдать осторожность, так как у некоторых пациентов могут возникать головокружение, слабость, усталость и очень редко сонливость.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

РК-ЛС-5-№ 017727 от 13.04.2011 г.

Разрешение № 381 от 18.08.2014 г.

 RECORDATI

FIC MEDICAL S.A.R.L

Представительство по странам Центральной Азии
ул. Толе би 69, офис 33, 050000, Алматы, Казахстан
тел.: +7 (727) 272 93 08, факс: +7 (727) 272 90 25
e-mail: fic_kz@ficmedical.kz

Список литературы:

1. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4 [Muromtseva G.A., Kontseva A.V., Konstantinov V.V. et al. Prevalence of risk factors for non-communicable diseases in the Russian population in 2012–2013. The results of the ESSAY-RF study. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4–11 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
2. Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. Lancet. 2005;365:217–223. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17741-1.
3. Franklin S.S., Lopez V.A., Wong N.D. et al. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. Circulation. 2009;119:243–250. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.797936.
4. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. J Hypertens. 2018;36(10):1953–2041. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001940.
5. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6–31. [Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019;16(1):6–31 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
6. Vishram J.K., Borglykke A., Andreassen A.H. et al. MORGAM Project. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MOnica, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) project. Hypertension. 2012;60:1117–1123. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201400.
7. Brown D.W., Giles W.H., Greenlund K.J. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study. Am J Hypertens. 2007;20:338–341. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2006.08.004.
8. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации, 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. [Kobalava J.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical recommendations, 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
9. Beckey C., Lundy A., Lutfi N. Lercanidipine in the treatment of hypertension. Annals of Pharmacotherapy. 2007;41(3):465–473. DOI: 10.1345/aph.1H299.
10. Burnier M., Pruijm M., Wuerzner G. Treatment of essential hypertension with calcium channel blockers: what is the place of lercanidipine? Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2009;5(8):981–987. DOI: 10.1517/17425250903085135.
11. Leonetti G., Magnani B., Pessina A.C. et al. Tolerability of long-term treatment with lercanidipine versus amlodipine and lacidipine in elderly hypertensives. Am J Hypertens. 2002;15(11):932–940. DOI: 10.1016/s0895-7061(02)03000-5.
12. Eisenberg M.J., Brox A., Bestawros A.N. Calcium channel blockers: an update. Am J Med. 2004;116(1):35–43. DOI: 10.1016/j.amjmed.2003.08.027.
13. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L. et al. Calcium antagonist treatment by lercanidipine prevents hyperpolarization in essential hypertension. Hypertension. 2003;41(4):950–955. DOI: 10.1161/01.HYP.0000063361.70525.3C.
14. Shirai K., Utino J., Saiki A. et al. Evaluation of blood pressure control using a new arterial stiffness parameter, cardio-ankle vascular index (CAVI). Curr Hypertens Rev. 2013;9(1):66–75. DOI: 10.2174/1573402111309010010.
15. Takaki A., Ogawa H., Wakeyama T. et al. Cardio-ankle vascular index is a new noninvasive parameter of arterial stiffness. Circ J. 2007;71:1710–1714. DOI: 10.1253/circj.71.1710.
16. Milyagin V.A., Milyagina I.A., Purygina M.A. et al. The method of volumetric sphygmography on the device Vasera VS-1500N. Guidelines. Smolensk: SSMA, 2014. p.
17. Yamamoto N., Yamanaka G., Ishikawa M. et al. Cardioankle vascular index as a predictor of cognitive impairment in community-dwelling elderly people: four-year follow-up. Dement Geriatr Cogn Disord. 2009;28: 153–158. DOI: 10.1159/000235642.
18. Kadota K., Takamura N., Aoyagi K. et al. Availability of cardio-ankle vascular index (CAVI) as a screening tool for atherosclerosis. Circ J. 2008;72(2):304–308. DOI: 10.1253/circj.72.304.
19. Okura T., Watanabe S., Kurata M. et al. Relationship between cardio-ankle vascular index (CAVI) and carotid atherosclerosis in patients with essential hypertension. Hypertens Res. 2007;30(4):335–340. DOI: 10.1291/hypres.30.335.
20. Izuhara M., Shioji K., Kadota S. et al. Relationship of cardio-ankle vascular index (CAVI) to carotid and coronary arteriosclerosis. Circ J. 2008;72(11):1762–1767. DOI: 10.1253/circj.cj-08-0152.
21. Орлова Я.А., Кузьмина А.Е., Масенко В.П. и др. Влияние жесткости артерий на развитие сердечно-сосудистых осложнений при ишемической болезни сердца. Кардиология. 2009;49(12):11–17 [Orlova Ya.A., Kuzmina A.E., Masenko V.P. et al. The effect of arterial stiffness on the development of cardiovascular complications in coronary heart disease. Cardiology. 2009;49(12):11–17 (in Russ.)].
22. Яхонтов Д.А., Останина О.Ю., Пахарукова М.Ю. и др. Клиническая характеристика и проявления мультифокального атеросклероза у больных ИБС различных возрастных групп. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;6(4):36–43 [Yakhontov D.A., Ostanina O.Yu., Pakharukova M.Yu. et al. Clinical characteristics and manifestations of multifocal atherosclerosis in patients with coronary heart disease of various age groups. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2017;6(4):36–43 (in Russ.)].
23. Task Force Members, Montalescot G., Sechtem U. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2013;34(38):2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/eh296.

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

Впервые опубликовано в журнале «РМЖ», 2022 № 7

DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-70-75

Социальные и метаболические факторы риска артериальной гипертензии у подростков

Ю.Р. Костюченко¹, Т.В. Потупчик², Л.С. Эверт^{1,3}, Е.С. Паничева², Ю.А. Дубровский³, Е.И. Усольцева³, Н.И. Лосева³

¹Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера – обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»; Россия, г. Красноярск

²ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Красноярск

³ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова»; Россия, г. Абакан

Цель исследования: изучить особенности социальных и метаболических показателей у подростков с артериальной гипертензией (АГ), оценить их информативную значимость и величину вклада в риск развития данной патологии.

Дизайн: сравнительное клиническое исследование.

Материалы и методы. Проведено обследование 504 подростков 12–17 лет (мальчиков и девочек) – пациентов детского отделения с АГ и без АГ. Первый этап включал анализ медико-биологических, социальных и метаболических показателей (анкетирование, лабораторные, клиничко-функциональные исследования), 2-й этап – оценку информативной значимости и степени участия показателей в качестве факторов риска АГ.

Результаты. Из 504 обследованных АГ диагностирована у 86 (17,06 %) подростков, из них – у 41 (47,7 %) АГ 1 степени, у 45 (52,3 %) – АГ 2 степени. Социальные факторы риска АГ, ассоциированные с характеристиками семьи: степень брачности родителей – временное сожительство (ОШ = 3,36), профессия отца – рабочий (ОШ = 3,14), образование отца – среднее специальное (ОШ = 2,25), девиантная семья (ОШ = 2,78), семья медико-социального риска (ОШ = 1,87). Метаболические предикторы риска АГ: наличие дислипидемии (ОШ = 1,95), гиперхолестеринемии (ОШ = 2,62), гипертриглицеридемии (ОШ = 2,21), повышенное содержание липопротеидов очень низкой плотности (ОШ = 1,87) и липопротеидов низкой плотности (ОШ = 2,14).

Заключение. Наряду с традиционными, необходимо выявление и коррекция социально обусловленных и метаболических факторов риска АГ для оптимизации диагностики и профилактики данной патологии у подростков.

Ключевые слова: подростки, артериальная гипертензия, факторы риска, социальные факторы, липидный спектр

Для цитирования: Костюченко Ю.Р., Потупчик Т.В., Эверт Л.С., Паничева Е.С., Дубровский Ю.А., Усольцева Е.И., Лосева Н.И. Социальные и метаболические факторы риска артериальной гипертензии у подростков. Доктор.Ру. 2023;22(3):70–75. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-70-75

Social and Metabolic Risk Factors for Arterial Hypertension in Adolescents

Yu.R. Kostyuchenko¹, T.V. Potupchik², L.S. Evert^{1,3}, E.S. Panicheva², Yu.A. Dubrovsky³, E.I. Usoltseva³, N.I. Loseva³

¹Scientific and Research Institute of Medical Problems of the North, Federal Research Centre “Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science”; 3g Partisan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk

²Prof. V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; 1 Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk

³Khakass State University named after N.F. Katanov; 92 Lenina Str., build. 1, Abakan, Russian Federation

Aim: to study the features of social and metabolic indicators in adolescents with arterial hypertension (AH), to assess their informative significance and the magnitude of their contribution to the risk of developing this pathology.

Design: a comparative clinical study of patients.

Materials and Methods: The object of the study was adolescents aged 12–17 years (boys and girls) with and without AH. The 1st stage included the analysis of biomedical, social and metabolic indicators, the 2nd stage included an assessment of the informative significance and degree of participation of indicators as risk factors for AH. **Methods:** questioning, laboratory, clinical and functional, statistical. **Examination program:** verification of AH and its severity; association of AH with functional somatic disorders; features of biomedical, social and metabolic indicators; assessment of the significance and contribution of indicators as risk factors for AH.

Results. Of the 504 examined, AH was diagnosed in 86 (17.06 %) adolescents, of which 47.7 % (41 people) had grade 1 AH and 52.3 % (45 people) had grade 2 AH. Social risk factors for hypertension associated with family characteristics: the degree of marriage of parents – temporary cohabitation (OR = 3.36), father’s profession – worker (OR = 3.14), father’s education – secondary special (OR = 2.25), deviant family (OR = 2.78), family at medical and social risk (OR = 1.87). Metabolic predictors of the risk of AH: the presence of DLP (OR = 1.95), HChS (OR = 2.62), HTG (OR = 2.21), Hyper-β-ChS (OR = 1.87) and Hyper-pre-β-ChS (OR = 2.14).

Conclusion. Along with traditional ones, it is necessary to identify and correct socially determined and metabolic risk factors for AH in order to optimize the diagnosis and prevention of this pathology in adolescents.

Keywords: adolescents, arterial hypertension, risk factors, social factors, lipid spectrum

For citation: Kostyuchenko Yu.R., Potupchik T.V., Evert L.S., Panicheva E.S., Dubrovsky Yu.A., Usoltseva E.I., Loseva N.I. Social and metabolic risk factors for arterial hypertension in adolescents. Doctor.Ru. 2023;22(3):70–75. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-3-70-75

Введение

Проблема артериальной гипертензии (АГ) в России приобрела особую остроту вследствие чрезвычайно широкой распространённости заболевания и неуклонного роста сердечно-сосудистых осложнений, стойко лидирующих в структуре смертности взрослого населения страны. АГ встречается у трети взрослого населения и является одним из важнейших факторов риска ишемической болезни сердца и мозгового инсульта [1–3]. В педиатрии эта проблема остается одной из приоритетных, что связано с распространенностью АГ в детско-подростковой популяции и высокой вероятностью ее трансформации в ишемическую и гипертоническую болезни взрослых [4–7].

По данным последних эпидемиологических исследований отмечается значительный рост как высокого нормального артериального давления (АД), так и АГ среди детей и подростков. В наибольшей степени это относится к подросткам, при этом АГ выявляется у 4–22 % обследованных в зависимости от их возраста и избранных критериев [4, 8, 9]. Резкий рост распространенности АГ в мире обусловлен увеличением числа детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением. Установлено, что индекс массы тела является наиболее важным фактором, определяющим значение уровня АД у детей и подростков [8, 10–13]. Кроме того, значимыми факторами риска формирования эссенциальной АГ у детей считают наследственную предрасположенность, избыток соли в рационе ребенка, низкую двигательную активность и др. [8, 14–19].

Формирование АГ у детей и подростков детерминируется различными по значимости факторами (медико-биологическими, этническими, экологическими, социально-гигиеническими), высокой концентрацией «традиционных» факторов риска. Вместе с тем следует отметить

малочисленность и разрозненность данных, касающихся изучения социально-психологических и метаболических факторов риска развития АГ у детей и подростков. Количественная оценка степени участия традиционных и психосоциальных факторов риска в развитии АГ в детском возрасте до сих пор проводилась в единичных исследованиях и разработана крайне недостаточно [20].

Актуальным является изучение распространенности и поиск основных факторов риска развития АГ, раннее выявление больных детей и подростков, определение клинических особенностей течения болезни у детей для создания системы многофакторной, индивидуально-ориентированной профилактики данной патологии.

Цель исследования – изучение особенностей социальных и метаболических показателей у подростков с АГ, оценка их информативной значимости и величины вклада в риск развития данной патологии.

Материалы и методы

В соответствии с дизайном запланированного нами сравнительного клинического исследования объектом исследования были 504 подростка 12–17 лет (мальчики и девочки) – пациенты дневного стационара педиатрического отделения клиники НИИ МПС. Основную группу составили подростки с АГ, группу сравнения – подростки без АГ. На 1-м этапе в группах сравнения проведен анализ медико-биологических, социальных и метаболических показателей, на 2-м этапе оценены информативная значимость и степень участия изученных показателей в качестве факторов риска АГ. Программа обследования включала изучение у подростков с наличием и отсутствием АГ частоты встречаемости, структуры и особенностей клинических проявлений различных видов функциональных соматических расстройств: синдро-

ма вегетативной дисфункции, рецидивирующих головных болей, рецидивирующих болей в животе, болей в спине (дорсалгий), астенического синдрома, синкопальных состояний, панических расстройств; изучение медико-биологических (возраст, пол, наследственность) и социальных (медико-демографический и социально-экономический статус семьи) факторов; исследование показателей липидного спектра сыворотки крови; анализ и количественную оценку степени влияния изученных показателей и их информативную значимость в качестве факторов риска развития АГ.

В работе использована классификация АГ у детей, разработанная экспертами Всероссийского научного общества кардиологов и Ассоциации детских кардиологов России [21]. Оценка уровня АД осуществлялась по таблицам процентильного распределения АД с учетом возраста, пола и роста. В качестве нормальных рассматривали значения систолического и диастолического АД ниже 90 %, высокими считали значения от 95 % и выше, уровень систолического и диастолического АД в пределах 90–94 % расценивался как «высокое нормальное АД». По результатам углубленного обследования дети были разделены на основную группу с АГ (с выделением двух подгрупп – АГ 1 степени и АГ 2 степени) и группу сравнения с нормальным АД. Критериями включения детей в группу с АГ было наличие у детей систолического и/или диастолического АД ≥ 95 %.

Сбор информации о наличии у подростков функциональных соматических расстройств осуществляли методом анкетирования. Анкетный опрос проводили после получения письменного информированного согласия на участие в обследовании родителей детей младше 15 лет или самих пациентов в возрасте старше 15 лет. Для выявления и верифика-

ции клинических вариантов функциональных соматических расстройств (психосоматических синдромов) использовали скрининговую анкету и критерии, разработанные С.Ю. Терещенко (2013) [22]. Оценивали наличие у детей синдрома вегетативной дисфункции, рецидивирующих головных болей, рецидивирующих болей в животе, болей в различных отделах позвоночника (шейном, грудном, поясничном) – дорсалгий, астенического синдрома и панических расстройств.

Для верификации вида цефалгии использовали диагностический алгоритм, разработанный на основе международной классификации головной боли (2018) [23]. Частоту головной боли оценивали по следующим критериям: за последние 3 месяца голова болела не чаще 1 раза в месяц или не болела вообще – нет рецидивирующих головных болей, голова болела от 1 до 15 раз в месяц – эпизодическая головная боль напряжения (ГБН), голова болела чаще 15 раз в месяц – хроническая ГБН. Частоту болей в животе и спине (шейном, грудном и поясничном отделе позвоночника) оценивали по следующим критериям: в течение последних 3 месяцев боли не беспокоили – нет рецидивирующих болей в животе и/или болей в спине, боли беспокоили 1–2 раза в месяц – редкие боли, чаще 2 раз в месяц – частые боли в животе и/или спине.

Наличие астенического синдрома и панических расстройств верифицировали после предварительной оценки (в баллах) диагностически значимых для них признаков. Для астенического синдрома максимальное количество баллов составляло 21, при сумме баллов <10 диагноз астенического синдрома исключался, при сумме баллов ≥ 10 – выставлялся. При оценке наличия или отсутствия панических расстройств максимальная сумма баллов составляла 13, при ее величине <4 – этот диагноз исключался, при величине суммы баллов ≥ 4 делали заключение о наличии у обследуемого панических расстройств.

Показатели липидного спектра сыворотки крови определяли с использованием автоанализатора

«АА-2» («Technikon») по стандартным методикам, рекомендованным лабораторией стандартизации биохимических исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины».

Риск развития АГ у детей оценивали согласно рекомендациям О.Ю. Ребровой (2002) по показателям отношения шансов (ОШ) – ОШ события (развития АГ) в группе с факторами риска к шансам этого же события в другой группе (без факторов риска), для определения величины ОШ использовали формулу: $OШ = (A/B)/(C/D)$ [24]. Кроме того, рассчитывали значения доверительных интервалов (ДИ) для ОШ. Статистическую значимость различий между двумя группами оценивали по величине минимальных и максимальных значений ДИ для ОШ.

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБНУ ФИЦ КНЦ СО РАН (протокол № 3 от 10.02.2022).

Статистическая обработка проведена на персональном компьютере с применением пакета программ «Statistica 12.0 for Windows». Результаты представлены в виде процентной доли. Для сравнения частот бинарного признака в двух несвязанных группах использовали критерий χ^2 Пирсона, а для малых выборок – двусторонний точный критерий Фишера. Значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Из 504 обследованных подростков АГ диагностирована у 86 (17,06 %) человек, из них – у 41 (47,7 %) – АГ 1 степени и у 45 (52,3 %) – АГ 2 степени. Среди обследованных с АГ было больше мальчиков, АГ чаще регистрировалась в возрасте 15 и 17 лет. При оценке уровня физического развития установлено, что подростки с высоким физическим развитием чаще встречались в группе с АГ. Подростки с АГ отличались более частой встречаемостью дисгармоничного развития за счет избытка массы тела. Подростки с АГ чаще имели низкую или удовлетворительную школьную успеваемость. У них реже имели место проявления недифференциро-

ванной дисплазии соединительной ткани и синкопальные состояния в анамнезе. Подростки с АГ чаще имели указания на перинатальное поражение ЦНС в анамнезе, сочетанную цереброспинальную натальную травму и синдром внутричерепной гипертензии.

Известно, что пограничные психические расстройства могут возникать на любой стадии формирования АГ. На начальных этапах встречаются преимущественно неврозоподобные (чаще в молодом возрасте) и психопатоподобные состояния. В клинической картине при этом отмечаются раздражительность, повышенная утомляемость, неустойчивое, временами тревожное настроение. Больные жалуются на частые головные боли, головокружение, тяжесть в голове, боли в области сердца, эпизоды учащенного сердцебиения, снижение памяти, физической и умственной работоспособности, нарушение сна (сон поверхностный, с пробуждениями) [25, 26].

В структуре головной боли у обследованных нами подростков с АГ преобладала вторичная (на фоне высокого АД) ГБН и частая эпизодическая ГБН без повышенной чувствительности перикраниальных мышц. Сочетание мигрени с другими видами головной боли и частая эпизодическая ГБН с повышенной чувствительностью перикраниальных мышц также чаще регистрировались у подростков с АГ.

Подростки с АГ чаще имели родственников (родителей, бабушек, дедушек), страдающих АГ и ишемической болезнью сердца. Значительно выше была у подростков с АГ и концентрация основных (традиционных) факторов риска: высокого индекса массы тела, низкой двигательной активности, курения и гиперурикемии.

К наиболее важным патогенным социокультурным влияниям относятся низкий социально-экономический статус, безработица, статус иммигранта и беженца, дискриминация по расовым, этническим, гендерным (половым) и культурным признакам, непредсказуемые социальные перемены [27, 28]. По типу семьи (отдель-

ная или в составе семейной группы) группы обследованных подростков с наличием и отсутствием АГ различий практически не имели. Несколько чаще в группе с АГ встречались неполные или смешанные семьи. Вдовствующие, в составе неполных отдельных семей и семьи с неродным родителем и сводными детьми чаще были в группе обследованных с АГ. Семьи детей с АГ чаще были среднететными (2 ребенка), в их составе чаще были хронические и часто болеющие члены семьи в сравнении с семьями подростков без АГ. В группе с АГ был несколько выше уровень повторных браков среди родителей, чаще регистрировался факт временного сожительства.

По уровню материальной обеспеченности в группе с АГ была несколько больше численность семей, имеющих средний и выше среднего уровень достатка. Матери подростков с АГ чаще имели среднее и неполное среднее образование, а отцы – среднее специальное образование. В подавляющем большинстве семей работали оба (2/3) или один (1/3) из родителей, статистически значимых различий по показателю трудовой занятости в сравниваемых группах не выявлено. По социальному статусу семьи подростков как с АГ, так и без АГ были преимущественно семьями служащих (56,9 и 52,8 %) или рабочих (33,3 и 22,4 % соответственно), значительных различий по анализируемому показателю не отмечено.

Наиболее частым видом трудовой деятельности матери была служба в государственном учреждении или частное предпринимательство, реже – учреждения образования, здравоохранения и предприятия торговли. Самым частым местом работы отца были государственное учреждение и частное предпринимательство. Анализ условий труда матери и отца показал, что наиболее частыми неблагоприятными факторами были сменный характер труда и охлаждение, реже регистрировались другие профессиональные вредности. Значимых различий в группе с АГ и без АГ не установлено. Бытовые условия детей с АГ чаще, чем в группе без АГ, характеризовались как удовлетвори-

тельные и реже – как хорошие.

В генезе АГ неоспорима роль психической травмы (острой или хронической). ЦНС (на неосознанном и сознательном уровнях) непрерывно «прокачивает» через себя определенный поток информации. Количественный дефицит (депривация) или избыток информации (перегрузка) ведут к патологии. Наибольшее значение имеет качество (содержание) психической информации:

- огромная значимость для большинства людей (стихийные бедствия, катастрофы, войны, экономические и политические потрясения);
- значимость для определенных групп людей (например, клиенты разорившегося банка);
- большинство событий имеют локальную или индивидуальную патогенную значимость (смерть близкого человека, развод родителей, ссора и т.д.).

Психотравмирующие события можно разделить на чрезвычайные и обыденные. Первые обладают интенсивностью, достаточной для преодоления природных барьеров психической адаптации. Вторые оказывают патогенное воздействие вследствие избирательной уязвимости личности. Мелкие негативные события (неприятности, неурядицы) при их массивном воздействии на личность также могут становиться патогенными факторами. Однако не только нежелательные жизненные перемены, но и отсутствие желательных перемен может приобретать патогенные свойства [29, 30].

В нашем исследовании анализ наличия и характера острых и хронических психических травм во взаимосвязи с АГ показал, что чаще как острые (29,1 и 6,9 %), так и хронические (44,2 и 10,3 % соответственно) психотравмы в анамнезе имели подростки с АГ по сравнению с группой без АГ. В структуре острых психотравмирующих ситуаций преобладали такие причинные факторы, как смерть близкого человека (24,0 и 13,8 %), развод родителей (48,0 и 31,0 %) и крупные ссоры ребенка с родителями или с близкими друзьями (28,0 и 55,2 % соответственно).

Сердечно-сосудистая система является индикатором адаптационно-приспособительных реакций целостного организма [31]. Р.М. Бавским (1997) предложены четыре уровня адаптации организма к условиям окружающей среды: удовлетворительная адаптация, состояние напряжения механизмов адаптации, состояние неудовлетворительной адаптации и срыв адаптации [32]. Нами выявлен высокий уровень напряжения адаптационных механизмов у подростков с АГ, о чем свидетельствовал более высокий удельный вес неудовлетворительной адаптации или ее срыва в данной группе.

Метаболическими особенностями подростков с АГ являлась атерогенная направленность липидного спектра крови в виде наличия гиперхолестеринемии (20,7 и 9,1 %), гипертриглицеридемии (34,2 и 19,1 %) и повышенного содержания липопротеидов очень низкой плотности (35,4 и 20,5%), а также более частая встречаемость низкого содержания антиатерогенной липидной фракции – гипоальфахолестеринемии (22,2 и 17,5 %) и большая частота высокого содержания липопротеидов низкой плотности (26,8 и 16,4 % соответственно).

Значимыми медико-биологическими факторами риска развития АГ у подростков являлось наличие у них синдрома вегетативной дисфункции симпатикотонического типа (ОШ = 3,97; 95 % ДИ 2,12–7,43), высокого индекса массы тела (ОШ = 6,96; 95 % ДИ 3,64–13,36), высокое физическое развитие (ОШ = 3,10; 95 % ДИ 1,55–6,21), дисгармоничное с избытком массы тела развитие (ОШ = 11,13; 95 % ДИ 5,85–21,25), ускоренное половое развитие (ОШ = 5,03; 95 % ДИ 3,47–7,30). Фактором риска развития АГ является и наличие в анамнезе у подростка последствий перинатального поражения ЦНС (ОШ = 2,13; 95 % ДИ 1,61–2,83), наследственная отягощенность по данному заболеванию – АГ у матери (ОШ = 2,87; 95 % ДИ 1,48–5,55), АГ у отца (ОШ = 2,88; 95 % ДИ 1,96–4,24), АГ у родственников второй степени родства – бабушек и/или дедушек (ОШ = 1,89; 95 % ДИ 1,18–3,02).

Диагностически значимыми в развитии АГ у подростков оказались следующие социальные факторы, ассоциированные с особенностями семьи, в которой проживает подросток: степень брачности родителей – временное сожительство (ОШ = 3,36; 95 % ДИ 1,45–7,80), профессия отца – рабочий (ОШ = 3,14; 95 % ДИ 1,41–6,99), образование отца – среднее специальное (ОШ = 2,25; 95 % ДИ 1,24–4,09), проживание подростка в девиантной семье (ОШ = 2,78; 95 % ДИ 1,01–7,66) или семье медико-социального риска (ОШ = 1,87; 95 % ДИ 1,11–3,17).

К метаболическим предикторам высокого риска развития АГ у подростков относится наличие у них дислипидемии (ОШ = 1,95; 95 % ДИ 1,19–3,21), гиперхолестеринемии (ОШ = 2,62; 95 % ДИ 1,38–4,95), гипертриглицеридемии (ОШ = 2,21; 95 % ДИ 1,29–3,77), повышенного содержания липопротеидов очень низкой плотности (ОШ = 1,87; 95 % ДИ 1,07–3,28) и липопротеидов низкой плотности (ОШ = 2,14; 95 % ДИ 1,26–3,62).

Таким образом, выявленные ассоциации АГ с медико-биологическими, социальными и метаболическими показателями имеют прогностическое значение в формировании АГ у подростков. По нашему мнению, целесообразно использование наиболее информативных, прогностически значимых показателей в качестве маркеров ранней стадии АГ, критериев отбора подростков в группы риска и показателей эффективности первичной (донозологической) профилактики АГ.

Заключение

Результаты проведенного исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Значимыми факторами риска развития АГ у подростков является наличие у них синдрома вегетативной дисфункции симпатикотонического типа, избыточной массы тела, высокого физического развития, дисгармоничного с избытком массы тела развития, ускоренного полового развития.
2. Установлена информативная значимость в качестве факторов риска АГ у подростков наследственной отягощенности по данному заболеванию – наличие АГ у матери, отца, родственников второй степени родства (бабушки/дедушки); последствий перинатального поражения ЦНС.
3. Значимыми предикторами риска развития АГ у подростков являются социальные факторы, ассоциированные с характеристиками семьи, в которой проживает подросток: степень брачности родителей – временное сожительство, профессия отца – рабочий, образование отца – среднее специальное, девиантная семья, семья медико-социального риска.
4. К метаболическим критериям высокого риска развития АГ у подростков относится наличие у них нарушений липидного спектра крови: дислипидемии, гипер-

холестеринемии, гипертриглицеридемии, повышенного содержания липопротеидов очень низкой плотности и низкой плотности.

5. Наряду с традиционными факторами риска АГ, необходимо выявление и коррекция социально обусловленных и метаболических предикторов АГ для оптимизации диагностики и профилактики данной патологии у подростков.

Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Костюченко Ю.Р. – обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи; Потупчик Т.В. – проверка критически важного содержания; Эверт Л.С. – редактирование статьи, утверждение рукописи для публикации; Паничева Е.С. – обзор публикаций по теме статьи, сбор и обработка материала; Дубровский Ю.А., Усольцева Е.И., Лосева Н.И. – сбор и обработка материала.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Этическое утверждение

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии законных представителей пациентов и самих пациентов.

Список литературы:

1. Бокарев И.Н., Дулин П.А., Овчинников Ю.В. Артериальная гипертония: современное состояние проблемы. Клиническая медицина. 2017;95(6):581–585. Bokarev I.N., Dulin P.A., Ovchinnikov Yu.V. Arterial hypertension: current state of the problem. Clinical Medicine. 2017;95(6):581–585. (in Russian). DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-7-581-585
2. Чазова И.Е., Жернакова Ю.Е. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии. 2019;16 (1):6–31. Chazova I.E., Zhernakova Yu.E. Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019;16 (1):6–31. (in Russian). DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179
3. Чирин А.С. Артериальная гипертония как социально-значимая проблема современной России. Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2016;6(1):85. Chirkin A.S. Arterial hypertension as a socially significant problem of modern Russia. Bulletin of medical Internet conferences. 2016;6(1):85. (in Russian)
4. Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В. и др. Клинические рекомендации. Системные гипертензии. 2020;17(2): 7–35. Alexandrov A.A., Kislyak O.A., Leontieva I.V. et al. Clinical recommendations. Systemic hypertension. 2020;17(2):7–35. (in Russian)
5. Chrysaidou K., Chainoglou A., Karava V. et al. Secondary hypertension in children and adolescents: novel insights. Curr. Hypertens Rev. 2020;16(1):37–44. DOI: 10.2174/1573402115666190416152820
6. Marcon D., Tagetti A., Fava C. Subclinical organ damage in children and adolescents with hypertension: current guidelines and beyond. High Blood Press. Cardiovasc. Prev. 2019;26(5):361–373. DOI: 10.1007/s40292-019-00345-1

7. Samuels J.A., Zavala A.S., Kinney J.M. et al. Hypertension in children and adolescents. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2019;26(2):146–150. DOI: 10.1053/j.ackd.2019.02.003
8. Lurbe E., Agabiti-Roseic E., Cruickshank J.K. et al. European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J. Hypertens.* 2016;34(10):1887–1920. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001039
9. Guzman-Limon M., Samuels J. Pediatric hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. *Pediatr. Clin. North Am.* 2019;66(1): 45–57. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.09.001
10. Flynn J.T., Kaelber D.C., Baker-Smith C.M. et al. Clinical Practice Guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2017;140(3):e20171904. DOI: 10.1542/PEDS.2017-1904
11. Genovesi S., Giussani M., Orlando A. et al. Prevention of cardiovascular diseases in children and adolescents. *High Blood Press Cardiovasc. Prev.* 2019;26(3):191–197. DOI: 10.1007/s40292-019-00316-6
12. Matossian D. Pediatric hypertension. *Pediatr. Ann.* 2018; 47(12):e499–e503. DOI: 10.3928/19382359-20181119-01
13. Jakab A.E., Hidvégi E.V., Illyés M. et al. Prevalence of hypertension in overweight and obese Hungarian children and adolescents. *Orv. Hetil.* 2020;161(4):151–160. DOI: 10.1556/650.2020.31543
14. Leyvraz M., Chatelan A., da Costa B.R. et al. Sodium intake and blood pressure in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of experimental and observational studies. *Int. J. Epidemiol.* 2018;47(6):1796–1810. DOI: 10.1093/ije/dyy121
15. Ewald D.R., Haldeman L.A. Risk factors in adolescent hypertension. *Glob. Pediatr. Health.* 2016;3:2333794X15625159. DOI: 10.1177/2333794X15625159
16. Yoo J.E., Park H.S. Relationship between parental hypertension and cardiometabolic risk factors in adolescents. *J. Clin. Hypertens (Greenwich).* 2017;19(7):678–683. DOI: 10.1111/jch.12991
17. Kumar P., Kumar D., Ranjan A. Prevalence of hypertension and its risk factors among school going adolescents of Patna, India. *J. Clin. Diagn. Res.* 2017;11(1):SC01–SC04. DOI: 10.7860/JCDR/2017/23886.9196
18. Engwa G., Letswalo P., Nkeh-Chungag B. Obesity, hypertriglyceridaemia and endothelial dysfunction are risk factors of hypertension in South African adolescents. *J. Hypertens.* 2021;39(Suppl 1):e187. DOI: 10.1097/01.hjh.0000746524.27921.7e
19. Drozd D., Alvarez-Pitti J., Wójcik M. Obesity and cardiometabolic risk factors: from childhood to adulthood. *Nutrients.* 2021;13(11):4176. DOI: 10.3390/NU13114176
20. Емельянич Е.Ю., Таранушенко Т.Е., Кириллова Е.П. Динамическое наблюдение школьников, занимающихся по экспериментальной программе физического воспитания. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2003;(5):61–65. Emelianchik E.Yu., Taranushenko T.E., Kirillova E.P. Dynamic observation of schoolchildren engaged in an experimental program of physical education. *Pediatrics. The journal named after G.N. Speransky.* 2003;(5):61–65. (in Russian)
21. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. Ассоциация детских кардиологов России. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Системные гипертензии. 2020. Russian Medical Society for Arterial Hypertension. Association of Pediatric Cardiologists of Russia. Clinical recommendations. Diagnosis, treatment and prevention of arterial hypertension in children and adolescents. Systemic hypertension. 2020. (in Russian).
22. Эверт Л.С., Потупчик Т.В., Реушева С.В. и др. Этнические и возрастно-половые особенности рецидивирующих болевых синдромов у школьников Сибири. *Профилактическая медицина.* 2016;19(4):28–32. Evert L.S., Potupchik T.V., Reusheva S.V. et al. Preventive medicine. 2016;19(4):28–32. (in Russian). DOI: 10.17116/profmed201619428-32
23. International Headache Society. International classification of headache. 3rd ed. London; 2018.
24. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ «STATISTICA» / О.Ю. Реброва. - М.: Медиа Сфера, 2002. - 305 с. Rebrova, O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application package / O. Yu. Rebrova. - M.: Media Sphere, 2002. - 305 p. (in Russian).
25. Cherkasov A., Petrova E. The neurological and pathophysiological components of arterial hypertension. capabilities of prevention and rehabilitation. *Norwegian Journal of Development of the International Science.* 2022;94:20–25. DOI: 10.5281/zenodo.7197885
26. Filimonova L.A., Davydov E.L., Yaskevich R.A. Psychosomatic problems of elderly patients with arterial hypertension. *Modern Problems of Science and Education.* 2016;(3):106.
27. Demikhov O., Dehtyarova I., Rud O. Arterial hypertension prevention as an actual medical and social problem. *Bangladesh Journal of Medical Science.* 2020;19(4):722–729. DOI: 10.3329/bjms.v19i4.46632
28. Psaltopoulou T., Hatzis G., Papageorgiou N. et al. Socioeconomic status and risk factors for cardiovascular disease: Impact of dietary mediators. *Hellenic J. Cardiol.* 2017;58(1):32–42. DOI: 10.1016/j. hjc.2017.01.022
29. Серен-оол С.С., Эверт Л.С., Потупчик Т.В. и др. Психосоциальные факторы риска артериальной гипертензии у подростков республики Тыва. *Вопросы современной науки: коллект. науч. монография; под ред. Н.Р. Красовской. М.; 2021;62. Serenool S.S., Evert L.S., Potupchik T.V. et al. Psychosocial risk factors of arterial hypertension in adolescents of the Republic of Tyva. In: N.R. Krasovskaya (ed.) Questions of modern science: collective science monograph. Moscow; 2021;62. (in Russian). DOI:10.32743/25001949.2021.62.273643*
30. Акарачкова Е.С., Артеменко А.Р., Беляев А.А. и др. Мозг как мишень для стресса и артериальной гипертензии. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение.* 2019;3(4(II)):59–64. Akarachkova E.S., Artemenko A.R., Belyaev A.A. et al. The brain is a target for stress and hypertension. *Russian Medical Journal. Medical review.* 2019;3(4(II)):59–64. (in Russian).
31. Курзанов А.Н. Функциональные резервы организма в ракурсе клинической физиологии. *Современные проблемы науки и образования.* 2015;4: URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=20456> (дата обращения: 20.05.2023). Kurzanov A.N. Functional reserves of the body in the perspective of clinical physiology. *Modern problems of science and education.* 2015;(4). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=20456> (data of access: 20.05.2023) (in Russian).
32. Баевский Р.М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний/Р.М. Баевский, А.П. Берсенева. М.; 1997. 236 с. Baevsky R.M., Berseneva A.P. Evaluation of the adaptive capacity of the body and the risk of developing diseases. Moscow; 1997. 236 p. (in Russian).

Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, антагонист кальция и диуретик – три ведущих компонента терапии в лечении артериальной гипертензии. Какие преимущества может дать тройная фиксированная комбинация?



А.О. Конради
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Статья описывает текущую ситуацию в мире и в России в отношении информированности пациентов о наличии у них артериальной гипертензии и приверженности к лечению. Рассматривается роль тройных фиксированных комбинаций, в частности комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла, для повышения комплаентности пациентов и улучшения прогноза.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированные комбинации препаратов, амлодипин, индапамид, периндоприл

Для цитирования: Конради А.О. Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, антагонист кальция и диуретик – три ведущих компонента терапии в лечении артериальной гипертензии. Какие преимущества может дать тройная фиксированная комбинация? Артериальная гипертензия. 2023;29(2):231–240. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-2-231-240

ACE-inhibitor, calcium antagonist and diuretic as three major components of antihypertensive therapy. Potential advantages of fixed triple combinations

A.O. Konradi
Almazov National Medical Research Center, St Petersburg, Russia

The article describes the current situation in hypertension awareness and treatment, the role of treatment adherence and fixed-dose combinations in its improvement. The real world data from recent studies concerning adherence and outcome on the triple combination of amlodipine/indapamide/perindopril are demonstrated.

Key words: hypertension, fixed combinations, amlodipine, perindopril, indapamide

For citation: Konradi AO. ACE-inhibitor, calcium antagonist and diuretic as three major components of antihypertensive therapy. Potential advantages of fixed triple combinations. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(2):231–240. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-2-231-240

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) по-прежнему остается лидирующим фактором, ассоциированным со смертностью от болезней системы кровообращения во всем мире. Так, по данным 2019 года, АГ ответственна за 19,2 % всех смертей в мире [1], а число больных с АГ по приблизительным оценкам достигло 652 миллионов мужчин и 626 миллионов женщин [2]. Положительный эффект от снижения артериального давления (АД) на риск всех сердечно-сосудистых событий (ССС) доказан в многочисленных исследованиях. Самый большой метаанализ таких исследований, в который было включено 42 324 пациента, показал, что каждые 5 мм рт. ст. снижения АД

сопровождаются снижением риска СССР примерно на 10 % [3].

В лечении АГ, наряду с модификацией образа жизни, клинические рекомендации по-прежнему ориентируются на 5 основных классов препаратов – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II, бета-блокаторы, антагонисты кальция и тиазидные (тиазидоподобные) диуретики [4, 5]. Известно, что степень снижения АД на монотерапии несущественно зависит от класса препарата и составляет приблизительно 10–15 мм рт. ст. для систолического и 5–10 мм для диастолического АД [5]. При этом целевой уровень АД, рекомендуемый в большинстве по-

следних документов, становится все ниже. Так, согласно Европейским рекомендациям по АГ 2018 года и Российским рекомендациям 2020 года для пациентов моложе 65 лет, он должен составлять <130/80 мм рт. ст. при хорошей переносимости [4, 5]. При этом в Европейских рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 2021 года [6] возраст, при котором необходим более строгий контроль АД, повышен до 70 лет, что, по-видимому, войдет в Российские рекомендации 2023 года, проект которых уже представлен на рассмотрение в Министерство здравоохранения Российской Федерации. Столь строгие целевые значения АД предполагают возрастающую роль многокомпонентной

терапии для большинства пациентов с АГ, в том числе увеличение доли пациентов, которые требуют назначения трех и более антигипертензивных препаратов. Это обстоятельство привело к тому, что сегодня активно развиваются лекарственные формы, являющиеся по сути «политаблеткой», содержащие три антигипертензивных препарата, а также, в ряде случаев, представляют собой фиксированную комбинацию со статинами для одновременной коррекции двух факторов риска. В российской популяции, по результатам эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, в 2012–2013 годах (12 регионов Российской Федерации) распространенность АГ составила 44 %, доля лиц, достигающих уровня АД <140/90 мм рт. ст. – 22,7 % (30,9 % женщин и 14,4 % мужчин) [7]. В 2021 году были впервые опубликованы результаты 6-летнего проспективного наблюдения за участниками когорты ЭССЕ-РФ из 11 регионов: была продемонстрирована самая низкая выживаемость у лиц с АГ, принимающих антигипертензивную терапию, но не достигающих целевого АД, по сравнению с эффективно лечеными участниками [8–9].

С 2017 года по инициативе Международного общества по артериальной гипертензии/Мировой антигипертензивной лиги и при поддержке Российского кардиологического общества (РКО) была реализована уникальная возможность изучить контроль АГ на широкой группе пациентов. Россия приняла участие в большой скрининговой программе МММ – MAY MEASUREMENT MONTH.

Благодаря этой программе во всем мире выполнен скрининг 4,2 миллиона человек из более чем 100 стран, при этом более чем у 1 миллиона человек повышенное АД оставалось без лечения, либо они получали недостаточную терапию и не достигали целевых показателей АД [10].

Первый такой проект, реализованный в России в 2017 году, показал низкую осведомленность об уровне АД, недостаточную приверженность к лечению и достижение целевого уровня АД лишь у 55,9 % участни-

ков, 20,3 % вообще не были осведомлены об АГ и не получали лечения [11]. В 2019 году по результатам повторного скрининга МММ в России сохранялись низкий контроль АД, и низкая приверженность к приему антигипертензивной терапии (получали медикаментозную терапию 62,5 % больных АГ, недостаточный контроль АГ (20–30 %) наблюдался даже при использовании 4–5 препаратов) [12]. В 2021 году данную акцию удалось провести в период пандемии, что было связано с определенными трудностями. Данные последнего скрининга подтвердили низкий охват лиц с АГ антигипертензивной терапией и недостаточную ее эффективность. Монотерапию получали 44,7 % пациентов с АГ, двойную комбинированную терапию – 30,9 %, тройную комбинированную терапию – 14,1 %. Более того, у большей части респондентов не проводилось коррекции антигипертензивной терапии в период пандемии COVID-19 [13]. Эти данные свидетельствуют о том, что назначение комбинированной терапии по-прежнему отстает от требуемого, что, безусловно, сказывается на сохраняющейся высокой смертности от болезней системы кровообращения, а также частоте инсультов и других сердечно-сосудистых осложнений.

Современные алгоритмы назначения антигипертензивной терапии.

Место тройных комбинаций

Как Европейские, так и Российские рекомендации по АГ однозначно рекомендуют начало терапии для большинства пациентов с двойной фиксированной комбинации, тогда как при неэффективности предполагается переход на тройную комбинацию, где также рекомендовано использовать фиксированные комбинации в виде одной таблетки [4–5]. При этом выбор групп препаратов для такого алгоритма в современной редакции клинических рекомендаций крайне прост: в качестве старта терапии может быть использована на основании решения врача блокада ренин-ангиотензиновой системы

с диуретиком или с антагонистом кальция, в качестве тройной терапии при отсутствии специальных показаний или противопоказаний, – тройная терапия в виде блокады ренин-ангиотензиновой системы, антагониста кальция и диуретика в одной таблетке. Предполагается, что назначение терапии по такому алгоритму позволяет достичь целевого АД у 80 % пациентов. Отсутствие достижения целевого АД на подобной тройной терапии уже может рассматриваться как резистентная АГ и предполагает назначение иных антигипертензивных препаратов, в первую очередь спиронолактона, а также бета-блокаторов, альфа-блокаторов, центральных препаратов, альтернативных диуретиков и других. Тем не менее назначение фиксированных лекарственных комбинаций по-прежнему в практическом здравоохранении происходит не так часто, как это рекомендовано. Для этого существует несколько объяснений, среди которых важным фактором может быть врачебная инертность, основанная на привычке начинать лечение с монотерапии и использовать свободные комбинации известных препаратов, отсутствие фиксированных комбинаций в льготном лекарственном обеспечении, желание врача убедиться в ответственности и безопасности каждого компонента назначаемого лечения. К сожалению, не только переход на фиксированные комбинации, но и в целом интенсификация терапии и добавление третьего препарата для контроля АД не всегда приходят своевременно, что приводит к увеличению длительности периода достижения целевого АД или в итоге сопровождается отсутствием достижения конечной цели. Критерии качества лечения АГ, согласно рекомендациям, предполагают достижение целевого АД в течение первых трех месяцев терапии всем пациентам, если иное не связано с особенностями переносимости лечения [5]. Именно этот критерий становится сегодня самым сложным для выполнения по причине низкой приверженности пациентов и, опять же, инертности врачей в отношении

более агрессивной тактики и использования арсенала современных препаратов.

При поддержке РКО нами был проведен онлайн-опрос врачей-кардиологов, оценивающий их отношение к тройным фиксированным комбинациям и соответствие их реальной практике действующим рекомендациям. Всего опрос прошли 178 врачей-кардиологов. Опрос состоял из 5 вопросов, каждый из которых предполагал один ответ по выбору. При ответе на вопрос о том, как часто врач использует тройные фиксированные комбинации в своей работе, были получены диаметрально противоположные ответы. 22,5 % респондентов ответили, что используют такой подход менее чем у 5 % пациентов, тогда как 17 % указали, что такая терапия применяется ими в 50 % случаев (рис. 1). Данный результат опроса может отражать, с одной стороны, разный контингент пациентов у различных врачей. Кто-то чаще встречается с пациентами с тяжелой АГ, кто-то реже за счет условий оказания помощи. Однако такие различия могут быть связаны и с субъективным отношением врача к данному варианту терапии. Соответственно, есть врачи, которые полностью согласны с тезисом, что фиксированные комбинации повышают приверженность к лечению, а таковых оказалось больше 49 %, они же чаще и используют фиксированные комбинации в своей работе.

Следующим вопросом была оценка выбора врача в отношении тактики, когда часто назначаемая любая фиксированная комбинация ИАПФ с диуретиком недостаточно эффективна. Предлагаемые варианты ответа включали переход на тройную комбинацию ИАПФ, антагониста кальция и диуретика, добавление амлодипина на ночь, переход на другую двойную комбинацию, включение в терапию центрального препарата. Данные варианты ответов были предложены исходя из предварительных данных о наиболее частых действиях врача на практике в подобной ситуации. Результаты полученных ответов приведены на рисунке 2. Отрадно, что почти поло-

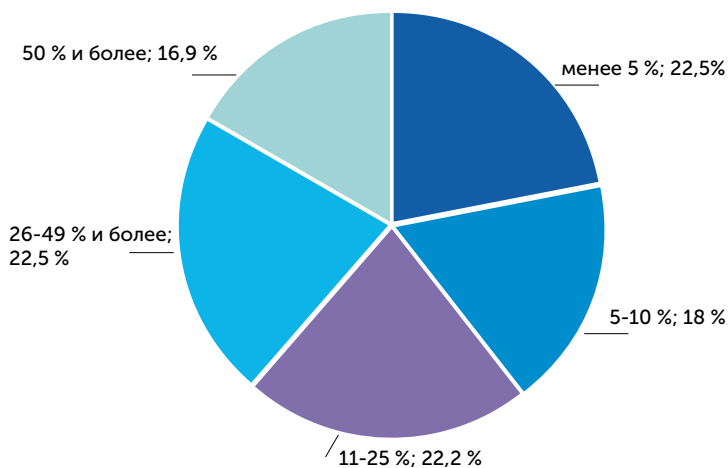


Рисунок 1. Результаты опроса врачей-кардиологов на сайте Российского кардиологического общества. Вопрос «Как часто Вы используете тройные фиксированные комбинации в лечении пациентов с АГ?»

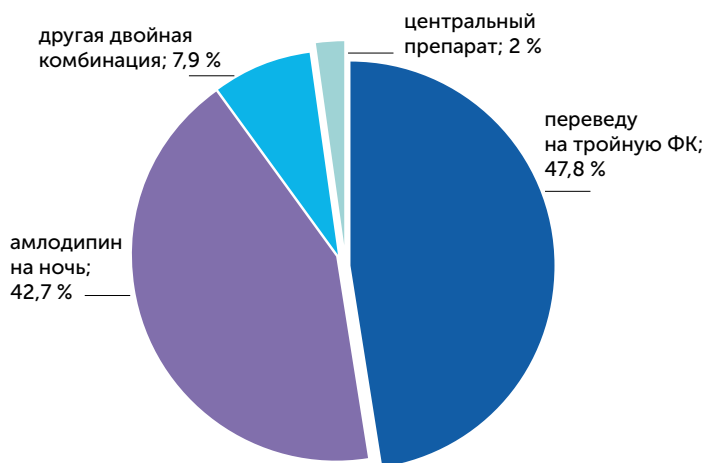


Рисунок 2. Результаты опроса врачей-кардиологов на сайте Российского кардиологического общества. Ваша тактика на приеме, если у пациента на двойной терапии АПФ + диуретик не достигнуто целевое АД?

Примечание: ФК – фиксированная комбинация.

вина респондентов выбрала ответ с тактикой перехода на тройную фиксированную комбинацию, но при этом существенная доля (42,5 %) респондентов предпочли тактику с назначением амлодипина на ночь. К сожалению, данная практика достаточно широко закрепилась среди некоторых российских врачей, тогда как она не имеет под собой никакого теоретического обоснования, а также никаких доказательных данных. Все исследования и рекомендации указывают на целесообразность назначения антигипертензивной терапии один раз в сутки для повышения приверженности. В 2022 году на Европейском конгрессе кардиологов было впервые доложено исследова-

ние TIME, которое показало отсутствие различий между утренним и вечерним приемом препаратов по степени снижения АД и по влиянию на сердечно-сосудистые исходы при лучшей приверженности пациентов в случае утреннего приема [14]. Это ключевое исследование, которое помогло впервые доказать, что назначение препаратов однократно утром является корректной стратегией для большинства пациентов и ассоциировано с хорошим прогнозом.

Полученные в ходе проведенного опроса данные свидетельствуют о том, что необходимо усилить образовательную составляющую среди врачей в отношении важности уменьшения числа и кратности

назначения препаратов для повышения приверженности пациентов к лечению и его эффективности. 19,7 % респондентов указали на то, что опасаются использовать тройные комбинации в связи с риском избыточного снижения АД и более половины в целом оценивают риски такой терапии существенными из-за риска побочных эффектов (рис. 3). Эти ответы также указывают на необходимость более широкого внедрения образовательных стратегий с целью устранения необоснованных опасений, стимулирования получения врачами личного опыта с целью более точного выбора пациентов для тройной терапии и минимизации каких-либо рисков.

Фиксированные комбинации и приверженность к лечению

С практической точки зрения любая хронически назначенная терапия должна стремиться к минимизации числа таблеток, которые требуется принимать ежедневно. Это связано с существенным влиянием числа принимаемых лекарств на соблюдение рекомендаций (приверженность к лечению). Именно по этой причине стремительный переход к фиксированным комбинациям наблюдается во всех областях медицины, которая занимается терапией хронических заболеваний, – сахарный диабет, бронхиальная астма, дислипидемия и другие. АД стала первой патологией, где такой подход был использован и введен в ранг клинической рекомендации. Низкая приверженность к лечению является ведущим фактором, препятствующим хорошему контролю АД, как у конкретного пациента, так и в целом в масштабе популяции [15]. Хорошо известно также, что каждый новый препарат, добавленный к лечению, ухудшает итоговую приверженность [15]. Уменьшение числа препаратов, независимо от характера терапии и ее состава, повышает приверженность к лечению [16, 17]. Именно поэтому использование фиксированных комбинаций препаратов, как самый простой и понятный подход к упрощению

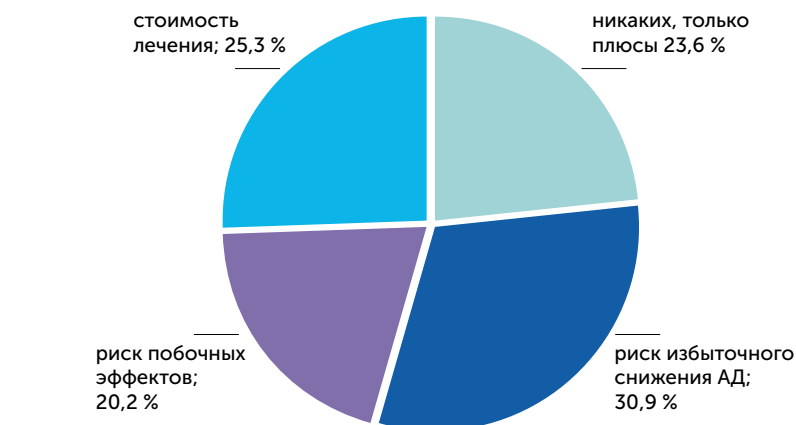


Рисунок 3. Результаты опроса врачей-кардиологов на сайте Российского кардиологического общества. Ответ на вопрос «Какие Вы видите недостатки в лечении тройными фиксированными комбинациями?»

Примечание: АД – артериальное давление.

лечения и снижению бремени хронической терапии, является эффективным способом повышения приверженности к лечению, в том числе у пожилых пациентов. Фиксированные лекарственные комбинации рекомендуются к активному использованию не только в рекомендациях профильных обществ по АГ, но также и в рекомендациях Всемирной организации здравоохранения для более быстрого и эффективного снижения АД [18].

Согласно проведенному нами опросу, подавляющее большинство врачей считает проблему приверженности важной с точки зрения влияния на результат лечения. При этом почти половина использует стратегию перехода на фиксированные комбинации с целью повышения приверженности к лечению, считает данную стратегию эффективной и не требующей больших временных затрат от врача.

Амлодипин/индапамид/периндоприл, как первая и наиболее изученная фиксированная комбинация

Комбинация ИАПФ периндоприла, тиазидоподобного диуретика индапамида и антагониста кальция дигидропиридинового ряда амлодипина стала первой и долго оставалась единственной комбинацией такого рода на европейском и российском рынках [19]. Эффек-

тивность и безопасность этой комбинации были показаны в многочисленных исследованиях [20–25]. Эффективность перехода с любой другой терапии на тройную фиксированную комбинацию амлодипин/индапамид/периндоприл была показана в исследованиях в рамках реальной клинической практики [26–27]. Для России одним из определяющих исследований было исследование ТРИКОЛОР, в котором перевод на амлодипин/индапамид/периндоприл (препарат Трипликсам, Servier, Франция) привел к достижению целевого уровня АД у 93 % пациентов через 3 месяца терапии [27]. Следует иметь в виду, что в настоящее время не следует ожидать клинических исследований, которые были бы нацелены на сопоставление частоты ССС при применении фиксированных и свободных комбинаций, поскольку данные об этом могут быть получены из реальной клинической практики, что намного дешевле и в большей степени отражает популяцию больных АГ и существующие реалии. Недавно было опубликовано два таких исследования, которые отражают данные реальной практики, оценивают эффекты терапии на достаточно длительном промежутке времени и становятся источником данных для формулировки выводов, важных для клинической практики. Сегодня в мире наблюдается тенденция повышения до-

верия и стандартов использования данных реальной практики в том числе для включения в рекомендации и даже учета при регистрации новых препаратов.

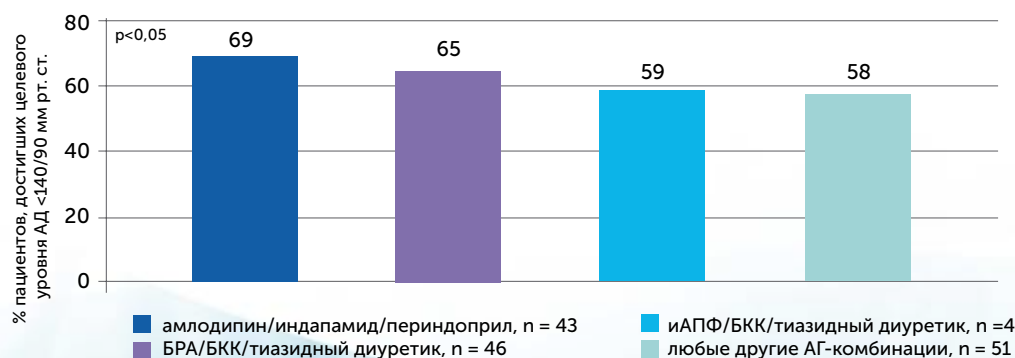
Важной публикацией в этом аспекте стали результаты по оценке эффектов различного рода тройной терапии в исследовании Brisighella Heart Study (BHS) [28]. Это исследование началось еще в 1972 году и представляет собой эпидемиологическое когортное исследование, в которое было включено 2939 лиц в возрасте 14–84 лет с последующим длительным наблюдением и регистрацией исходов. Среди этой когорты были выбраны пациенты, получающие 3 антигипертензивных препарата, и разделены на три группы. Первая группа получала комбинацию амлодипин/индапамид/периндоприл (43 пациента), вторая группа – ИАПФ (не периндоприл)/антагонист кальция/диуретик (45 пациентов), третья группа – блокатор рецепторов к ангиотензину II/антагонист кальция/диуретик (46 пациентов). Контрольную группу составил 51 человек, получающий иную тройную терапию. Наблюдение за пациентами составило 8 лет. По итогу было отмечено, что в первой группе была существенно большая доля пациентов, достигших целевого АД (рис. 4). Более того, ни одному из пациентов данной группы не потребовалась интенсификация терапии, тогда как в других группах от 3 до 10 процентов пациентов требовали назначения 4-го препарата (рис. 5). В 1-й группе также была меньше частота развития гипертрофии левого желудоч-

ка, а также через 12 лет наблюдения ни у одного пациента не отмечено развитие сахарного диабета (тогда как в других группах частота диабета составила около 4%). Наконец, огромный интерес представляют данные о развитии ССС. Оценивались сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, острый коронарный синдром, коронарная реваскуляризация, инсульт, перемежающаяся хромота или острая ишемия конечностей, или их рецидивы, внезапная смерть. Частота ССС составила 4,6% (всего 2 пациента) в группе амлодипин/индапамид/периндоприл. Во второй и третьей группах это было по 4 пациента (8,8 и 8,6% соответственно) и 5 случаев сердечно-сосудистых заболеваний отмечено в контрольной группе (9,8%). В данном исследовании также было задокументировано отсутствие в 1-й группе лечения негативных метаболических изменений уровня липидов, глюкозы и мочевой кислоты в отличие от других групп. Данное исследование стало первым, которое в условиях реальной практики и длительного наблюдения показало преимущества тройной терапии амлодипином, индапамидом и периндоприлом в отношении снижения АД, влияния на уровень липидов и отсутствия риска развития сахарного диабета.

Для ответа на вопрос о частоте осложнений закономерно нужны большие группы наблюдения. В этом аспекте важной публикацией стала также итальянская программа CLICON, в которой проведено сопоставление терапии тройной фиксированной комбинации со

свободными и оценены в реальной практике число событий и отдаленные эффекты. Исследование было выполнено на основе агрегации медицинских записей в базе данных Италии [29].

Первая публикация исследования касалась приверженности к терапии. Был проведен ретроспективный анализ базы данных медицинских записей больниц и поликлиник, покрывающих 11% территории страны для получения представительных данных. В анализ были включены все взрослые пациенты от 18 лет, которые получали сочетание периндоприла, амлодипина и индапамида в качестве лечения АГ. Приверженность к лечению рассчитывалась как число дней, в которые все назначенные препараты были приняты. По данным анализа в течение года было выявлено, что приверженность к терапии при трехкомпонентной фиксированной комбинации была выше и составила 75,3% против 44,3% при использовании тех же препаратов в свободной комбинации (чаще в виде двойной фиксированной плюс третий компонент), $p < 0,05$. Частично неприверженные пациенты наблюдались в 38,0% случаев на свободной комбинации с сравнением с 10,1% при фиксированной ($p < 0,001$), наконец, неприверженные пациенты встречались в 14,6% при приеме тройной фиксированной комбинации в сравнении с 17,7% на свободной ($p < 0,001$). На Конгрессе международного общества по артериальной гипертензии в Киото в 2022 году (The 29th Scientific Meeting of the International Society of



Примечание: ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; БКК – блокатор кальциевых каналов; БРА – блокатор рецепторов ангиотензина; АД – артериальное давление.

Рисунок 4. Количество пациентов с целевым уровнем АД <math>< 140/90 \text{ мм рт.ст.}</math> (%) через 8 лет терапии

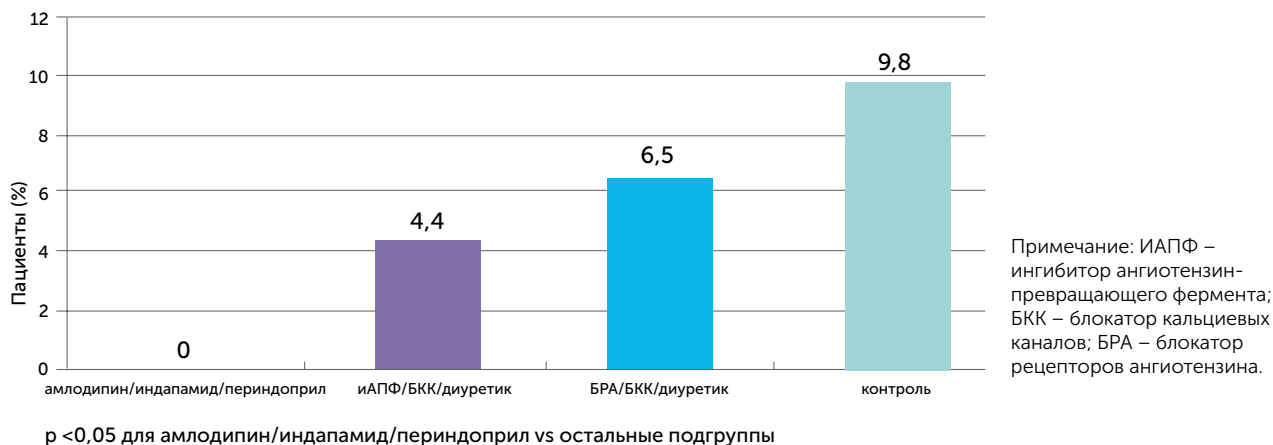


Рисунок 5. Доля пациентов, которым потребовалось усиление терапии в течение 8 лет наблюдения

Hypertension) был представлен постерный доклад, касающийся прогностической части исследований, полная публикация этих данных ожидается в 2023 году. Было продемонстрировано снижение частоты ССС и смерти в группе пациентов на фиксированной комбинации [30].

Заключение

Таким образом, лечение АГ, несмотря на большое число доступных и эффективных антигипертензивных препаратов, по-прежнему

остается недостаточным в масштабе популяции. К сожалению, популяционные стратегии, направленные на повышение информированности пациентов и мотивации к лечению, не дают очевидного и быстрого результата. С точки зрения практики, использование фиксированных лекарственных комбинаций является наиболее действенным подходом в повышении приверженности к лечению и эффективности лечения, что разделяется большинством врачей-кардиологов. Применение тройной

фиксированной комбинации существенно повышает приверженность, а также, согласно последним данным реальной клинической практики, улучшает прогноз пациентов, что требует более активного внедрения этого подхода и образовательных стратегий.

Конфликт интересов. Статья подготовлена при информационной поддержке компании «Сервье» (Франция), что никоим образом не повлияло на мнение автора и материал статьи.

Список литературы:

1. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1223–1249. doi:10.1016/S 0140-6736(20) 30752-2
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population- representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957–980. doi:10.1016/S 0140-6736(21)01330-1
3. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. 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(10285):1625–1636. doi:10.1016/S 0140-6736(21) 00590-0
4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
5. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786 [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Rossiiskij Kardiologicheskij Zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786. In Russian].
6. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75(5):429. doi:10.1093/ eurheartj/ehab484
7. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4): 4–14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14 [Boyctsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, Gatagonova TM et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4–14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14. In Russian].
8. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э., Капустина А.В., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е. и др. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2019;15(4):450–466. doi:10.20996/1819- 6446-2019-15-4-450-466 [Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, Kapustina AV, Muromtseva GA, Evstifeeva SV et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Russian Federation (data of observational ESSERF-2 study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450–466. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466. In Russian].
9. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Куценко В.А., Имаева А.Э., Капустина А.В., Муромцева Г.А. и др. Вклад артериальной гипертонии и других факторов риска в выживаемость и смертность в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и про-

- филактика. 2021;20(5):3003. doi:10.15829/1728-8800-2021-3003 [Balanova YuA, Shalnova SA, Kutsenko VA, Imaeva AE, Kapustina AV, Muromtseva GA et al. Contribution of hypertension and other risk factors to survival and mortality in the Russian population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(5):3003. In Russian].
10. Beaney T, Schutte AE, Stergiou GS, Borghi C, Burger D, Charchar F, et al.; MMM Investigators. May Measurement Month 2019: The Global Blood Pressure Screening Campaign of the International Society of Hypertension. *Hypertension*. 2020;76(2): 333–341. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14874
 11. Rotar OP, Konradi AO, Tanicheva AA, Nakonechnikov SN, Blinova NV, Beaney T et al. May Measurement Month 2017 in Russia: hypertension treatment and control-Europe. *Eur Heart J Suppl*. 2019;21(Suppl D): D 101-D 103. doi:10.1093/eurheartj/suz068
 12. Ротарь О.П., Толкунова К.М., Солнцев В.Н., Ерина А.М., Бояринова М.А., Алиева А.С. и др. Приверженность к лечению и контроль артериальной гипертензии в рамках российской акции скрининга MMM19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3745. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3745 [Rotar OP, Tolkunova KM, Solntsev VN, Erina AM, Boyarinova MA, Alieva AS et al. May Measurement Month 2019: adherence to treatment and hypertension control in Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3745. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3745. In Russian].
 13. Ротарь О.П., Ерина А.М., Бояринова М.А., Могучая Е.В., Колесова Е.П., Толкунова К. М. и др. Контроль артериальной гипертензии в период пандемии коронавирусной инфекции: результаты российской акции скрининга MMM2021. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4):5014. doi:10.15829/1560-4071-2022-5014 [Rotar OP, Erina AM, Boiarinova MA, Moguchaia EV, Kolesova EP, Tolkunova KM et al. Hypertension control during the COVID-19 pandemic: results of the MMM2021 in Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4):5014. doi:10.15829/1560-4071-2022-5014. In Russian].
 14. Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, Williams B, Brown MJ, Webb DJ et al.; TIME Study Group. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. *Lancet*. 2022;400(10361):1417–1425. doi:10.1016/S 0140- 6736(22)01786-X
 15. Yang Q, Chang A, Ritchey MD, Loustalot F. Antihypertensive medication adherence and risk of cardiovascular disease among older adults: A Population-Based Cohort Study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(6):e006056. doi:10.1161/JAHA.117.006056
 16. Paz MA, de-La-Sierra A, Sáez M, Barceló MA, Rodríguez JJ, Castro S et al. Treatment efficacy of anti-hypertensive drugs in monotherapy or combination: ATOM systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials according to PRISMA statement. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(30):e4071. doi:10.1097/ MD.00000000000004071
 17. Del Pinto R, Desideri G, Ferri C, Agabiti Rosei E. Real-world antihypertensive treatment patterns, treatment adherence, and blood pressure control in the elderly: An Italian Awareness-raising Campaign on Hypertension by Senior Italia Feder Anziani, the Italian Society of Hypertension and the Italian Federation of General Practitioners. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2021;28(5):457– 466. doi:10.1007/s40292-021-00465-7
 18. WHO expert committee on the 2019 selection and use of essential medicines, the selection and use of essential medicines. 2019.
 19. Syed YY. Perindopril/indapamide/amlodipine in hypertension: a profile of its use. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2022;22(2):219– 230. doi:10.1007/s40256-022-00521-0
 20. Nedogoda SV, Stojanov VJ. Single-pill combination of perindopril/indapamide/amlodipine in patients with uncontrolled hypertension: A Randomized Controlled Trial. *Cardiol Ther*. 2017;6(1):91–104. doi:10.1007/s40119-017-0085-7
 21. Sarzani R, Giulietti F, Filippini A, Marzali S, Ristori L, Buscarini S et al. The number of pills, rather than the type of renin-angiotensin system inhibitor, predicts ambulatory blood pressure control in essential hypertensives on triple therapy: A Real-Life Cross-Sectional Study. *Adv Ther*. 2021;38(7):4013– 4025. doi:10.1007/s12325-021-01799-3
 22. Borghi C, Wang J, Rodionov AV, Rosas M, Sohn IS, Alcocer L et al. Projecting the long-term benefits of single pill combination therapy for patients with hypertension in five countries. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*. 2021;10:200102. doi:10.1016/j. ijcrp.2021.200102
 23. Düsing R, Waeber B, Destro M, Santos Maia C, Brunel P. Triple-combination therapy in the treatment of hypertension: a re- view of the evidence. *J Hum Hypertens*. 2017;31(8):501–510. doi:10.1038/jhh.2017.5
 24. Tsioufis K, Douma S, Kallistratos MS, Manolis AJ. Effectiveness and adherence to treatment with perindopril/ indapamide/amlodipine single-pill combination in a Greek population with hypertension. *Clin Drug Investig*. 2019;39(4):385–393. doi:10.1007/s40261-019-00761-0
 25. Kim SJ, Kwon OD, Cho B, Oh SW, Lee CM, Choi HC. Effects of combination drugs on antihypertensive medication adherence in a real-world setting: a Korean Nationwide Study. *BMJ Open*. 2019;9(6):e029862. doi:10.1136/bmjopen-2019-029862
 26. Putignano D, Orlando V, Monetti VM, Piccinocchi G, Musazzi UM, Piccinocchi R et al. Fixed versus free combinations of antihypertensive drugs: analyses of real-world data of persistence with therapy in Italy. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:1961–1969. doi:10.2147/PPA.S 225444
 27. Карпов Ю. А., Горбунов В. М., Логунова Н. А. Применение тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертензии – возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии: основные результаты Российского наблюдательного исследования ТРИКОЛОР. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):4130. doi:10.15829/1560- 4071-2020-4130 [Karpov YuA, Gorbunov VM, Logunova NA. Triple fixed-dose combination in the treatment of hypertension: the results of the Russian observational study TRICOLOR. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4130. doi:10.15829/1560-4071-2020-4130. In Russian].
 28. Cicero AFG, Fogacci F, Rizzoli E, D'Addato S, Borghi C. Long-term impact of different triple combination antihypertensive medications on blood pressure control, metabolic pattern and incident events: data from the Brisighella Heart Study. *J Clin Med*. 2021;10(24):5921. doi:10.3390/jcm10245921
 29. Borghi C, Jayagopal PB, Konradi AO, Bortolotto LA, Degli Esposti L, Perrone V et al. Adherence to triple single-pill combination of perindopril/indapamide/amlodipine: findings from real-world analysis in Italy. *Adv Ther*. 2023;40(4):1765–1772. doi:10.1007/s12325-023-02451-y
 30. Borghi C, Jayagopal PB, Konradi AO et al. A real-world analysis of pharmaco-utilization and outcomes of patients on perindopril/ amlodipine/indapamide free vs single-pill combination in Italy. Abstracts of the 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, 2022.

Впервые опубликовано в журнале «Артериальная гипертензия», 2023;29(2):231–240

Традиционные и нетрадиционные факторы риска развития инфаркта миокарда в молодом возрасте



В.Н. Каретникова^{1,2}, А.Г. Неешпапа¹, Х.А. Пеганова³

¹НИИ КПССЗ, Кемерово, Россия

²ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово, Россия

³ГБУЗ «КККД им. акад. Л.С. Барбараша», Кемерово, Россия

В динамично изменяющемся мире происходят изменения и в том, что касается дебюта тех или иных заболеваний, в том числе и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Не вызывает сомнений наличие особенностей преморбидного фона, факторов риска (ФР), патогенеза и течения ССЗ у молодых по сравнению с лицами старшего возраста. Следует отметить отсутствие эффективных мер первичной профилактики ССЗ у молодых пациентов, ограниченное использование рискметрических ресурсов ввиду их преимущественной ориентированности на пациентов пожилого возраста. Традиционные ФР развития ССЗ обычно используются для создания объективного профиля пациента и определения дальнейшего диагностического пути обследования. Нетрадиционные ФР могут быть не столь очевидными на первый взгляд, но фактически также вносят свой вклад в развитие кардиологической патологии в молодом возрасте и должны приниматься во внимание. Определенная настроенность в отношении как традиционных, так и нетрадиционных ФР у молодых пациентов с болями в грудной клетке должна ориентировать врача на возможную необходимость более детального мониторинга состояния пациента. Своевременно оказанная помощь, правильная коррекция сопутствующих состояний могут существенно улучшить прогноз заболевания у пациентов и сохранить их трудоспособность, что особенно важно в молодом возрасте. Все указанные особенности требуют строго персонализированного подхода к ведению пациентов молодого возраста. Таким образом, проблема ССЗ у молодых пациентов в настоящее время является актуальной.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, молодые пациенты, традиционные факторы риска, нетрадиционные факторы риска

Для цитирования: Каретникова В.Н., Неешпапа А.Г., Пеганова Х.А. Традиционные и нетрадиционные факторы риска развития инфаркта миокарда в молодом возрасте. РМЖ. Медицинское обозрение. 2024;8(1):26–30. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-1-4.

Traditional and non-traditional risk factors for myocardial infarction in young adults

V.N. Karetnikova^{1,2}, A.G. Neeshpapa¹, Kh.A. Peganova³

¹ResearCh Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

³L.S. Barbarash Kuzbass Clinical Cardiology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

In a world that is constantly changing, the emergence of certain diseases, such as cardiovascular disorders (CVD), is also changing. It is evident that there are unique characteristics of premorbid background, risk factors, pathogenesis, and course of CVD in young individuals compared to older individuals. Currently, there are no effective measures for primary prevention of CVD in young patients, and the use of risk-metric resources is limited due to their focus on elderly patients. Traditional risk factors for CVD are typically used to create an objective patient profile and determine the appropriate diagnostic pathway. Non-traditional risk factors may not be immediately apparent, but they also play a role in the development of cardiac disorders in young patients and should be taken into consideration. Physicians should exercise caution when considering both traditional and non-traditional risk factors in young patients with chest pain. This may necessitate more detailed monitoring of the patient's condition. Timely medical care and management of comorbidities can significantly improve prognosis and maintain work capacity, which is particularly important at a young age. A personalized approach to the management of young patients is required for all of these entities. Therefore, the issue of cardiovascular disease in young patients is currently urgent.

Keywords: myocardial infarction, young patients, traditional risk factors, non-traditional risk factors

For citation: Karetnikova V.N., Neeshpapa A.G., Peganova Kh.A. Traditional and non-traditional risk factors for myocardial infarction in young adults. Russian Medical Inquiry. 2024;8(1):26–30 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-1-4.

Введение

Согласно общемировой тенденции в настоящее время сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной неблагоприятных исходов у пациентов молодого и среднего (18–50 лет) возраста [1].

В 2015 г. Генеральная ассамблея ООН определила ССЗ в качестве конкретной цели для сокращения преждевременной смертности от неинфекционных заболеваний на треть к 2030 г., что требует инновационных решений для раннего выявления и

целенаправленного лечения, основанного на эффективном анализе больших массивов фактических данных для гендерноориентированной терапии и вмешательств [2].

Следует отметить, что ССЗ у молодых людей являются важной

социально-экономической проблемой из-за потенциальной потери или ограничения работоспособности и увеличения экономического бремени для системы здравоохранения и государства в целом. При этом молодые люди могут быть менее осведомлены о наличии у них факторов сердечно-сосудистого риска и с меньшей вероятностью обсуждают изменение образа жизни в рамках первичной профилактики [3].

Цель обзора: рассмотреть роль факторов, оказывающих влияние на развитие сердечно-сосудистой патологии у лиц в молодом возрасте. Работа не является систематическим обзором. Изучена литература по теме в англоязычных базах данных PubMed, Google Scholar и русскоязычной базе данных eLibrary за период с 2017 по 2023 г.

Эпидемиология ССЗ в молодом возрасте

Обращают на себя внимание эпидемиологические данные, которые демонстрируют тенденцию к росту заболеваемости ССЗ среди молодого населения в последние десятилетия. Согласно мнению ряда авторов это связано с большим влиянием факторов сердечно-сосудистого риска на лиц молодого и среднего возраста в общей популяции. При данных обстоятельствах защита, обусловленная молодым возрастом, ослабевает [1]. В дополнение к традиционным факторам сердечно-сосудистого риска (артериальная гипертензия (АГ), курение, метаболический синдром (МС) и др.) следует подчеркнуть роль нетрадиционных факторов, таких как хронические воспалительные заболевания, аутоиммунные системные заболевания, употребление наркотиков [4]. Об истинной распространенности ССЗ среди лиц молодого возраста сложно судить в связи с имеющимися ограничениями популяционных исследований и данных статистики в отношении этой возрастной категории. Однако следует отметить увеличение заболеваемости ишемической болезнью сердца

(ИБС) среди молодого населения [5]. Одним из проявлений ИБС является инфаркт миокарда (ИМ). В российском регистре острого ИМ за 2005–2007 гг. указано, что число лиц молодого возраста составило 4,3 %, а уровень летальности достиг 14 %, в 2012–2014 гг. доля ИМ у молодых составила 5,7 %, а летальность несколько снизилась – до 12,8 % без статистически значимого отличия от показателей 2005–2007 гг. Обсуждая гендерные различия, следует отметить, что 90 % пациентов, включенных в регистр, относились к мужскому полу [6].

Современное поколение молодых людей живет в динамичной среде, претерпевающей серьезные социальные, экономические, технологические изменения, что не может не отражаться на характере питания, уровне физической активности и психоэмоциональном состоянии, а также на социально-экономическом положении. Все это диктует необходимость активной, своевременной и объективной оценки факторов риска (ФР) развития ССЗ в молодом возрасте [7].

Традиционные ФР ССЗ среди лиц молодого возраста

Курение действует синергично с АГ, сахарным диабетом (СД) и дислипидемией, увеличивая риск ССЗ, вызывая вазорегуляторную дисфункцию, усиление воспаления (увеличение уровня лейкоцитов в крови, С-реактивного белка и воспалительных цитокинов), способствуя формированию проатерогенного липидного профиля [8]. Необходимо обратить внимание на то, что горячие табачные изделия, кроме сигарет, также повышают риск ССЗ. Электронные сигареты представляют собой негорючие альтернативные табачные изделия, которые, в отличие от обычных сигарет, не сжигают табак с образованием продуктов стгорания, имеющих максимально негативное влияние на сердечно-сосудистое здоровье. Но хотя электронные сигареты и содержат менее токсичный материал, они оказывают

негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему. В целом курение сокращает продолжительность жизни человека примерно на 10 лет [9].

Артериальная гипертензия – хорошо известный ФР развития ССЗ. По данным ЭССЕ-РФ-2 [6], АГ встречалась у 49,1 % мужчин 25–64 лет, при этом в возрасте 25–34 года этот показатель составил 25,5 %, в возрасте 35–44 года – 44,7 %. В России АГ встречается примерно у 40 % женщин вне зависимости от возраста. По данным исследования ЭССЕ-РФ-2 [6], АГ среди лиц молодого возраста была более характерна для мужчин. Несмотря на то, что генез АГ у молодых зачастую несколько иной, чем у пациентов старших возрастных групп (гипертония белого халата, гиперadreнергические состояния, гипертензия, вызванная гормонопродуцирующими опухолями, и др.), данные многих исследований подтверждают, что наличие систолической и диастолической АГ в молодом возрасте, как и в пожилом, является независимым ФР развития ССЗ. Систематический обзор литературы, выполненный D. Luo et al. в 2020 г. [10], основанный на 17 клинических протоколах с участием примерно 4,5 млн молодых людей, позволил сделать основные выводы об этой проблеме: между категориальными повышениями артериального давления и повышением риска сердечно-сосудистых событий существует прямая связь; у молодых людей, как и у пациентов старших возрастных групп, наблюдаются непрерывные и градуированные ассоциации АГ с ИБС, инсультом, а также смертностью от всех причин. Важно отметить, что эпизоды повышения АД зачастую начинают отслеживаться с возрастом, а повреждение органов-мишеней происходит достаточно рано и при относительно небольших повышениях уровня АД, что подтверждает необходимость периодического контроля давления в молодом возрасте как простой и эффективной меры скрининга АГ.

Ожирение. Высокая распространенность избыточной массы тела и ожирения, основных компонентов МС, среди детского и взрослого населения повышает риск осложнений для здоровья. По данным Всемирной организации здравоохранения, общая распространенность ожирения во всем мире почти утроилась с 1975 г. В 2016 г. 39 % взрослых в возрасте 18 лет и старше имели избыточную массу тела, 13 % страдали ожирением. Ожирение связано с высокой частотой возникновения хорошо известных сердечно-сосудистых ФР: дислипидемии, АГ и СД. Было показано, что существование континуума, связанного с этими состояниями, когда патологические процессы начинаются в результате действия нескольких ФР, приводит к необратимым изменениям и сердечно-сосудистым осложнениям через повреждение эндотелия, ремоделирование сосудов и миокарда, а также ведет к прогрессированию атеросклероза. Эти изменения могут начаться уже в детстве и со временем значительно увеличить риск ССЗ, в том числе ИМ, у молодых людей [11].

Дислипидемии – количественные изменения концентрации общего холестерина, соответствующих фракций или триглицеридов в плазме. Дислипидемии могут быть результатом первичных изменений метаболизма липопротеинов, вызванных различными генетическими причинами (первичные дислипидемии) или следствием экзогенных факторов или других патологий (вторичные дислипидемии). Комбинированные дислипидемии являются результатом ассоциации важных эпигенетических воздействий и факторов окружающей среды с ФР ССЗ. Имеющиеся данные указывают на взаимосвязь между гиперлипидемией (включающей повышенные уровни холестерина и его атерогенных фракций (апо-В, триглицериды, липопротеин низкой плотности, липопротеин (а)) в раннем возрасте и изменениями слоя артериальной интимы, что подтверждает гипотезу о том,

что атеросклероз имеет раннее начало, являясь хроническим и прогрессирующим процессом как при первичной, так и при вторичной дислипидемии [12]. Молодые люди с семейной гиперхолестеринемией подвергаются очень высокому риску развития ИБС. Повышенные уровни липопротеинов низкой плотности и сниженные уровни липопротеинов высокой плотности чаще выявляются у лиц с ИБС в возрасте до 40 лет по сравнению с теми, у кого заболевание развивается после 60 лет. Пациенты с ИМ молодого возраста также имеют более высокие уровни общего холестерина. Более половины молодых пациентов, перенесших ИМ, страдают гиперлипидемией. Наследственные гиперлипидемии также широко распространены среди пациентов с ранним ИМ [13].

Сахарный диабет 2 типа (СД2) – ФР развития ССЗ вне зависимости от возраста его дебюта. Нельзя не отметить СД2 как одну из основных составляющих сердечно-сосудистого континуума. Доля пациентов с СД2 в возрасте 20–44 лет составляет 4,9%, а в возрасте от 45 до 65 лет увеличивается до 45,6 %. Смертность от ССЗ в период с 1979 по 2011 г. снизилась в целом на 68 %, но имеются существенные различия в темпах ее снижения между лицами в возрасте старше 65 лет (в данной когорте величина ежегодного снижения смертности практически удвоилась и составила 4,4–5,0 %) и лицами моложе 55 лет, для которых темпы ежегодного снижения смертности были значительно ниже (1,0–1,8 %) [6]. За последние два десятилетия популяционная заболеваемость СД увеличилась, особенно в возрастной группе до 40 лет (отмечается рост заболеваемости преимущественно СД2), более того, отмечен рост встречаемости данной патологии даже среди детей и подростков. Помимо того факта, что начало СД в молодом возрасте влечет за собой более длительное воздействие этого заболевания и его осложнений по сравнению с вариантами позднего начала, появляется все больше

доказательств того, что СД2 с более ранним дебютом характеризуется более интенсивным прогрессированием и ассоциирован с более высоким риском развития ССЗ по сравнению с лицами того же возраста, но с СД1. Это, вероятно, связано с более высокой распространенностью сердечно-сосудистых ФР и их сочетаний у пациентов с СД2. При этом, несмотря на относительно низкую частоту ССЗ у лиц в возрасте моложе 30 лет, этот риск увеличивается со временем, достигая промежуточного уровня уже к 30–39 годам у значительной части пациентов, особенно у лиц с большей длительностью анамнеза СД: 10-летней продолжительностью СД2 или 20-летней продолжительностью СД1. Около 50 % лиц с СД2 в возрасте 30–39 лет имеют коронарные атеромы по данным компьютерной томографии-ангиографии. При СД1 сердечно-сосудистые осложнения ассоциируются со средним возрастом 40 лет и также связаны с продолжительностью СД и другими факторами сердечно-сосудистого риска [10].

Генетическая предрасположенность. Следует отметить, что в большинстве случаев генетическая предрасположенность является лишь предпосылкой для возникновения патологии под воздействием других ФР среды. Анализ молекулярно-генетических маркеров может повысить эффективность мероприятий по ранней профилактике заболеваний у их носителей, что как минимум приведет к смещению сроков дебюта заболевания и уменьшит тяжесть течения [14].

Употребление психоактивных средств наиболее характерно для лиц молодого возраста. Употребление кокаина является заметным ФР нефатальных сердечных приступов у молодых людей. На фоне приема данного наркотического препарата часто возникает вазоспазм и, как следствие, ИМ. Помимо этого, кокаин непосредственно способствует тромбообразованию. У людей, употребляющих данный вид наркотика, ускоряются процессы атерогенеза, в том числе в коро-

нарных артериях. Амфетамин и его производные приводят к гиперактивации симпатической нервной системы, за счет чего растет частота сердечных сокращений, повышаются сократимость желудочков, постнагрузка и развивается вазоспазм, все это может привести к ИМ [15].

Психоэмоциональный фактор. Стресс (острый или хронический) может приводить к ИМ, это является наиболее характерным ФР развития ССЗ для молодых женщин. Влияние стресса, активирующее симпатoadреналовую систему и воспаление, приводит к эндотелиальной дисфункции, изменениям реактивности сосудов, повышению свертываемости крови и атерогенезу [16].

Нетрадиционные ФР ССЗ у лиц молодого возраста

Патологии коронарных артерий в виде врожденных аномалий отхождения коронарных артерий, аневризм, миокардиальных мостиков являются важными причинами ИМ у молодого населения. Аномальный ход коронарной артерии, особенно между аортой и легочной артерией, может привести к тяжелой ишемии из-за сужения просвета на фоне внешнего сдавления. Дилатированная легочная артерия у пациентов с тяжелой легочной гипертензией также может быть причиной ИМ в молодом возрасте. Миокардиальный мостик является редкой причиной ИМ в целом, но распространенность такой аномалии относительно высока у пациентов с ИМ молодого возраста [17]. Исследование J.R. Burt et al. [18], в которое были включены 884 пациента в возрасте от 18 до 30 лет с болью в груди, показало, что наиболее распространенной аномалией коронарных артерий был миокардиальный мостик, приводивший к острому коронарному синдрому в 17,3 % случаев, по сравнению с ИБС, которая была выявлена только у 4,3 %.

Острые и хронические инфекции повышают риск ИМ и атеросклероза. Острые инфекции, проявляющиеся лихорадкой, та-

хикардией, гипоксией и т.д., могут привести к несоответствию между поступлением кислорода к сердцу и потребностью в нем, что ведет к ишемии миокарда и острым коронарным событиям. Хронически протекающие инфекции могут быть причиной, потенцирующей воспаление низкой степени активности, что способствует атерогенезу. К наиболее известным инфекционным агентам, способствующим атеросклеротическому процессу, относят хламидии, микоплазму и хеликобактер пилори. Вегетации на аортальном или митральном клапанах могут стать причиной ИМ при инфекционном эндокардите [13].

Пандемия COVID-19 также ускорила рост числа молодых людей, страдающих ИМ. Коронавирус способствует проявлению различных сердечно-сосудистых синдромов, включая перикардиальный выпот, миокардит и острые коронарные события. В настоящее время существуют теории об остром повреждении миокарда у пациентов с COVID-19, которое в последующем вызывает обструктивную ИБС и ИМ. У пациентов с COVID-19 лихорадка и тахикардия увеличивают потребность миокарда в кислороде, в то время как гипоксия снижает доставку кислорода к сердцу, приводя к ишемии миокарда. Коагулопатия также может иметь место при COVID-19. В комбинации эти факторы ведут к тому, что у молодых пациентов с тяжелым течением COVID-19 повышаются риски развития ИМ [13, 19].

Приобретенная или наследственная тромбофилия составляет примерно 5 % всех причин ИМ у молодых пациентов. Чем меньше возраст пациентов с ИМ, тем выше вероятность сопутствующей тромбофилии. Некоторые генетические мутации, нарушающие баланс между коагуляцией и фибринолизом, являются хорошо известными ассоциациями с ИМ у молодых людей. Тромбофилии также повышают риск образования внутрижелудочковых тромбов при ИМ у лиц молодого возраста. Протром-

ботические мутации в сочетании с курением сигарет повышают риск развития ИМ, причем особенно это влияет на молодых женщин (риск ИМ повышается в 12 раз). Применение оральные контрацептивов также связано с повышенным риском ИМ, что в сочетании с курением многократно увеличивает риски [13].

Гипергомоцистеинемия. Исследования, проведенные за последние два десятилетия, выделяют гипергомоцистеинемия как важнейший фактор, способствующий развитию атеросклеротических заболеваний сосудов. Исследование J. Sun et al. [20] показало, что гипергомоцистеинемия достоверно связана с наличием острого коронарного синдрома и тяжестью стеноза коронарных артерий у молодых пациентов в возрасте до 35 лет.

Артериит Такаясу – хронический гранулематозный васкулит, который в первую очередь поражает аорту и ее основные ветви. Это довольно редкое заболевание с частотой встречаемости 1–3 случая на 1 млн человек в США и Европе, наиболее распространено среди девочек и женщин в возрасте от 10 до 40 лет. Хотя поражения, характерные для этого артериита, чаще регистрируются в области грудной и брюшной аорты, у трети взрослых пациентов в процесс вовлечены коронарные артерии. У взрослых с артериитом Такаясу и поражением коронарных артерий хуже клинические исходы и более высокая смертность [21].

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). Крупные популяционные исследования продемонстрировали повышенный (по меньшей мере в 1,5 раза) скорректированный риск ИМ среди пациентов с ВИЧ. Низкое количество CD4 и высокие уровни РНК ВИЧ в плазме связаны с повышенным риском преждевременного ИМ. Этот риск не зависит от вредных метаболических эффектов антиретровирусной терапии, а также от традиционных ФР атеросклероза. Связанные с ВИЧ-инфекцией хроническое воспаление, иммунная

активация и последующая эндотелиальная дисфункция являются механизмами, приводящими к развитию ИМ [22].

Системная красная волчанка (СКВ). Даже при отсутствии атеросклеротического поражения коронарных артерий молодые пациенты с СКВ предрасположены к ИМ через механизм тромбоза коронарных артерий, эмболизацию или коронарный артериит. СКВ – гетерогенное аутоиммунное заболевание, имеющее хорошо установленную ассоциацию с эндотелиальной дисфункцией и системным воспалением, которое способствует преждевременным проявлениям атеросклероза. Было выявлено, что пациенты с СКВ имеют более высокий скорректированный риск развития ИМ по сравнению с контрольной группой, не страдающей СКВ [21]. Авторы исследований [23, 24] обнаружили, что у пациентов с СКВ в возрастной группе от 35 до 44 лет вероятность развития ИМ была более чем в 50 раз выше по сравнению со здоровыми лицами из контрольных групп. Таким образом, СКВ – серьезный нетра-

диционный ФР ССЗ у молодых пациентов.

Ревматоидный артрит (РА) – независимый ФР развития ИМ у молодых людей. Проведенный мета-анализ [25] продемонстрировал, что пациенты с РА имели более высокий риск ИБС (отношение рисков 1,26 (95 % доверительный интервал 1,04–1,52), $p = 0,021$) по сравнению с контрольной группой. Механизмы, являющиеся причиной ИМ у пациентов с РА, связаны с сосудистой дисфункцией и дестабилизацией бляшек вследствие хронического воспаления. При этом длительность заболевания РА является независимым ФР ССЗ [26].

Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). Существует высокая распространенность ранее недиагностированного СОАС у молодых пациентов, поступивших с ИМ, среди которых 42 % имеют тяжелый СОАС. Независимая связь между СОАС и ИМ в настоящее время общепризнана и связана с окислительным стрессом, который приводит к повреждению эндотелия, в том числе коронарного микроциркуляторного русла [22, 27].

Заключение

Инфаркт миокарда у лиц молодого возраста является серьезной проблемой. Настороженность врачей в плане острых коронарных событий у этой категории пациентов зачастую снижена, тем не менее следует помнить, что под влиянием негативного воздействия ФР так называемая защита, связанная с молодостью, ослабевает. Осведомленность в плане рисков развития может помочь в последующей их коррекции, что уменьшит вероятность развития ИМ и улучшит прогноз у данной категории пациентов. Последствия перенесенного в молодом возрасте ИМ могут быть довольно непростыми (психологически, физически, экономически), поэтому крайне важна корректная и своевременная индивидуально ориентированная терапия данного заболевания с акцентом на основную этиологическую причину и снижение рисков развития повторного эпизода. Многие традиционные и нетрадиционные ФР при успешной коррекции нивелируют свои негативные эффекты относительно рисков развития ИМ.

Список литературы:

1. Andersson C., Vasan R.S. Epidemiology of cardiovascular disease in young individuals. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(4):230–240. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.154.
2. Vogel B., Acevedo M., Appelman Y. et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet.* 2021;397(10292):2385–2438. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00684-X.
3. Vikulova D.N., Grubisic M., Zhao Y. et al. Premature Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Trends in Incidence, Risk Factors, and Sex-Related Differences, 2000 to 2016. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(14):e012178. DOI: 10.1161/JAHA.119.012178.
4. Mahtta D., Khalid U., Misra A. et al. Premature Atherosclerotic Cardiovascular Disease: What Have We Learned Recently? *Curr Atheroscler Rep.* 2020;22(9):44. DOI: 10.1007/s11883-020-00862-8.
5. Vaideeswar P., Tyagi S., Singaravel S. Pathology of atherosclerotic coronary artery disease in the young Indian population. *Forensic Sci Res.* 2019;4(3):241–246. DOI: 10.1080/20961790.2019.1592315.
6. Веретюк В.В., Цыганкова О.В., Аметов А.С. Оценка сердечно-сосудистого риска у молодых мужчин. *ДокторРу.* 2023;22(4):7–17. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-7-17. [Veretyuk V.V., Cygankova O.V., Ametov A.S. Assessment of cardiovascular risk in young men. *DoktorRu.* 2023;22(4):7–17 (in Russ.)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-4-7-17.
7. Gooding H.C., Gidding S.S., Moran A.E. et al. Challenges and Opportunities for the Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease Among Young Adults: Report From a National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(19):e016115. DOI: 10.1161/JAHA.120.016115.
8. Авдеева И., Бурко Н., Квасова О. и др. Синдром раннего сосудистого старения: патогенез и возможности медикаментозной коррекции. *Врач.* 2019;30(12):10–13. DOI: 10.29296/25877305-2019-12-03. [Avdeeva I., Burko N., Kvasova O. et al. Early vascular aging syndrome: pathogenesis and possibilities of drug correction. *Vrach.* 2019;30(12):10–13 (in Russ.)]. DOI: 10.29296/25877305-2019-12-03.
9. Stone N.J., Smith S.C.Jr., Orringer C.E. et al. Managing Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Young Adults: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(8):819–836. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.12.016.
10. Luo D., Cheng Y., Zhang H. et al. Association between high blood pressure and long term cardiovascular events in young adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020;370:m3222. DOI: 10.1136/bmj.m3222.
11. Drozd D., Alvarez-Pitti J., Wójcik M. et al. Obesity and Cardiometabolic Risk Factors: From Childhood to Adulthood. *Nutrients.* 2021;13(11):4176. DOI: 10.3390/nu13114176.

Полный список литературы находится в редакции

Информационное письмо специалистам

Приложение 1.

Уважаемый специалист здравоохранения!

Филиал АО «Берлин-Хеми АГ» в Республике Казахстан по согласованию с Комитетом медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан сообщает вам об изменениях в составе вспомогательных веществ лекарственных препаратов L-Тироксин 50 (РК-ЛС-5-№014570, МНН левотироксин), L-Тироксин 100 (РК-ЛС-5-№014571, МНН левотироксин) и рекомендует наблюдение за пациентами, переходящими с одной таблетки на другую.

Предыдущий состав вспомогательных веществ	Новый состав вспомогательных веществ
Кальция гидрофосфата дигидрат Целлюлоза микрокристаллическая Натрия крахмала гликолят (тип А) Декстрин Длинноцепочечные частичные глицериды	Цистеина гидрохлорида моногидрат (частично содержится в таблетках как цистин) Целлюлоза микрокристаллическая Крахмал кукурузный Крахмал прежелатинизированный Магния оксид легкий Тальк

В новом составе вспомогательных веществ, в отличие от старого, содержание натрия во вспомогательных веществах отсутствует. Новый состав считается «не содержащим натрия» в соответствии с приложением к руководству Европейской комиссии по вспомогательным веществам (SANTE-2017-11668), EMA/CHMP/302620/2017 Rev. 1* (*Rev. 1 включает обновление этанола), ноябрь 2019 г. Новый состав защищен патентом ЕС со сроком действия до 2 февраля 2038 года.

- Новый состав вспомогательных веществ таблеток обеспечивает повышенную стабильность активного вещества в течение всего срока годности препарата.
- Порядок приема препарата L-Тироксин и контроль за его применением остаются неизменными.
- Рекомендуется наблюдение за пациентами, переходящими с одной таблетки на другую, поскольку переход на другую может спровоцировать дисбаланс щитовидной железы. Это включает в себя клиническую и лабораторную оценку, чтобы убедиться, что индивидуальная доза пациента остается подходящей.
- Особое внимание следует уделять уязвимым группам (например, пациентам с раком щитовидной железы, сердечно-сосудистыми заболеваниями, беременным женщинам, детям и пожилым людям).

Для врачей, назначающих препарат:

- Убедитесь, что индивидуальная суточная доза пациента остается подходящей, используя клинические и лабораторные показатели.
- При необходимости скорректируйте дозировку в соответствии с клинической реакцией пациента и результатами лабораторных исследований.
- Убедитесь, что пациенты достаточно информированы.

Для фармацевтов:

- Посоветуйте пациентам принимать таблетки L-Тироксин с новым составом вспомогательных веществ точно так же, как и таблетки L-Тироксин старой формулы.
- Посоветуйте пациентам обратиться к врачу за консультацией о необходимости контроля при переходе с одной таблетки на другую.
- Посоветуйте пациентам не возвращаться к таблеткам L-Тироксин старой формулы после перехода на таблетки L-Тироксин новой формулы.
- Помните об изменении дизайна упаковки (см. Приложение 2).

Общие сведения о проблеме безопасности

В утвержденных инструкциях по медицинскому применению лекарственных средства L-Тироксин 50 (согласно Приказу № N069973 от 19.12. 2023 г.) и L-Тироксин 100 (согласно Приказу № N069978 от 19.12. 2023 г.) имеют показания:

- замещение тиреоидных гормонов при гипотиреозе любой этиологии;
- профилактика рецидива зоба после удаления эутиреоидного зоба;

- эутиреоидный доброкачественный зоб; адъювантная терапия на фоне терапии гипертиреоза тиреостатиками после достижения состояния эутиреоза;
- супрессивная и заместительная терапия при злокачественных новообразованиях щитовидной железы, в основном - после тиреоидэктомии.

Препараты показаны к применению во всех возрастных группах пациентов.

Обновленный состав вспомогательных веществ таблеток L-Тироксин 50 и L-Тироксин 100 характеризуется улучшенной стабильностью активного вещества в течение всего срока годности препарата.

Биоэквивалентность старой и новой формул была подтверждена исследованиями биодоступности. Однако у некоторых пациентов усвоение действующего вещества может различаться.

Необходимо подтвердить клиническими и лабораторными исследованиями, что индивидуальная суточная доза пациента остается подходящей после перехода на таблетки L-Тироксин новой формулы. Тест на уровень ТТГ обеспечивает надежную основу для такого подтверждения. Тесты на свободный Т4 оправданы при определенных специфических условиях. При необходимости дозировка должна быть скорректирована в зависимости от клинической реакции пациента и результатов лабораторных исследований.

Если у вас возникли какие-либо вопросы, просим обращаться в Филиал АО «Берлин-Хеми АГ» в Республике Казахстан 050051, г. Алматы, ул. Луганского, 54, коттедж № 2.

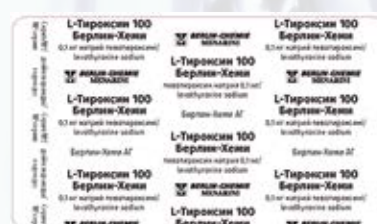
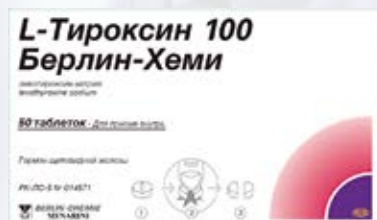
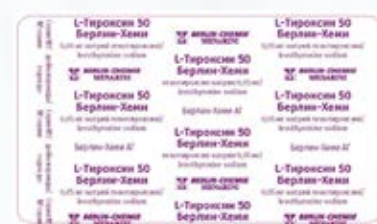
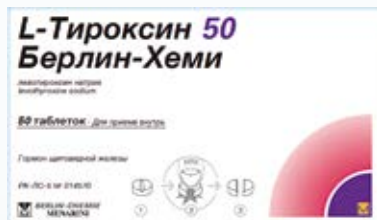
Телефон: +7 727 2446183, 2446184, 2446185, адрес электронной почты: Kazakhstan@berlin-chemie.com

Директор Филиала АО «Берлин-Хеми» АГ И. Матошко
 Руководитель научно-медицинского отдела Филиала АО «Берлин-Хеми» АГ
 в Республике Казахстан Д. Абдрахманова

Приложение 2:

Предыдущая упаковка:

Новая упаковка:



Комбинация L-аргинина, L-карнитина и инозина: ответы на основные практические вопросы семейных врачей



Н.Н. Сидорова,

доктор мед. наук, профессор кафедры военной общей практики – семейной медицины Украинской военно-медицинской академии (Киев, Украина), член ESC, HFA, EACVI, EAPC, EHRA, AKU, AAM, АПАМ

Уже более года в Украине доступна комбинация L-аргинина, L-карнитина и инозина, теоретические преимущества и научное обоснование применения которой были представлены ранее [1].

За это время указанная комбинация, зарегистрированная как диетическая добавка (ДД), нашла своих сторонников среди врачей и пациентов, однако в процессе применения стали возникать вопросы, требующие разъяснения и предоставления существующей научной или регламентной базы для лучшего понимания потенциальной пользы и возможностей такой комбинации в реальной клинической практике. Цель данной статьи – ответить на самые частые и актуальные вопросы.

Представленная комбинация является ДД и не входит в стандарты ведения пациентов с сердечно-сосудистой патологией в Украине. Может ли семейный врач назначать это средство?

Использование средств медицинского назначения регламентируется Министерством здравоохранения (МЗ) Украины. Для ДД регистрация проводится в соответствии с процедурой «Государственная регистрация пищевых продуктов для специального диетического потребления, функциональных пищевых продуктов и диетических добавок» [2]. Соответствующие регуляторные органы МЗ Украины дают разрешение на продажу и применение перечисленных средств, утверждают информацию-вкладыш с перечнем показаний и противопоказаний к применению указанных в документе средств. Это касается также и ДД, для которых регистрация МЗ Украины обязательна, равно как и определение условий для их использования. Следовательно, для надлежаще зарегистрированных ДД нет ограничений в использовании в соответствии с определенными в их листке-вкладыше условиями. Впрочем, в случае рекомендации по назначению ДД врач должен предупредить пациента, что ДД не является лекарственным средством и используется для диетического сопровождения лечения патологии, а не самого лечения. Это важный и очень принципиальный момент. Пациент, в свою очередь, может принять или отклонить такую рекомендацию, исходя из предоставленного ему врачом объяснения.

На первый взгляд кажется, что ДД находятся вне современных стандартов лечения сердечно-сосудистой патологии, но это не так. ДД, содержащая омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, прежде всего докозагексаеновую и эйкозапентаеновую, входит в международные стандарты ведения дислипидемий, в

частности гипертриглицеридемий, также рекомендована к использованию у больных хронической сердечной недостаточностью [3, 4]. Кроме того, в Руководстве Европейского общества кардиологов по ведению дислипидемий 2019 года выделен отдельный раздел «ДД и функциональные виды питания для лечения дислипидемий», где рассмотрена роль фитостеролов, препаратов на базе красного ферментированного риса (стандартизированного по монаколину К), пищевой клетчатки, сои, поликозанолола, берберина, омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (в частности, альфа-линолевой кислоты) [4].

Интересно, что всемирно известная Mayo Clinic (США) на собственном сайте предоставляет информацию о лечебных субстанциях и упоминает там компоненты комбинации L-аргинина, L-карнитина и инозина (табл. 1).

Известно, что пациенты часто сами покупают ДД в аптеке/специализированных магазинах, выбирая средство в соответствии с собственными предпочтениями. Впрочем, такое использование ДД иногда может оказаться неоптимальным. Использовать большинство ДД следует под контролем семейного врача. Например, препараты красного ферментированного риса, упомянутые в последнем Руководстве Европейского общества кардиологов по ведению дислипидемий, содержат монаколин К – фактически ловастатин (обычно в дозе 10 мг) [9]. Неучтенное использование такой ДД пациентом, который уже принимает статины, может привести к чрезмерной стагнотерапии и, как следствие, к увеличению риска развития побочных действий такой терапии.

В настоящее время существует распределение всех ДД на пять больших групп в зависимости от преимущественного механизма влияния на состояние здоровья человека. Комбинация L-аргинина, L-карнитина

Таблица 1. Данные на сайте Mayo Clinic (США) по применению L-аргинина, L-карнитина и инозина

Субстанция	Показания (позиция Mayo Clinic)	Особенности
L-аргинин [5]	Стенокардия, легочная/артериальная гипертензия, эректильная дисфункция	
L-карнитин [6]	Недостаточность карнитина вследствие: <ul style="list-style-type: none"> • хронической болезни почек + диализ; • дефицита из-за особенностей питания или по другой причине 	Цитата: «Определенные формы L-карнитина были утверждены U.S. Food and Drug Administration именно для медицинского применения и доступны ТОЛЬКО после назначения вашим врачом» [6]
Инозин	Описание и показания в базе данных отсутствуют, у субстанции нет регистрации в США	Клиника принимала участие в исследовании III фазы по использованию инозина в лечении болезни Паркинсона (The Safety of Urate Elevation in PD (SURE-PD) study, NCT ID: NCT02642393) [7, 8]

и инозина, зарегистрированная как ДД, может быть отнесена одновременно к нутрицевтикам и парафармацевтикам. Нутрицевтики применяют с целью коррекции химического состава пищи и доведения содержания природных нутриентов (макро- и микронутриентов) до оптимального для здорового человека уровня суточного потребления, тогда как парафармацевтики применяют с целью профилактики, вспомогательной терапии и поддержания функционального состояния различных органов и систем в пределах физиологической нормы [10].

Следует также отметить, что конкретные компоненты некоторых ДД в связи с доказанным лечебным эффектом могут быть зарегистрированы как лекарственные средства. В комбинации, рассматриваемой в данной статье, по крайней мере, L-аргинин и инозин в Украине зарегистрированы как лекарственные средства, в частности L-аргинин как рецептурный препарат [11]. Зарегистрирована в Украине и рецептурная лекарственная форма комбинации L-аргинина, L-карнитина для внутривенного введения [12], поэтому желательно, чтобы назначение и применение ДД, содержащей указанные компоненты, проходили под контролем лечащего врача.

Можно ли заменить комбинацией L-аргинина, L-карнитина и инозина метаболическую терапию при сердечно-сосудистых заболеваниях? В чем разница по эффекту между этой комбинацией и, например, триметазидином?

Комбинация L-аргинина, L-карнитина и инозина зарегистрирована как ДД, что определяет круг ее применения. Если проанализировать и свести вместе показания отдельных компонентов этой комбинации, то увидим, что она применима с целью устранения потенциального дефицита указанных компонентов в физиологических условиях или при тяжелом течении патологии внутренних органов (табл. 2).

Таблица 2. Состояния для назначения комбинации L-аргинина, L-карнитина и инозина на основании анализа показаний к назначению отдельных субстанций в соответствующих инструкциях, листках-вкладышах

L-карнитин	L-аргинин	Инозин
Значительные физические, эмоциональные нагрузки, спорт, бодибилдинг, медицина экстремальных профессий		
Астения, кахексия, гипоксия разного генеза		
Мужское бесплодие		
		Гепатопатии разного генеза
Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС)		
Карнитин-дефицитные состояния (в т. ч. синдром Марфана и т.п.)	Дисфункция эндотелия, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность	Любые заболевания ССС
Нарушения липидного обмена		
	Нарушение углеводного обмена	
Отдельные показания для субстанций		
Состояния с риском дефицита карнитина: вегетарианство, диета с ограничением мяса, процесс похудения, анорексия	Эректильная дисфункция	
Сниженная моторно-секреторная функция пищеварительного тракта	Задержка развития	
	Курение	
	Заживление ран (в т. ч. послеоперационных)	
	Антиэйджинг-терапия	
	Заболевания опорно-двигательного аппарата	

Следует отдельно подчеркнуть, что применение ДД является мерой выбора не только у пациентов, но и у здоровых лиц в определенных условиях (истощение, значительные физические нагрузки, реабилитация в послеоперационный период, вегетарианство, курение и т.п.).

Актуальной для Украины проблемой является лечение раненых вследствие боевых действий, в частности профилактика развития у этих пациентов вторичной патологии внутренних органов, в т.ч. сердечно-сосудистой патологии. В этом контексте интересны разработки ряда авторов, где отмечена роль синдрома гиперметаболизма в развитии вторичной кардиомиопатии на фоне боевого поражения и предложен алгоритм ведения пациентов высокого риска относительно такого заболевания [13, 14]. Этот алгоритм предполагает коррекцию дисметаболизма некоторыми средствами, влияющими на метаболизм клеток и входящими в состав ДД, в частности L-аргинина, омега-3-полиненасыщенных жирных кислот; он включен в разработанную авторами организационно-функциональную модель оказания медицинской помощи терапевтического профиля раненым с боевыми поражениями.

Однако заменить препараты метаболической терапии комбинацией L-аргинина, L-карнитина и инозина нельзя, поскольку каждый метаболический препарат имеет четко определенный механизм действия, доказательную базу, а, следовательно, и место в современных руководствах по лечению ишемической болезни сердца [15]. Использование метаболических препаратов у здоровых лиц (например, со значительными физическими нагрузками) или у лиц с признаками астении, кахексии не совсем оправдано, поскольку отсутствует в показаниях инструкций, утвержденных МЗ Украины. Так, для триметазидина существует четкое показание в руководствах, а, следовательно, и в современных инструкциях: «Терапия второй линии у пациентов со стабильной стенокардией при недостаточной эффективности или непереносимости антиангинальных лекарственных средств первой линии» [15, 16].

Таким образом, комбинация L-аргинина, L-карнитина и инозина имеет широкие показания к применению как ДД, но не может заменить рекомендованные руководствами метаболические препараты, в частности триметазидин. Показаниями для применения последнего является доказанная ишемия миокарда и необходимость обеспечить жизнеспособность клетки в условиях недостатка кислорода путем оптимизации энергетических процессов в клетках через усиление анаэробного окисления глюкозы, что в свою очередь дает возможность сэкономить кислород в условиях его дефицита. Но такая оптимизация (вполне целесообразная в условиях ишемии) вряд ли будет полезна здоровому человеку, который занимается спортом, курит и не употребляет красного мяса (потенциальные показания для использования комбинации L-аргинина, L-карнитина и инозина).

Можно ли комбинацию L-аргинина, L-карнитина и инозина применять при ведении больных со злокачественными новообразованиями? Не являются ли ее компоненты канцерогенами или веществами, неблагоприятно влияющими на течение онкологической патологии?

Комбинация L-аргинина, L-карнитина и инозина не предназначена для лечения онкологической патологии. В случае терапии последней прежде всего следует строго придерживаться утвержденных в Украине протоколов для соответствующей локализации и стадии онкологического заболевания, что позволит реально повлиять на результат заболевания с позиций доказательной медицины. Отвлечение пациента на альтернативные стратегии может привести к затягиванию обращения пациента к онкологу, а, следовательно, и к потере ценного времени, пока опухоль остается курабельной. И хотя существуют работы, посвященные фоновому назначению представленных в комбинации субстанций L-аргинина и L-карнитина, единственно верной рекомендацией для врача при ведении больного с опухолью будет прежде всего сосредоточиться на стратегиях, способствующих сохранению жизни пациента.

В то же время следует отметить, что в отношении L-аргинина, L-карнитина и инозина поиск данных о потенциальной онкогенности не выявил работ, где было бы установлено такое влияние, что вполне логично, поскольку вещества, которые синтезируются в организме человека естественным путем и не являются продуктами оксидантного стресса, по логике онкогенами быть не могут. Компоненты указанной комбинации в целом не противопоказаны при опухолевых заболеваниях и не оказывают негативного влияния на течение этой патологии, что дает возможность применять их, например, при кахексии, истощении как средство сопровождения основной терапии.

Много внимания в этом контексте уделено L-аргину, о котором опубликовано не только значительное количество результатов экспериментальных и клинических исследований, но и основательных обзоров литературы [17-20]. Среди публикаций последних лет можно отметить следующие.

В экспериментальном исследовании Y. Сао и соавт. [21], опубликованном в 2016 году, включение перорально назначенного L-аргинина мышам с карциномой грудной железы достоверно подавляло рост опухоли и способствовало лучшей выживаемости, ассоциированной с уменьшением количества миелоидных супрессорных клеток, активацией иммунного ответа (рис.).

В 2019 году опубликован обстоятельный обзор «Метаболизм аргинина и его дефицит при терапии рака» [19] и систематический обзор литературы по эффектам аргинина при колоректальном раке [20]. В последнем проанализированы данные девяти исследований достаточного качества, в большинстве из которых продемонстрировано положительное влияние

препаратов L-аргинина на течение колоректального рака, однако авторы рекомендуют с осторожностью относиться к результатам проанализированных исследований. Следует отметить, что количество пациентов в этих исследованиях колебалось от 28 до 120, а доза аргинина, которую в них использовали, была высокой (около 25 г).

Использование другого компонента комбинации – L-карнитина – при опухолевых заболеваниях на современном этапе активно изучается в контексте сопровождения у пациентов с кахексией и потенциальным/установленным карнитин-дефицитным состоянием [22-25].

Например, в рандомизированном мультицентровом плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании CARPAN анализировали данные 72 пациентов с запущенными стадиями рака поджелудочной железы относительно положительного влияния L-карнитина в очень высоких дозах (4 г) [24]. Результаты исследования были впечатляющими: в течение лечения индекс массы тела у лиц группы L-карнитина вырос на $3,4 \pm 1,4$ %, тогда как в группе контроля уменьшился на $1,5 \pm 1,4$ % ($p < 0,05$), улучшились параметры метаболического статуса и качество жизни пациентов, получавших L-карнитин. Авторы работы даже отметили тенденцию к лучшим показателям общей выживаемости в группе L-карнитина (медиана 519 ± 50 суток по сравнению с 399 ± 43) и уменьшение периода госпитализации (36 ± 4 суток по сравнению с 41 ± 9). Впрочем, эта разница не достигла уровня статистической значимости.

В работе Н. Matsui и соавт. (2018) [22], которая заключалась в исследовании состояния 11 пациентов с раковой опухолью и признаками общей утомляемости в течение химиотерапии, добавление к терапии L-карнитина в дозе 1500 мг/сутки перорально улучшало самочувствие всех больных, терапия ассоциировалась с увеличением уровня альбумина и количества лейкоцитов в крови, что позволило продолжить химиотерапию в запланированном режиме без уменьшения дозы.

По результатам проведенного на год ранее мета-анализа (учитывавшего данные 12 исследований, из которых в 8 подтверждено положительное влияние L-карнитина на показатели утомляемости у больных раком) при анализе данных 3 исследований из указанных, которые имели хорошие показатели качества, L-карнитин не влиял на обусловленную онкологическим заболеванием утомляемость (стандартизованная средняя разница 0,06 балла; 95 % доверительный интервал (ДИ) от -0,09 до -0,21; $p = 0,45$). Другие исследования были исключены авторами из общего анализа, поскольку имели высокую вероятность систематических ошибок. Учитывая заинтересованность медицинского сообщества в уточнении вопроса способности L-карнитина влиять на качество жизни онкобольных, авторы рекомендуют проводить исследования с качественным дизайном и определять лиц с установленным карнитин-дефицитным состоянием.

Намного раньше были опубликованы данные о том, что распространенность дефицита карнитина в исследовании с участием пациентов с онкологическими заболеваниями достигала 78 %, что обосновывает целесообразность широкого использования L-карнитина в указанной группе больных для улучшения самочувствия и уменьшения чувства утомляемости. Рекомендованной дозой авторы считают 1250 мг/сутки [25].

Что касается инозина, то работ по его практическому использованию в лечении онкопатологии почти нет, хотя связь определенных метаболических процессов, ассоциированных с инозином и гипотетически причастных к онкозаболеваниям, активно изучается исследователями, особенно в последние годы [26]. В частности, группа авторов из США в конце 2019 года опубликовала статью, где указано, что добавление инозина усиливает противоопухольевую эффективность блокады иммунных контрольных точек или адаптивного трансфера T-лимфоцитов [27]. Описанные влияния, по мнению исследователей, отражают способность инозина снимать созданные опухолью метаболические ограничения на T-лимфоцитах *in vivo* [27]. Впрочем, этих данных пока недостаточно для создания концепции применения препаратов инозина в лечении пациентов с онкологической патологией.

Следовательно, существуют определенные положительные данные по применению L-аргинина и L-карнитина у пациентов с онкопатологией, но они не позволяют сделать убедительные выводы о целесообразности такой терапии, поскольку базируются на результатах небольших исследований, где изучали высокие дозы указанных соединений. Результаты таких исследований следует трактовать с осторожностью. Однако они наглядно демонстрируют как минимум отсутствие неблагоприятного воздействия L-аргинина и L-карнитина на течение онкологической патологии, даже в больших дозах.

Каково влияние данной комбинации/ее компонентов на давление в легочных артериях? Можно ли использовать ее при легочной гипертензии?

Положительное влияние на течение легочной гипертензии было описано для L-аргинина как в моделях на животных [28], так и в исследованиях с участием человека [29, 30], а также для L-карнитина (в эксперименте на животных [31, 32] и с участием человека [33]). Эти исследования продолжают уже много лет, в последнее время появляются новые публикации, дополнительно обосновывающие возможность применения при легочной гипертензии прежде всего L-аргинина [34]. К сожалению, клинические испытания имели небольшие выборки или вообще представляли клинические случаи, в результате чего L-аргинин и L-карнитин не внесены в руководство Европейского общества кардиологов как средства для лечения легочной гипертензии [35]. Следует отметить, что уровень асимметричного диметиларгинина предложено определять как один из

биохимических маркеров при этом патологическом состоянии [35]. В то же время в Руководстве по ведению кардиопульмональных и почечных аспектов терапии серповидноклеточной анемии 2019 года Американского общества гематологии аргинин упомянут как одно из средств лечения легочной гипертензии [36]. Mayo Clinic (США) также считает L-аргинин средством, способным положительно влиять на течение этого патологического состояния. Касательно инозина данные относительно влияния на течение легочной гипертензии отсутствуют.

Если рассматривать комбинацию L-аргинина, L-карнитина и инозина, зарегистрированную как ДД, то нельзя рекомендовать это средство для лечения легочной гипертензии в связи с недостаточной доказанностью лечебного эффекта у человека и тем фактом, что данное средство является ДД. С другой стороны, если врач видит потребность в назначении такой ДД больному легочной гипертензией по установленным показаниям, такая комбинация не противопоказана в этом случае и может быть применена.

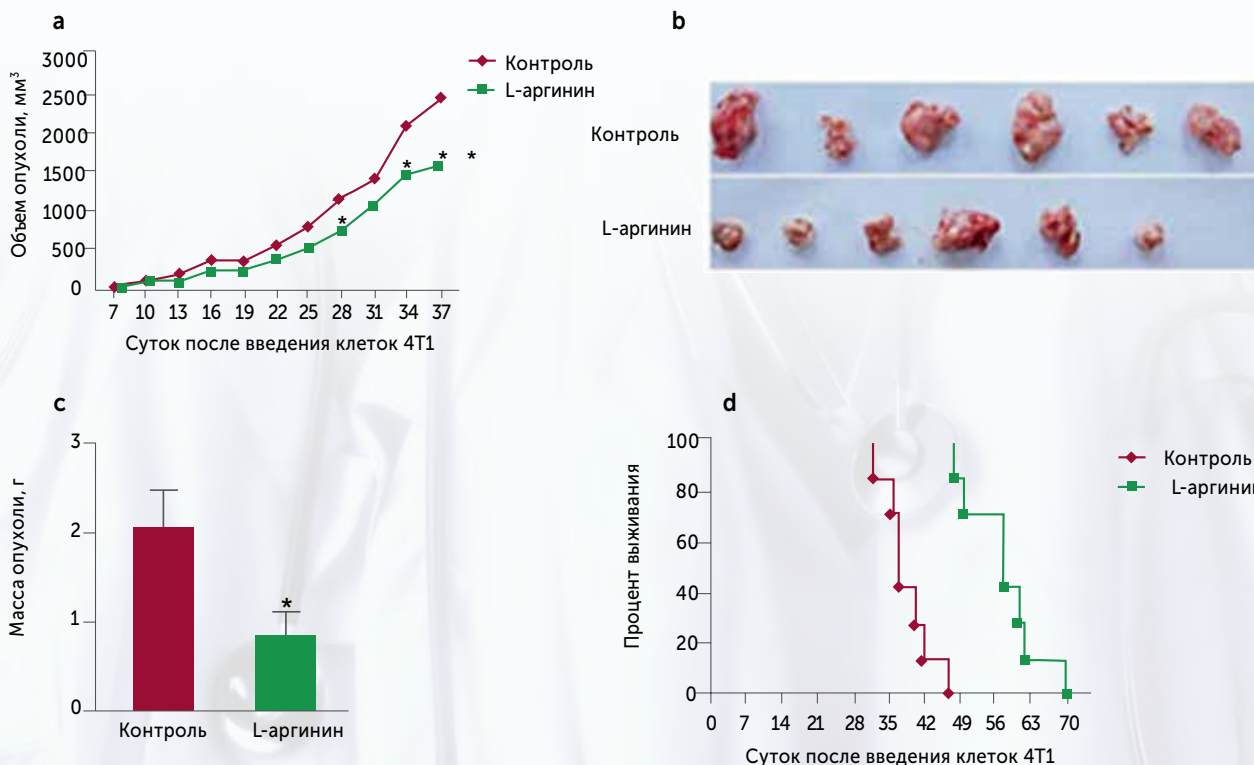
Противопоказана ли комбинация L-аргинина, L-карнитина и инозина при хронической болезни почек? Целесообразно ли ее использование при диализе?

Изучение назначения L-аргинина при хронической болезни почек базировалось на данных по

NO-дефициту и дефициту L-аргинина, развивающегося в результате указанной патологии [37]. Подавляющее количество работ, которые касались изучения L-аргинина при хронической болезни почек, датируются 1990-м и 2000-м годами. Наибольшее количество исследований, преимущественно экспериментального характера, было выполнено именно в это время [38-40]. По данным проведенных исследований, L-аргинин может влиять на течение поражения почек путем реализации таких воздействий [38]:

- повышение тока плазмы и скорости клубочковой фильтрации;
- уменьшение инфильтрации почечной паренхимы макрофагами;
- уменьшение протеинурии (в т.ч. в модели диабета);
- уменьшение объема интерстиция;
- уменьшение уровня коллагена IV;
- уменьшение уровня альфа-актина гладких мышц;
- антиоксидантный эффект;
- уменьшение гиперактивации растворимой гуанилатциклазы;
- предотвращение гиперактивации индуцибельной NO-синтазы.

Впрочем, результаты исследований не всегда были однонаправленными. Так, в исследовании H. Peters и соавт. [41] в экспериментальной модели люпус-нефрита на крысах применение L-аргинина было связано с усилением процессов фиброза и достоверно худшим



Лечение L-аргинином улучшало показатели выживаемости мышей и подавляло рост 4T1 карциномы грудной железы (а – кривая роста опухоли 4T1 в группах L-аргинина и контроля). Препараты опухоли (b) и их масса (c) после удаления у животных в конце лечения. Показатель выживаемости мышей (d) (n = 7) посуточно. Примечание: * p<0,05 и ** p<0,01 по сравнению с контролем.

Рисунок. Лечение L-аргинином мышей с карциномой грудной железы (перепечатано из [21])

прогнозом. Вполне возможно, что отрицательные данные связаны с использованием L-аргинина животного происхождения (в процитированном исследовании не указан источник L-аргинина), который обычно ассоциируют с отрицательными результатами исследований этого соединения [1]. Поэтому для заключительного решения важно провести масштабные рандомизированные контролируемые исследования именно с L-аргинином растительного происхождения.

Научно-исследовательская работа, посвященная изучению влияния добавления L-карнитина к лечению пациентов, находящихся на гемодиализе, проводилась преимущественно в то же время, что и для аргинина. Считается, что уремия приводит к карнитин-дефициту [42, 43]. С 2000-х годов такое лечение считали достаточно многообещающим, особенно в определенных группах больных (эритропоэтинрезистентная анемия, мышечные судороги или гипотензия во время диализа, астения, кардиомиопатия, сниженная фракция выброса левого желудочка сердца, мышечная слабость и миопатия) [42, 43].

В 2014 году опубликованы результаты систематического анализа и метаанализа, где изучали эффективность L-карнитина в лечении пациентов, находящихся на гемодиализе. Всего было включено 49 рандомизированных контролируемых исследований (количество участников – 1734) [44]. Назначение L-карнитина приводило к достоверному снижению уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (средняя разница -5,82 мг/дл; 95 % ДИ от -11,61 до -0,04 мг/дл) и С-реактивного белка (-3,65 мг/л, 95 % ДИ от -6,19 до -1,12 мг/л) без статистической разницы относительно уровня триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой плотности, уровня гемоглобина, гематокрита, альбумина и дозы эритропоэтина. Побочные действия отсутствовали. Данные о способности такой терапии влиять на прогноз больных, находящихся на диализе, не установлены.

В 2019 году был опубликован обзор, посвященный вопросу эффективности L-карнитина у больных, находящихся на перитонеальном диализе, где отмечено, что это соединение при его применении в качестве осмометаболической составляющей раствора для перитонеального диализа представляет новый и привлекательный подход для противостояния ассоциированной с глюкозой токсичности [45]. Авторы обзора отметили, что в 2019 году жидкость для перитонеального диализа, содержащая L-карнитин, получила весьма позитивную оценку касательно получения ре-

гистрационного удостоверения лекарственного средства от Немецкого федерального института лекарств и медицинских приборов (German Federal Institute for Drugs and Medical Devices) [45].

Относительно инозина пока опубликовано только одно исследование, в котором показана способность организма аккумулировать инозин у больных гемодиализом [46], в связи с чем потребности в дополнительном назначении ДД, содержащей инозин, теоретически нет. Однако следует учитывать крайне низкий размер выборки этого исследования (всего 18 человек на гемодиализе).

Следовательно, оснований для широкого применения ДД, содержащих комбинацию L-аргинина, L-карнитина и инозина, у пациентов, находящихся на гемодиализе, в целом нет. Такое назначение возможно только в отдельных группах пациентов по указанным в листе-вкладыше показаниям.

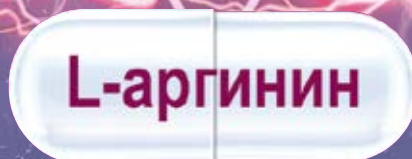
Подытоживая рассмотренные вопросы, следует отметить следующее. ДД, содержащая комбинацию L-аргинина, L-карнитина и инозина, не является лекарственным средством, ее назначение должно происходить в соответствии с зарегистрированными показаниями как дополнительное сопровождение пациентов, прежде всего имеющих дефицит указанных соединений. Этим средством нельзя заменить препараты метаболической терапии, признанные лечением второй линии при хронических коронарных синдромах, данная комбинация имеет собственный и достаточно широкий профиль использования, может применяться как сопутствующая терапия при различных физиологических и патологических состояниях. Желательно, чтобы назначение и использование этой и других ДД происходили под наблюдением семейного врача.

Комбинация L-аргинина, L-карнитина и инозина пока не предназначена для непосредственно лечения таких заболеваний, как онкопатология, легочная гипертензия и хроническая болезнь почек. Впрочем, как средство сопровождения основной терапии она может оказаться полезной в отдельных группах таких пациентов. Для уточнения влияния субстанций, входящих в состав указанной комбинации, необходимы масштабные контролируемые исследования, учитывающие особенности каждого компонента (например, происхождение L-аргинина).

Список литературы находится в редакции.

Таникор

L-аргинин, L-карнитин, Инозин



ТРОЙНАЯ ПОДДЕРЖКА ДЛЯ ВАШЕГО СЕРДЦА!

- Дополнительный источник инозина, L-аргинина и L-карнитина
- Поддержание энергетического обмена веществ у лиц, имеющих осложнения в работе сердечно-сосудистой и эндокринной систем
- Поддержание нормального уровня холестерина крови
- Поддержание нормального метаболизма в клетках и тканях за счет защиты липидного слоя клеточных мембран от разрушающего действия свободных радикалов.

*Инструкция по применению биологически активной добавки к пище Таникор

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА К ПИЩЕ НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ



Инструкция по применению биологически активной добавки к пище

ТАНИКОР 30, 60 капсул

Наименование биологически активной добавки к пище

ТАНИКОР – рекомендуется в качестве биологически активной добавки к пище, как дополнительного источника инозина, L-аргинина и L-карнитина с целью поддержания нормального энергетического обмена веществ сердечно-сосудистой и эндокринной систем.

Состав

1 капсула содержит: L-аргинин - 250 мг, L-карнитин тартрат в пересчете на L-карнитин - 70 мг, инозин - 50 мг;
вспомогательные вещества: кальция карбонат, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный гидрофобный;
оболочка капсулы: желатин; краситель: титана диоксид.

Область применения

- является дополнительным источником инозина, L-аргинина и L-карнитина;
- способствует нормализации энергетического обмена веществ;
- способствует нормализации уровня холестерина;
- способствует поддержанию нормального метаболизма в клетках органов и тканей и содействует нормальному обмену веществ;
- способствует нейтрализации свободных радикалов.

Способ применения

Взрослым, по 2 капсулы 2-3 раза в день во время еды.

Противопоказания

Биологически активная добавка ТАНИКОР не предназначена для детей.

Особые указания

Биологически активная добавка к пище не является лекарством.

Предостережения

Лицам, принимающим лекарственные препараты, принимать ТАНИКОР необходимо при условии медицинского наблюдения. Не употребляйте биологически активную добавку при индивидуальной чувствительности к ее компонентам, подагре, гиперурикемии, в детском и подростковом возрасте до 18 лет, во время беременности и лактации.

Биологически активная добавка ТАНИКОР не предназначена для лечения, не должна применяться как замена полноценному рациону питания.

Не превышайте рекомендованную суточную дозу.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С и недоступном для детей месте. Без ГМО.

Срок годности. 36 месяцев.

Производитель: ООО «Фарма Старт», Украина, 03124, г. Киев, бул. В. Гавела, 8. Телефон: +38 (044) 281-23-33.

Организация, принимающая претензии по качеству на территории Республики Казахстан

ТОО «Ацино Каз», Казахстан, 050047, город Алматы, Бостандыкский район,

проспект Нұрсұлтан Назарбаев, дом 223, н.п. 243

Телефон: 8 (727) 364-56-61, e-mail: PV-KAZ@acino.swiss

*Инструкция по применению биологически активной добавки к пище Таникор

САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ РЕКОМЕНДУЕТСЯ ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ С ВРАЧОМ И ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

РЕКЛАМА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ

DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-26-31

Проблемы диагностики синдрома постуральной ортостатической тахикардии. Клинические примеры



Ю.Р. Гвоздева, Е.А. Кантимирова, Д.В. Дмитренко
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; Россия, г. Красноярск

Цель статьи: в клинических примерах продемонстрировать сложности диагностики синдрома постуральной ортостатической тахикардии.

Основные положения. Спектр клинических проявлений синдрома постуральной ортостатической тахикардии различается у разных пациентов и может иметь сходный клинический фенотип с большим числом неврологических и соматических заболеваний.

Заключение. Представленные нами клинические случаи демонстрируют значимость диагностических мероприятий в проведении дифференциальной диагностики синдрома с другими видами нарушения сознания. Активный тест стоя, который можно легко выполнить, может немедленно дать диагностическую подсказку, если он подтверждается историей характерной хронической ортостатической непереносимости, постуральным учащением сердечного ритма и разнообразной панорамой сопутствующих жалоб.

Ключевые слова: синдром постуральной ортостатической тахикардии, потери сознания, диагностика
Для цитирования: Гвоздева Ю.Р., Кантимирова Е.А., Дмитренко Д.В. Проблемы диагностики синдрома постуральной ортостатической тахикардии. Клинические примеры. Доктор.Ру. 2023;22(2):26–31. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-26-31

Problems with the Diagnostics of Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome. Case Studies

Yu.R. Gvozdeva, E.A. Kantimirova, D.V. Dmitrenko
Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1 Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

Objective of the Review: To demonstrate the complexity in diagnosing postural orthostatic tachycardia syndrome.

Key Points. Clinical manifestations of postural orthostatic tachycardia syndrome vary and can have a clinical phenotype that is similar to a number of neurological and somatic conditions.

Conclusion. The case studies presented demonstrate the significance of diagnostic manoeuvres in differentiating this syndrome from other types of impairment of consciousness. An active test in standing position which is easy to conduct can be a diagnostic prompt, if it is verified with a history of typical chronic orthostatic intolerance, postural heart acceleration, and a variety of accompanying complaints.

Keywords: postural orthostatic tachycardia syndrome, loss of consciousness, diagnostics

For citation: Gvozdeva Yu.R., Kantimirova E.A., Dmitrenko D.V. Problems with the diagnostics of postural orthostatic tachycardia syndrome. Case studies. Doctor.Ru. 2023; 22(2):26–31. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-2-26-31

Введение

Синдром постуральной ортостатической тахикардии (СПОТ) – гетерогенный клинический синдром, характеризующийся чрезмерным увеличением ЧСС в положении стоя при отсутствии ортостатической гипотензии в сочетании с хроническими симптомами ортостатической непереносимости [1].

Истинная распространенность СПОТ не выяснена. Отдельные исследования демонстрируют распространенность 0,2–1,0 % населения с преобладанием у женщин в

соотношении 4:1. Средний возраст пациентов 12–50 лет [1, 2]. В 2016 г. М. AbdelRazek и соавт. показали заболеваемость СПОТ в округе Олмстед (Миннесота, США) 10,1 на 100 тыс. населения, при этом отмечалось увеличение заболеваемости за последние 17 лет в 4 раза [3].

Патогенез развития данного синдрома многогранен, многие звенья которого остаются невыясненными. Первоначально СПОТ связывали с вегетативной дисфункцией. Позже появилось понимание возможных механизмов,

ответственных за развитие данного синдрома, в том числе нейропатию тонких миелинизированных и немиелинизированных волокон, повышение активности тучных клеток [4], повышенную чувствительность β -адренорецепторов сердца [5].

В настоящее время изучаются возможные аутоиммунные механизмы данного состояния. У многих пациентов СПОТ возникает после перенесенного острого лихорадочного заболевания предположительно вирусного происхождения. Накопленный за время пандемии COVID-19

опыт показал, что в течение нескольких недель после исчезновения основных симптомов коронавирусной инфекции и отрицательного ПЦР-теста на РНК SARS-CoV-2 появляются симптомы, характерные для СПОТ [6, 7]. Более выражены данные проявления у людей молодого и среднего возраста, преимущественно у женщин, как часть постковидного синдрома, предположительно возникшая в результате поствирусной аутоиммунной реакции [8]. В качестве других провоцирующих факторов часто указываются физическая травма (например, сотрясение мозга), менархе, беременность или хирургическое вмешательство.

Симптомы ортостатической непереносимости возникают при переходе в положение стоя и уменьшаются в положении лежа. Включают сердцебиение, боль или дискомфорт в груди, головокружение, нечеткость зрения, одышку, головную боль, утомляемость и дрожь в теле [1], тошноту, диспепсию, вздутие живота, диарею или запор, иногда рвоту [9]. У 50 % пациентов в положении стоя развиваются акроцианоз и похолодание нижних конечностей [10]. Эти пациенты также часто страдают когнитивной дисфункцией [11], нарушениями сна [12] и непереносимостью физических нагрузок [13]. Эти симптомы могут усугубляться многочисленными факторами: обезвоживанием, тепловым воздействием, длительным лежачим положением, употреблением алкоголя, менструальным периодом и тяжелой физической нагрузкой. Эпизоды нарушения сознания при СПОТ встречаются у 30–50 % пациентов [14, 15], что требует дифференциальной диагностики с эпилепсией. Зачастую таким пациентам неверно устанавливается диагноз и назначаются противоэпилептические препараты [16]. Практически у всех пациентов наблюдаются частые предсинкопальные эпизоды, нарушающие функциональную активность, что также требует проведения дифференциальной диагностики с нарушениями сердечного ритма [17].

Клинический пример 1

Пациентка Л., 18 лет. Жалобы на пароксизмы, развивающиеся всегда в вертикальном положении, начинающиеся с потемнения в глазах, затем происходят нарушение сознания и падение. Если пациентка успевает сесть или прилечь, то нарушения сознания и мышечного тонуса нет. Также отмечает давящую/пульсирующую головную боль в височно-затылочной области, 6 баллов по ВАШ, развивающуюся во время обучения в школе или внешкольных занятий, продолжительностью менее 4 ч. Боль уменьшается после физической нагрузки, чаще регистрируется при нерегулярном приеме пищи. После восстановления сознания регистрируются повышение АД и тахикардия.

Перинатальный анамнез не отягощен. Росла и развивалась по возрасту. Головная боль с 7 лет, в том числе во время ночного сна. В 2019 г. впервые зарегистрированы синкопы. Черепно-мозговые травмы, нейроинфекции, укус клеща отрицает. В анамнезе удар головой без клинических проявлений. Наследственный анамнез по эпилепсии не отягощен.

В неврологическом статусе: без очаговой, менингеальной симптоматики.

По данным ранее проведенной рутинной ЭЭГ (в 2011, 2022 гг.) эпилептиформная активность не зарегистрирована.

МРТ головного мозга обзорная (в 2011, 2019, 2020 гг.): потенциально эпилептогенные структурные изменения отсутствуют, киста эпифиза.

Магнитно-резонансная ангиография артерий и вен головного мозга: виллизиев круг разомкнут.

Суточное мониторирование АД: в пределах нормы.

По данным видео-ЭЭГ мониторинга: корковая ритмика сформирована по возрасту. Иктальная и интериктальная эпилептиформная активность не зарегистрирована. При проведении активного теста стоя зарегистрировано увеличение ЧСС на 40 уд/мин при вертикализации в сравнении с горизонтальным состоянием, АД без изменений, замедление восстановления ЧСС. На ЭЭГ в этот

момент регистрировались диффузные вспышки тета-волн, клинически зарегистрировано ощущение головокружения, тошноты (предсинкопальное состояние) (рис. 1).

На основании клинических данных и дополнительных методов обследования был установлен клинический диагноз: СПОТ с ортостатическими синкопами на фоне вегетативной дисфункции. Эпизодическая головная боль напряжения.

Клинический пример 2

Пациентка П., 19 лет, обратилась с жалобами на головную боль в лобно-височной локализации пульсирующего характера с тошнотой, 7 баллов по ВАШ, усиливающиеся эпизодически при неловких движениях в шейном отделе. Синкопы из вертикального положения при резкой вертикализации или во время ходьбы регистрируются 2–3 раза в неделю, в ночное время при посещении туалета. Также отмечает нарушение засыпания, частые пробуждения во время ночного сна с трудностью повторного засыпания. В течение нескольких лет наблюдалась у психолога с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы, паническими атаками. Отмечала сезонное нарушение настроения с эпизодами снижения настроения в осенне-зимний период. С сентября 2021 г. регистрируются постоянные цефалгии, частые синкопы. Снижение настроения в это время отрицает.

В соматическом и неврологическом статусе: без значимых изменений.

Пациентка обследована:

- холтеровское мониторирование электрокардиограммы: ритм синусовый с ЧСС 57–159 уд/мин; средняя ЧСС 90/94/83;
- СМАД: среднее АД 100/59 мм рт. ст., днем 105/62 мм рт. ст., ночью 91/52 мм рт. ст.;
- МРТ головного мозга: арахноидальная киста левой гемисферы мозжечка;
- ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий: ве-

Таблица 1. Основные клинические проявления синдрома постуральной ортостатической тахикардии

Сердечно-сосудистая система	Основные симптомы: ортостатическая непереносимость, ортостатическая тахикардия, сердцебиение, головокружение, дурнота, предобморочное состояние, непереносимость физической нагрузки Дополнительные симптомы: одышка, боль/дискомфорт в груди, акроцианоз, феномен Рейно, венозный застой, отек конечностей.
Общие симптомы	Общее ухудшение самочувствия, хроническая усталость, утомляемость, непереносимость жары или холода, повышение или понижение температуры тела, слабость
Нервная система	Головная боль/мигрень, помутнение сознания («мозговой туман»), потери сознания, когнитивные нарушения, проблемы с концентрацией внимания, тревога, дрожь в теле, чувствительность к свету и звуку, нечеткость/туннельное зрение, невропатическая боль (регионарная), нарушения сна, непроизвольные движения
Костно-мышечная система	Мышечная усталость, слабость, боль в мышцах
Желудочно-кишечная система	Тошнота, нарушение моторики, гастропарез, запор, диарея, боль в животе, снижение массы тела
Дыхательная система	Гипервентиляционный синдром, бронхиальная астма, одышка
Мочеполовая система	Дисфункция мочевого пузыря, никтурия, полиурия
Кожа	Петехии, сыпь, эритема, телеангиоэктазии, нарушения вазомоторной регуляции, потливость, бледность, приливы

Таблица 2. Диагностические критерии синдрома постуральной ортостатической тахикардии

Параметр	Критерии
Увеличение ЧСС у взрослых	≥ 30 уд/мин в течение 10 мин вертикального положения или запрокидывания головы вверх
Увеличение ЧСС у подростков в возрасте 12–19 лет	≥ 40 уд/мин в течение 10 мин вертикального положения или запрокидывания головы вверх
Отсутствие ортостатической гипотензии	Ортостатическая гипотензия – устойчивое падение АД ≥ 20/10 мм рт. ст. в течение 3 мин вертикального положения
История хронической ортостатической непереносимости и других типичных симптомов, связанных с СПОТ	≥ 6 мес*
Отсутствие других состояний, провоцирующих синусовую тахикардию	Отсутствие тревожных расстройств, гипервентиляции, анемии, лихорадки, боли, инфекции, дегидратации, гипертиреоза, феохромоцитомы, приема кардиоактивных препаратов (симпатомиметики, антихолинергические средства)

*Этот критерий может быть спорным и не принимается единогласно, поскольку пациенты могут обратиться за медицинской помощью раньше из-за растущей осведомленности о синдроме. Тем не менее симптомы короче 3 мес должны быть повторно оценены для подтверждения диагноза.

нозная дисфункция внутренней яремной вены;

- рентгенография шейного отдела позвоночника: нестабильность C5-C6, C6-C7, C2-C3-C4-C5;
- видеоЭЭГ мониторинг + канал ЭКГ с активным тестом стоя: эпилептиформная активность не зарегистрирована. Во время проведения активного теста стоя отмечалось увеличение ЧСС с 76 до 110 уд/мин (прирост более 30 уд/мин), АД до вертикализации 105/60 мм рт. ст., после вертикализации 103/60 мм рт. ст.

На основании клинических данных и дополнительных методов обследования был установлен клинический диагноз: СПОТ с ортостатическими синкопами на фоне вегетативной дисфункции. Сопутствующий диагноз: Хроническая головная боль напряжения с болезненностью перикраниальных мышц. Диссомния с нарушением латентности ко сну, интрасомническими и постсомническими нарушениями.

Обсуждение

Спектр клинических проявлений СПОТ различается у разных пациентов и может иметь сходный клинический фенотип с большим числом неврологических и соматических заболеваний [18].

В целом спектр жалоб пациентов со СПОТ можно разделить по системам (табл. 1) [19].

Во многих случаях присутствующие симптомы неспецифичны по природе, охватывают несколько систем организма и часто даже не связаны с ортостатической непереносимостью. Какое-либо идентифицируемое вегетативное нарушение может отсутствовать [20–22].

С другой стороны, по данным литературы, 2 из 3 пациентов сообщают не менее чем о 10 различных симптомах [23], что затрудняет диагностику.

Критерии СПОТ были дополнены и одобрены крупными международными неврологическими, вегетативными и кардиологическими обществами (табл. 2) [1, 24, 25].

Обследование пациента со СПОТ включает различные методы тестирования сердечно-сосудистой, вегетативной систем (табл. 3) [1].

Таблица 3. Диагностические методы, рекомендуемые при обследовании пациента с подозрением на синдром постуральной ортостатической тахикардии

Диагностический тест	Результаты диагностики	Комментарии
Тест наклона головы вверх с неинвазивным мониторингом ЧСС	Характерна ортостатическая синусовая тахикардия и воспроизведение симптомов ортостатической непереносимости. Отсутствие ортостатической гипотензии	«Золотой стандарт» диагностики СПОТ
24 (48)-часовое мониторирование ЭКГ	Учащение пульса днем и утром после пробуждения. Нормальный пульс ночью. Снижение вариабельности сердечного ритма	Тест может быть использован для подтверждения диагноза и для того, чтобы отличить СПОТ от неадекватной синусовой тахикардии (повышенная ЧСС > 90 уд/мин в течение 24 ч и отсутствие типичного ночного провала)
Внешние или имплантируемые петлевые регистраторы	ЭКГ запись спонтанных обмороков. Бради- или тахиаритмия. Эпилепсия Психогенный псевдообморок Контроль сердечного ритма	В очень сложных диагностических случаях с множественными обмороками, травматическим обмороком, амнезией, резистентностью к терапии, клиническим подозрением на аритмию и эпилепсию этот метод может быть рекомендован с ограничениями
24-часовой амбулаторный мониторинг АД	Гипертоническая или гипотензивная тенденция. Фенотип низкого АД	Результаты мониторирования АД могут быть использованы для коррекции терапии сердечно-сосудистыми препаратами. Гиповодемический тип СПОТ обычно демонстрирует тенденцию к гипотензии, а фенотип низкого АД может быть направлен на вазоактивные и увеличивающие объем циркулирующей крови препараты
ЭКГ с нагрузкой	Степень снижения общей физической работоспособности и аномальных гемодинамических реакций во время упражнений	Этот метод можно использовать для количественной оценки оставшихся физических возможностей и может играть роль в реабилитации. Это также может быть рекомендовано, если пациент теряет сознание во время физической нагрузки
Эхокардиография	Структурные изменения сердца	Эхокардиография рекомендуется для исключения возможных основных сердечных изменений, если физикальные данные и базовое кардиологическое исследование предполагают наличие структурных изменений в сердце
Маневр Вальсальвы	Преувеличенное АД и скачок ЧСС в фазе IV	Его можно использовать в качестве подтверждающего теста; это также предполагает наличие «гиперадренергического» типа СПОТ
Активный тест стоя	Те же диагностические критерии, что и для ортостатического теста	Его можно использовать для первоначального скрининга и в клиниках, не имеющих доступа к полностью оборудованной автономной лаборатории. Хронотропный ответ может быть притуплен пациентом с помощью мышечной помпы
Лабораторные тесты	Анемия, электролитные нарушения, заболевания щитовидной железы, нарушения гормонов надпочечников, повышение уровня катехоламинов и их метаболитов в крови и моче (особенно норэпинефрина плазмы во время тилт-теста)	Этот тест (за исключением катехоламинов) следует учитывать при базовом обследовании
Несердечно-сосудистые вегетативные функциональные тесты: желудочно-кишечные функциональные тесты, тест на вазомоторную функцию, другие вегетативные тесты, если они доступны и подходят	Вегетативная невропатия в различных органах и зонах тела	Эти очень специфические тесты должны выполняться центрами с достаточным опытом и доступом к соответствующим образом оборудованным лабораториям. Положительные результаты подтверждают диагноз «нейропатического» подтипа СПОТ

Заключение

Диагностика СПОТ представляет собой важную междисциплинарную проблему, требующую активного взаимодействия терапевтов, кардиологов, неврологов, специалистов по функциональной диагностике. Осложняющим фактором является отсутствие патологии по данным физикального, неврологического и инструментального обследований в межприступный период, а также гетерогенность симптомов, которые могут маскировать лежащую в основе СПОТ причину и отвлекать внимание клинициста на другие состояния с похожими проявлениями (тревожные расстройства, гипертиреоз, феохромоцитому, астению, ортостатическую

гипотензию, гипокортизолемию или другие эндокринологические расстройства). Активный тест стоя, который легко выполнить, может немедленно дать диагностическую подсказку, если он подтверждается историей характерной хронической ортостатической непереносимости, постуральным учащением сердечного ритма и разнообразной панорамой сопутствующих жалоб. Причинами растущего интереса к СПОТ являются его огромное влияние на качество жизни пациентов, а также нерешенные диагностические и терапевтические трудности.

Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи,

прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Гвоздева Ю.Р. – обзор публикаций по теме статьи, написание введения, обсуждения; Кантимирова Е.А. – обзор публикаций по теме статьи, подбор собственных данных, написание и редактирование текста рукописи; Дмитренко Д.В. – создание концепции статьи, проверка критически важного содержания, подбор собственных данных, корректировка статьи, утверждение рукописи для публикации.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Список литературы:

1. Sheldon R.S., Grubb II B.P., Olshansky B. et al. Heart rhythm society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. *Heart Rhythm*. 2015;12(6):41–63. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.03.029
2. Arnold A.C., Ng J., Raj S.R. Postural tachycardia syndrome – diagnosis, physiology, and prognosis. *Auton. Neurosci*. 2018;215:3–11. DOI: 10.1016/j.autneu.2018.02.005
3. AbdelRazek M., Low Ph., Rocca W., Singer W. Epidemiology of postural tachycardia syndrome (S18.005). *Neurology*. 2019;92(15Suppl.):S18.005
4. Shibao C., Arzubiaga C., Roberts L.J. et al. Hyperadrenergic postural tachycardia syndrome in mast cell activation disorders. *Hypertension*. 2005;45(3):385–390. DOI: 10.1161/01.HYP.0000158259.68614.40
5. Haensch C.A., Lerch H., Schlemmer H. et al. Cardiac neurotransmission imaging with 123I-meta-iodobenzylguanidine in postural tachycardia syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2010;81(3):339–343. DOI: 10.1136/jnnp.2008.168484
6. Johansson M., Stahberg M., Runold M. et al. Long-haul post-COVID-19 symptoms presenting as a variant of postural orthostatic tachycardia syndrome: the swedish experience. *Am. Coll. Cardiol. Case Rep*. 2021;3(4):573–580. DOI: 10.1016/j.jaccas.2021.01.009
7. Miglis M.G., Prieto T., Shaik R. et al. A case report of postural tachycardia syndrome after COVID-19. *Clin. Auton. Res*. 2020;30(5):449–451. DOI: 10.1007/s10286-020-00727-9
8. Трисветова Е.Л. Синдром постуральной ортостатической тахикардии как проявление постковидного синдрома. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2022;18(2):200–208. Trisvetova E.L. Postural orthostatic tachycardia syndrome as a manifestation of post-COVID-19 syndrome. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2022;18(2):200–208. (in Russian). DOI: 10.20996/1819-6446-2022-04-11
9. Chelimsky G., Chelimsky T. The gastrointestinal symptoms present in patients with postural tachycardia syndrome: A review of the literature and overview of treatment. *Autonomic Neurosci*. 2018;215:70–77. DOI: 10.1016/j.autneu.2018.09.003
10. Raj S.R. The postural tachycardia syndrome (POTS): pathophysiology, diagnosis & management. *Ind. Pacing Electrophysiol. J*. 2006;6(2):84–99.
11. Raj V.O., Opie M., Arnold A.C. Cognitive and psychological issues in postural tachycardia syndrome. *Auton. Neurosci*. 2018;215:45–55. DOI: 10.1016/j.autneu.2018.03.004
12. Strassheim V., Welford J., Ballantine R., Newton J.L. Managing fatigue in postural tachycardia syndrome (POTS): The Newcastle approach. *Auton. Neurosci*. 2018;215:56–61. DOI: 10.1016/j.autneu.2018.02.003
13. Fu Q., Levine B.D. Exercise and non-pharmacological treatment of pots. *Auton. Neurosci*. 2018;215:20–27. DOI: 10.1016/j.autneu.2018.07.001
14. Shen W.K., Sheldon R.S., Benditt D.G. et al. 2017 acc/aha/hrs guideline for the evaluation and management of patients with syncope: executive summary: a report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2017;36(5):620–663. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000498
15. Kavin L., Nuttall M., Low D.A. et al. A profile of patients with postural tachycardia syndrome and their experience of healthcare in the UK. *Br. J. Cardiol*. 2016;23:1–6. DOI: 10.5837/bjc.2016.010
16. Насырова Р.Ф., Сивакова Н.А., Липатова Л.В. и др. Биологические маркеры эффективности и безопасности противосудорожных препаратов: фармакогенетика и фармакокинетика. *Сибирское медицинское обозрение*. 2017;(1):17–25. Nasyrova R.F., Sivakova N.A., Lipatova L.V. et al. Biological markers of the antiepileptic drugs efficacy and safety: pharmacogenetics and pharmacokinetics. *Siberian Medical Review*. 2017;(1):17–25. (in Russian). DOI: 10.20333/2500136-2017-1-17-25

17. Dmitrenko D.V., Strotskaya I.G., Artyukhov I.P. et al. Arrhythmogenic convulsive syncope in neurological practice: a case report. *Int. J. Biomed.* 2018;8(1):65–68. DOI: 10.21103/Article8(1)_CRI
18. Vernino S., Bourne K.M., Stiles L.E. et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS): state of the science and clinical care from a 2019. National Institutes of Health expert consensus meeting – part 1. *Auton. Neurosci.* 2021;235. DOI: 10.1016/j.autneu.2021.102828
19. Fedorowski A. Postural orthostatic tachycardia syndrome: clinical presentation, aetiology and management (review). *J. Intern. Med.* 2019;285(4):352–366. DOI: 10.1111/joim.12852
20. Boris J.R. Postural orthostatic tachycardia syndrome in children and adolescents. *Auton. Neurosci.* 2018;215:97–101. DOI: 10.1016/j.autneu.2018.05.004
21. Boris J.R., Huang J., Bernadzikowski T. Orthostatic heart rate does not predict symptomatic burden in pediatric patients with chronic orthostatic intolerance. *Clin. Auton. Res.* 2020;30(1):19–28.; DOI: 10.1007/s10286-019-00622-y
22. Chelimsky G., Chelimsky T. The gastrointestinal symptoms present in patients with postural tachycardia syndrome: a review of the literature and overview of treatment. *Auton. Neurosci.* 2018;215:70–77. DOI: 10.1016/j.autneu.2018.09.003
23. Boris J.R., Bernadzikowski T. Demographics of a large paediatric Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome Program. *Cardiol. Young.* 2018;28(5):668–674. DOI: 10.1017/S1047951117002888
24. Freeman R., Wieling W., Axelrod F.B. et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin. Auton. Res.* 2011;21(2):69–72. DOI: 10.1007/s10286-011-0119-5
25. Brignole M., Moya A., de Lange F.J. et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur. Heart J.* 2018;39(21):1883–1948. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy037

Об авторах/About the authors

Гвоздева Юлия Романовна/Gvozdeva, Yu.R. – студент лечебного факультета ИПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. <https://orcid.org/0000-0002-9242-2838>.

Кантимирова Елена Анатольевна/Kantimirova, E.A. – к.м.н., доцент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск,

ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9429-2288. <https://orcid.org/0000-0002-1294-3116>. E-mail: kantilea@mail.ru
 Дмитренко Диана Викторовна/Dmitrenko, D.V. – д.м.н., доцент, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9180-6623. <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>. E-mail: mart2802@yandex.ru

Впервые опубликовано в журнале «Доктор.Ру», 2023;22(2):26–31

Новые данные субанализа исследования ТРИКОЛОР: антигипертензивная эффективность тройной фиксированной комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла и предикторы эффективности и контроля артериального давления у молодых пациентов

Ю.А. Карпов¹, Н.А. Логунова², Б.Б. Квасников², Ю.В. Хомицкая²

¹ФБГУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова Минздрава России, Москва;

²Компания «Сервье», Москва, Россия

Цель. Описание антигипертензивной эффективности терапии тройной фиксированной комбинации (ФК) амлодипина/индапамида/периндоприла и оценка предикторов ее эффективности у молодых пациентов (<50 лет).

Материал и методы. Исследование ТРИКОЛОР (NCT03722524) – наблюдательное проспективное исследование (n = 1247), продемонстрировавшее высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла. Данный подгрупповой анализ был выполнен на 199 пациентах в возрасте моложе 50 лет (16 % от общей популяции), группу сравнения составили 925 пациентов (82,3 % от общей популяции) в возрасте 50 лет и старше. **Результаты.** У молодых пациентов на фоне терапии тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла отмечалась положительная динамика снижения артериального давления (АД) по сравнению с исходным уровнем: среднее снижение АД через 12 нед. составило 32,6 (11,0)/14,8 (8,5) мм рт. ст. (p<0,0001), сопоставимое с пациентами старше 50 лет по снижению уровня систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) через 2, 4 и 12 нед. наблюдения. Снижения АД <140/90 мм рт. ст. через 2 нед. терапии достигли большее количество молодых пациентов, по сравнению с пациентами 50 лет и старше (49,7 % vs 38,8 %, p = 0,004), а АД ≤130/80 мм рт. ст. – через 4 и 12 нед. наблюдения (51,3 % vs 43,5 % (p = 0,041) и 74,9% vs 67,5% (p=0,038), соответственно). Гипертрофия левого желудочка являлась значимым негативным предиктором снижения САД к 12 нед. терапии, а наличие 2 степени (ст.) артериальной гипертензии (АГ) и прием статинов, наоборот – позитивными предикторами изменения САД к концу наблюдения. Более приверженные молодые пациенты имели значимо больше шансов к снижению ДАД к 12 нед. наблюдения. Кроме того, у молодых пациентов мужской пол и наличие дислипидемии значимо повышали шансы контроля АД к концу наблюдения, а окружность талии, индекс массы тела, 2 ст. АГ были негативными предикторами достижения целевого уровня АД.

Заключение. Таким образом, у пациентов молодого возраста отмечалась хорошая антигипертензивная эффективность ФК амлодипина/индапамида/периндоприла, сопоставимая по степени снижения АД с более старшей возрастной группой 50 лет и старше.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, молодые пациенты, тройная фиксированная комбинация, амлодипин/индапамид/периндоприл

Отношения и деятельность. Исследование и анализ финансировались компанией «Сервье». Автор Карпов Ю.А. сообщил о том, что являлся национальным координатором в данном исследовании. Авторы Логунова Н.А., Квасников Б.Б., Хомицкая Ю.В. сообщили, что являются сотрудниками компании «Сервье».

АГ – артериальная гипертензия, АГП – антигипертензивные препараты, АГТ – антигипертензивная терапия, АД – артериальное давление, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ДАД – диастолическое артериальное давление, ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии, ОШ – отношение шансов, САД – систолическое артериальное давление, ЦУ – целевой уровень, ФК – фиксированная комбинация, САVI – сердечно-сосудистый индекс.

Для цитирования: Карпов Ю.А., Логунова Н.А., Квасников Б.Б., Хомицкая Ю.В. Новые данные субанализа исследования ТРИКОЛОР: антигипертензивная эффективность тройной фиксированной комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла и предикторы эффективности и контроля артериального давления у молодых пациентов. Российский кардиологический журнал. 2023;28(10):5597. doi:10.15829/1560407120235597. EDN AJWIOU

New data from a subanalysis of the TRICOLOR study: antihypertensive effectiveness of the triple single-pill combination of amlodipine/indapamide/perindopril and predictors of effectiveness and blood pressure control in young patients

Karpov Yu.A.¹, Logunova N.A.², Kvasnikov B.B.², Khomitskaya Yu.V.²

¹E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow;

²Servier company, Moscow, Russia.

Aim. To describe the antihypertensive efficacy of triple fixed-dose combination of amlodipine/indapamide/perindopril and assess the predictors of efficacy in young patients (<50 years).

Material and methods. The TRICOLOR study (NCT03722524) is an observational prospective study (n = 1247) that demonstrated high antihypertensive effectiveness and good tolerability of the triple single-pill combination (SPC) of amlodipine/indapamide/perindopril. This subgroup analysis was performed on 199 patients aged <50 years (16 % of the total population), and the comparison group consisted of 925 patients (82,3 % of the total population) aged 50 years or older.

Results. In young patients, during triple therapy with SPC amlodipine/indapamide/perindopril, a positive trend in blood pressure (BP) reduction was observed compared to the baseline: an average decrease in BP after 12 weeks was 32,6 (11,0)/14,8 (8,5) mm Hg (p < 0,0001), comparable to patients over 50 years of age in terms of reduction in systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) after 2, 4 and 12 weeks of follow-up. A greater number of young patients achieved a reduction in blood pressure <140/90 mm Hg after 2 weeks of therapy compared to patients 50 years of age and older (49,7 % vs 38,8 %, p = 0,004), and blood pressure <130/80 mm Hg – after 4 and 12 weeks (51,3 % vs 43,5 % (p = 0,041) and 74,9 % vs 67,5 % (p = 0,038), respectively). Left ventricular hypertrophy was a significant negative predictor of SBP reduction by 12 weeks of therapy, and the presence of grade 2 hypertension (HTN) and statin use, on the contrary, were positive predictors of changes in SBP by the end of observation. More adherent younger patients were significantly more likely to have a decrease in DBP by 12 weeks of follow-up. In addition, in young patients, male sex and the presence of dyslipidemia significantly increased the chances of blood pressure control at the end of observation. Waist circumference, body mass index, and grade 2 HTN were negative predictors of achieving the target blood pressure level.

Conclusion. Thus, in young patients, good antihypertensive effectiveness of amlodipine/indapamide/perindopril was observed, comparable in the degree of blood pressure reduction with the older age group of 50 years and older.

Keywords: arterial hypertension, young patients, triple fixed-dose combination, amlodipine/indapamide/perindopril Relationships and Activities. The research and analysis were funded by Servier. The author, Yu.A. Karpov, reported that he was the national coordinator for this study. The authors Logunova N.A., Kvasnikov B.B., Khomitskaya Yu.V. reported that they are employees of the Servier company.

For citation: Karpov Yu.A., Logunova N.A., Kvasnikov B.B., Khomitskaya Yu.V. New data from a subanalysis of the TRICOLOR study: antihypertensive effectiveness of the triple single-pill combination of amlodipine/indapamide/perindopril and predictors of effectiveness and blood pressure control in young patients. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(10):5597. doi:10.15829/1560-4071-2023-5597. EDN AJWIOU

Артериальная гипертензия (АГ) по-прежнему остается одним из главных факторов риска сердечно-сосудистых осложнений, являясь причиной 7,7-10,4 млн преждевременных смертей ежегодно [1, 2]. Объединенный анализ 1479 популяционных измерений, охватывающих более 19 млн участников за четыре десятилетия, показал, что число взрослых с АГ увеличилось с 594 млн в 1975 г. до 1,13 млрд в 2015 г. [3]. В последние десятилетия наблюдается рост числа лиц молодого возраста с повышением артериального давления (АД) [4]. Имеются данные, что каждый восьмой взрослый в возрасте от 20 до 40 лет страдает АГ [5].

Наличие АГ в молодом возрасте увеличивает риск сердечно-сосудистых событий в среднем и более старшем возрасте [5]. В краткосрочной перспективе повышение АД связано с более высокими показателями гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [6] и из-

менениями объема мозга и гипертензивности белого вещества, предполагая, что АГ у молодых людей может оказывать влияние на здоровье сердечно-сосудистой системы и головного мозга [7, 8]. Исследование Strong Heart показало, что у лиц с предгипертонией (АД 120-139/80-89 мм рт. ст.) и АГ (АД \geq 140/90 мм рт. ст. или применение антигипертензивных препаратов (АГП)) в возрасте от 14 до 39 лет наблюдались более высокие показатели ГЛЖ, чем у лиц с нормальным АД того же возраста [6]. В долгосрочной перспективе многочисленные исследования продемонстрировали увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности среди молодых людей с АГ по сравнению с лицами с повышенным АД в более позднем возрасте [9]. Исследование CARDIA (Coronary Artery Risk Development In young Adults) продемонстрировало вклад факторов риска у молодых в развитие ише-

мической болезни сердца [10].

Важно также отметить, что молодые люди имеют более низкую осведомленность, более низкий уровень диагностики и плохой контроль АД, чем люди старшего возраста [11-13]. Помимо этого, недавнее исследование выявило широкий спектр препятствий на пути контроля АД у молодых людей (психосоциальные проблемы, связанные с новым диагнозом АГ, преимуществами и рисками лечения, большая вариабельность АД, имеющиеся гендерные различия и т.п.) [14]. Сами врачи зачастую недооценивают молодых пациентов с АГ, считая их пациентами низкого риска, которым не требуется такая же эффективная терапия, как пожилым пациентам.

С целью проведения подгруппового анализа из общей популяции исследования ТРИКОЛОР была выделена группа пациентов моложе 50 лет, которые считаются молодыми согласно определению

этой категории пациентов в действующих на момент проведения анализа Европейских и Российских рекомендациях по АГ [15, 16], для описания антигипертензивной эффективности и переносимости тройной фиксированной комбинации (ФК) амлодипина/индапамида/периндоприла, а также оценке возможных предикторов эффективности терапии в этой популяции пациентов.

Материал и методы

Исследование ТРИКОЛОР (NCT03722524) (Применение Тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертензии – возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии) – наблюдательное проспективное исследование, проведенное на большой выборке амбулаторных пациентов ($n = 1247$), первичной конечной точкой которого являлось изменение уровня АД через 3 мес. наблюдения. Материал и методы исследования ТРИКОЛОР подробно представлены в ранее опубликованной статье [17].

Все пациенты, включенные в исследование, принимали ФК амлодипина/индапамида/периндоприла 1 раз в день в трех различных дозировках (5/1,25/5 мг, 5/2,5/10 мг и 10/2,5/10 мг). В ходе 12 нед. наблюдения продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность и хорошая переносимость тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла. Через 12 нед. наблюдения отмечено значимое снижение уровня систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) – на 33,5 и 14,3 мм рт. ст., соответственно ($p < 0,001$). Целевого уровня (ЦУ) АД $< 140/90$ мм рт. ст. через 3 мес. наблюдения достигли подавляющее большинство (93,4 %) пациентов, а новых, более жестких целей по контролю АД $\leq 130/80$ мм рт. ст. достигли 67,8 % пациентов [17].

В ходе проведения данного подгруппового анализа для описания основных исходных характеристик в указанной популяции использо-

вались методы описательной статистики. Для описания количественных переменных рассчитывались следующие статистические характеристики: количество наблюдений (N), среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), 95 % доверительный интервал (ДИ) для среднего (95 % ДИ), медиана (Me). Описание качественных признаков было представлено в виде долей в процентах и абсолютного числа наблюдений, а также 95 % ДИ для доли (расчет по методу Уилсона). Исходные характеристики были проанализированы в выборке пациентов, начавших лечение. Динамика САД и ДАД оценивалась в выборке пациентов, начавших лечение. При проведении сравнительного анализа данных в случае их нормального распределения использовался t-критерий Стьюдента для парных измерений. Для оценки различий между двумя независимыми выборками по уровню признака, измеренного количественно, использовался критерий Манна-Уитни. Сравнительный анализ качественных переменных проводили с использованием критерия хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера. Оценка предикторов антигипертензивной эффективности осуществлялась с помощью построения одномерных и многомерных линейных регрессионных моделей. Для оценки статистической взаимосвязи между независимой количественной переменной и исходом использовали критерий хи-квадрат Пирсона, для категориальных переменных – точный критерий Фишера.

Следующие исходные характеристики пациентов были использованы в качестве независимых переменных при построении регрессионных моделей: пол, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), курение, дислипидемия, ГЛЖ, степень АГ (2 ст.), наличие в анамнезе ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности, инсульта/транзиторной ишемической атаки, сахарного диабета, хронической болезни почек, прием сахароснижающих препара-

тов, статинов, бета-блокаторов, наличие высокой/умеренной приверженности терапии. Величина статистической значимости для одномерного анализа была установлена на уровне $p < 0,05$. Далее проводился многомерный линейный регрессионный анализ, в который включали все значимые предикторы, выявленные в ходе одномерного анализа.

Результаты

Проведенный анализ был выполнен на данных 199 пациентов (16,0 % от общей популяции) в возрасте моложе 50 лет, согласно определению этой категории пациентов с АГ в Европейских и Российских рекомендациях по АГ [15, 16]. Группу сравнения составили 925 пациентов (82,3 % от общей популяции), включенных в исследование ТРИКОЛОР, в возрасте 50 лет и старше. В подгруппе больных моложе 50 лет было значимо больше мужчин (55,8 % vs 36,3 %, $p < 0,0001$). У подгруппы молодых пациентов отмечались меньший ИМТ ($28,1 \text{ кг/м}^2$ vs $29,3 \text{ кг/м}^2$, $p = 0,0002$), меньшая длительность течения АГ ($5,3 \pm 4,4$ лет vs $11,6 \pm 7,2$ лет, $p < 0,0001$), большая частота распространенности 1 ст. АГ (20,1 % vs 5,5 %, $p < 0,0001$) и курения (40,2 % vs 18,8 %, $p < 0,0001$).

В этой популяции реже встречались признаки поражения органов мишеней, в частности, ГЛЖ (58,2 % vs 83,8 %, $p < 0,0001$), а также дислипидемия (43,2 % vs 68,2 %, $p < 0,0001$) и сахарный диабет (4,5 % vs 10,5 %, $p = 0,0127$). Медиана исходного САД была значимо ниже в группе пациентов моложе 50 лет ($158,0$ мм рт. ст. vs $160,0$ мм рт. ст., $p = 0,0019$), а медиана частоты сердечных сокращений – значимо выше ($74,0$ уд./мин vs 72 уд./мин, $p = 0,0041$). Основные исходные демографические и клинические характеристики анализируемой популяции представлены в таблице 1.

У молодых пациентов на фоне терапии тройной ФК амлодипина/индапамида/периндоприла отмечалась положительная динамика снижения АД по сравнению с исходным уровнем: среднее сни-

Таблица 1. Основные исходные демографические и клинические характеристики в подгруппах пациентов моложе 50 лет и 50 лет и старше

Характеристики	Пациенты моложе 50 лет (n=199)	Пациенты 50 лет и старше (n=925)	Значение p
Демографические характеристики			
Возраст – лет, среднее (SD)	42,5 (6,0)	62,8 (7,3)	<0,0001
Мужчины, n (%)	111 (55,8)	336 (36,3)	<0,0001
Масса тела – кг, среднее (SD)	84,5 (17,8)	83,0 (13,4)	0,9233
Окружность талии – см, среднее (SD)	92,8 (15,5)	93,7 (12,2)	0,4950
Индекс массы тела – кг/м ² , среднее (SD)	28,1 (5,5)	29,3 (4,4)	0,0002
Клинические характеристики			
Степень артериальной гипертензии – n (%)			
1 степень	40 (20,1)	51 (5,5)	<0,0001
2 степень	154 (77,4)	857 (92,6)	<0,0001
Длительность АГ – лет, среднее (SD)	5,3 (4,4)	11,6 (7,2)	<0,0001
Курение, n (%)			
Курят в настоящее время	80 (40,2)	174 (18,8)	<0,0001
Курили в прошлом	29 (14,6)	129 (13,9)	<0,0001
ИБС, n (%)	9 (4,5)	271 (29,3)	<0,0001
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	5 (2,5)	76 (8,2)	0,0069
ХСН I-II ФК по NYHA, n (%)	25 (12,6)	344 (37,2)	<0,0001
Инсульт/ТИА в анамнезе, n (%)	7 (3,5)	46 (5,0)	0,4800
Гипертрофия левого желудочка, n (%)	116 (58,3)	775 (83,8)	<0,0001
Ранний анамнез сердечно-сосудистой патологии, n (%)	72 (36,2)	273 (29,5)	0,2065
Дислипидемия, n (%)	86 (43,2)	631 (68,2)	<0,0001
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	20 (10,1)	180 (19,5)	0,0011
Сахарный диабет, n (%)	9 (4,5)	97 (10,5)	0,0127
ХБП, n (%)	26 (13,1)	96 (10,4)	0,0941
САД – мм рт.ст., медиана (Q1;Q3)	158,0 (150,0; 165,0)	160,0 (153,0; 167,0)	0,0019
ДАД – мм рт.ст., медиана (Q1;Q3)	90,0 (89,0; 97,0)	90,0 (87,0; 98,0)	1,0000
ЧСС – уд./мин, медиана (Q1;Q3)	74,0 (70,0; 81,0)	72,0 (68,0; 78,0)	0,0041

Сокращения: АГ – артериальная гипертензия, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИБС – ишемическая болезнь сердца, САД – систолическое артериальное давление, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ФК – функциональный класс, ХБП – хроническая болезнь почек, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЧСС – частота сердечных сокращений, Q1, Q3 – первый и третий квартили.

жение АД через 2 нед. составило 19,6 (10,8)/8,9 (8,4) мм рт. ст., через 4 нед. – 28,0 (11,1)/12,8 (8,7) мм рт. ст., через 12 нед. – 32,6 (11,0)/14,8 (8,5) мм рт. ст. (p<0,0001) (табл. 2). В подгруппе пациентов 50 лет и старше на фоне терапии тройной ФК амлодипина/индапамид/периндоприла также отмечалось значимое снижение АД по сравнению с исходным уровнем: среднее снижение АД через 2 нед. составило 19,1 (11,2)/8,2 (7,5) мм рт. ст., через 4 нед. – 27,8 (11,9)/11,9 (8,3) мм рт. ст., через 12 нед. – 33,6 (11,8)/14,3 (8,7) мм рт. ст. (p<0,0001) (табл. 2).

ЦУ АД <140/90 мм рт. ст. через 2 нед. терапии в подгруппе молодых пациентов достигла почти половина пациентов (49,7 %), что было больше по сравнению с 38,8 % пациентов 50 лет и старше (p = 0,0044). При этом через 4 и 12 нед. между группами сравнения не отмечалось значимой разницы в частоте достижения ЦУ АД (p = 0,0885 и p = 0,2414, соответственно). Через 4 и 12 нед. наблюдения большее количество молодых пациентов достигало более жестких значений АД (ЦУ АД ≤130/80 мм рт. ст.) по сравнению с пациентами 50 лет и старше (51,3 % vs 43,5 % (p = 0,041),

74,9 % vs 67,5 % (p = 0,038), соответственно) (табл. 2).

В ходе регрессионного анализа было проанализировано большое количество различных клинико-демографических параметров, которые описаны в разделе «Материал и методы». В статье остановимся только на тех, которые продемонстрировали значимое влияние на эффективность и контроль терапии. В популяции молодых пациентов наличие ГЛЖ (верифицированное по данным электрокардиограммы и/или эхокардиографии) являлось негативным предиктором снижения САД к 12 нед. терапии, т.е. у па-

Таблица 2. Основные показатели эффективности в подгруппах пациентов моложе 50 лет и 50 лет и старше

Параметры	Пациенты <50 лет (n=199)	Пациенты 50 лет и старше (n=925)	Значение p для сравнения между группами
САД, мм рт.ст.			
Исходно (V1), среднее (SD)	156,8 (10,9)	159,1 (11,3)	0,0025
Через 2 нед. (V2), среднее (SD)	137,2 (11,1)	140,1 (10,6)	0,0038
Через 4 нед. (V3), среднее (SD)	128,7 (9,6)	131,4 (9,2)	0,0002
Через 12 нед. (V4), среднее (SD)	124,1 (6,6)	125,6 (7,0)	0,0143
ΔСАД, мм рт.ст.			
V2-V1, среднее (SD)	-19,6 (-10,8)	-19,1 (-11,2)	1,0000
V3-V1, среднее (SD)	-28,0 (-11,1)	-27,8 (-11,9)	1,0000
V4-V1, среднее (SD)	-32,6 (-11,0)	-33,6 (-11,8)	0,6348
ДАД, мм рт.ст.			
Исходно (V1), среднее (SD)	91,5 (7,1)	91,2 (8,0)	1,0000
Через 2 нед. (V2), среднее (SD)	82,7 (7,3)	83,1 (6,8)	0,8914
Через 4 нед. (V3), среднее (SD)	78,8 (6,4)	79,5 (6,3)	0,3720
Через 12 нед. (V4), среднее (SD)	76,9 (5,4)	77,1 (5,8)	0,7574
ΔДАД, мм рт.ст.			
V2-V1, среднее (SD)	-8,9 (-8,4)	-8,2 (-7,5)	1,0000
V3-V1, среднее (SD)	-12,8 (-8,7)	-11,9 (-8,3)	1,0000
V4-V1, среднее (SD)	-14,8 (-8,5)	-14,3 (-8,7)	0,6348
Достижение ЦУ АД <140/90 мм рт.ст, n (%)			
Через 2 нед. (V2)	99 (49,7)	359 (38,8)	0,0044
Через 4 нед. (V3)	158 (79,4)	685 (74,1)	0,0885
Через 12 нед. (V4)	187 (94,0)	845 (91,4)	0,2414
Достижение ЦУ АД ≤130/80 мм рт.ст, n (%)			
Через 2 нед. (V2)	24 (12,1)	157 (17,0)	0,1970
Через 4 нед. (V3)	102 (51,3)	402 (43,5)	0,0413
Через 12 нед. (V4)	149 (74,9)	624 (67,5)	0,0376

Сокращения: АД – артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление, ΔДАД – изменение диастолического артериального давления по сравнению с исходными значениями, ΔСАД – изменение систолического артериального давления по сравнению с исходными значениями, ЦУ – целевой уровень, V1 – визит 1 (включения), V2 – визит 2, V3 – визит 3, V4 – визит 4; SD – стандартное отклонение.

пациентов с наличием ГЛЖ снижение САД к 12 нед. наблюдения было на 3,9 мм рт. ст. менее выраженным по сравнению с лицами с его отсутствием (p = 0,016). В то же время наличие 2 ст. АГ и прием статинов, наоборот, являлись положительными предикторами изменения САД к концу наблюдения, т.е. у пациентов со 2 ст. АГ или принимавших исходно статины в качестве гиполипидемической терапии, прием ФК амлодипина/индапамид/периндоприла сопровождался статистически более выраженным снижением САД к 12 нед. наблюдения на 5,1 (p = 0,010) и 4,9 (p = 0,014) мм рт. ст., соответственно, по сравнению с лицами с

1 ст. АГ и не принимавшими статины исходно (табл. 3).

При этом при построении многомерной линейной регрессии для оценки совокупного влияния предикторов (ГЛЖ, степень АГ и прием статинов), продемонстрировавших значимое влияние на САД к 12 нед. терапии в одномерных регрессионных моделях, ни один из них не продемонстрировал статистически значимого эффекта, т.е. сочетание этих трех параметров не оказывало значимого влияния на динамику САД (рис. 1).

Что касается изменения ДАД к 12 нед. терапии, то пациенты с умеренной/высокой приверженно-

стью терапии – имели более выраженное снижение этого показателя (на 7,2 мм рт. ст., p = 0,028) к концу наблюдения по сравнению с неприверженными терапии пациентами (табл. 3).

Интересным представляется анализ взаимосвязи между различными исходными характеристиками пациентов и достижением ЦУ АД. Так, в частности, ОТ являлась значимым негативным предиктором достижения ЦУ АД <140/90 мм рт. ст. (отношение шансов (ОШ) 0,94; 95 % ДИ: 0,90-0,99; p = 0,022), увеличение ОТ на 1 см снижало шансы пациента на достижение ЦУ АД на 6 % (табл. 3).

Таблица 3. Значимые предикторы эффективности терапии к 12-ой нед. в подгруппе молодых пациентов. Сводная таблица по одномерным моделям

Параметры	Коэффициент регрессии (95% ДИ)	Значение p
Значимые предикторы изменения САД к 12 нед.		
Гипертрофия левого желудочка (есть)	3,947 (0,762; 7,132)	0,0161
Степень АГ (2 ст.)	-5,141 (-9,016; -1,266)	0,0101
Статины (есть)	-4,877 (-8,743; -1,011)	0,0143
Значимые предикторы изменения ДАД к 12 нед.		
Высокая/умеренная приверженность терапии (есть)	-7,187 (-13,532; -0,842)	0,0276
Параметры	ОШ (95% ДИ)	Значение p
Значимые предикторы достижения ЦУ АД <140/90 мм рт.ст. к 12 нед.		
Окружность талии, см	0,94 (0,90; 0,99)	0,0221
Значимые предикторы достижения ЦУ АД ≤130/80 мм рт.ст. к 12 нед.		
Мужской пол	2,80 (1,57; 5,10)	0,0063
Дислипидемия (есть)	2,11 (1,17; 3,86)	0,0142
ИМТ	0,94 (0,89; 1,00)	0,0396
Окружность талии, см	0,98 (0,96; 0,99)	0,0147
Степень АГ (2 ст.)	0,27 (0,12; 0,58)	0,0011

Сокращения: АГ – артериальная гипертензия, ДАД – диастолическое артериальное давление, ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела, ОШ – отношение шансов, САД – систолическое артериальное давление, ЦУ – целевой уровень.

Если мы говорим о более жестком контроле АД (≤130/80 мм рт. ст.), то проведенный нами одномерный регрессионный анализ выявил больше исходных клинико-демографических характеристик популяции, которые ассоциировались со значимым положительным или отрицательным влиянием на вероятность достижения упомянутого ЦУ АД. Так, значимыми положительными предикторами достижения ЦУ АД ≤130/80 мм рт. ст. являлись мужской пол (ОШ 2,80; 95 % ДИ: 1,57-

5,10; $p = 0,006$), а также наличие дислипидемии (ОШ 2,11; 95 % ДИ: 1,17-3,86, $p = 0,014$).

В то же время негативными предикторами являлись ОТ (ОШ 0,98; 95 % ДИ: 0,96-0,99; $p = 0,015$), ИМТ (ОШ 0,94; 95 % ДИ: 0,89-1,00; $p = 0,04$), 2 ст. АГ (ОШ 0,27; 95 % ДИ: 0,12-0,58; $p = 0,001$).

Однако при анализе вышеуказанных значимых предикторов (мужской пол, ИМТ, ОТ, дислипидемия и 2 ст. АГ) в рамках многомерного логистического регрессионного анализа направленность

их влияния на достижение ЦУ АД осталась прежней, при этом, только мужской пол все еще демонстрировал статистически значимое положительное влияние на вероятность достижения ЦУ АД, т.е. мужчины имели в 2,24 раза выше шансы на достижение ЦУ АД ≤130/80 мм рт. ст. по сравнению с женщинами (рис. 2).

Обсуждение

Подгруппа молодых пациентов (до 50 лет) исходно имела более низкие значения медианы САД (158,0 мм рт. ст.) по сравне-

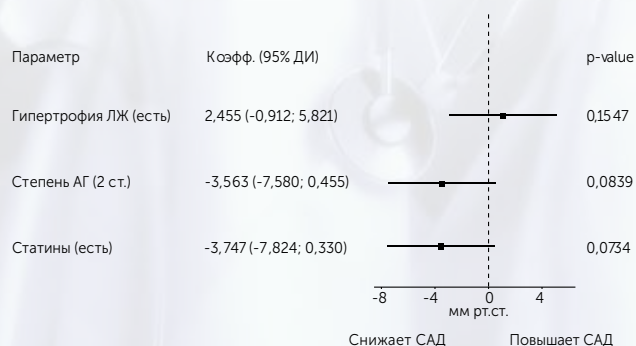


Рисунок 1. Взаимосвязь изменения САД к 12 нед. и характеристик пациента в подгруппе молодых пациентов. Многомерная линейная регрессия

Сокращения: АГ – артериальная гипертензия, ДИ – доверительный интервал, ЛЖ – левый желудочек, САД – систолическое артериальное давление.

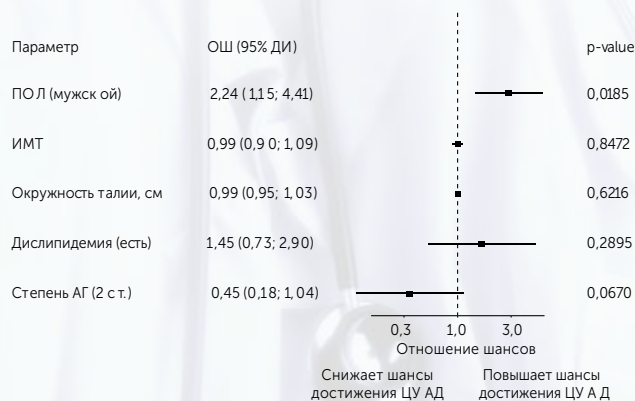


Рисунок 2. Взаимосвязь достижения целевого АД ≤130/80 мм рт. ст. и характеристик пациента в подгруппе молодых пациентов. Многомерная логистическая модель

Сокращения: АГ – артериальная гипертензия, АД – артериальное давление, ДИ – доверительный интервал, ИМТ – индекс массы тела, ОШ – отношение шансов, ЦУ – целевой уровень.

нию с пациентами 50 лет и старше (160,0 мм рт. ст.) ($p = 0,0019$), что объяснимо с учетом меньшей длительности АГ у молодых. С учетом более низких значений медианы САД исходно у молодых пациентов на последующих визитах в этой группе отмечались значимо более низкие значения САД по сравнению с лицами 50 лет и старше, что демонстрирует сопоставимую антигипертензивную эффективность тройной ФК амлодипин/индапамид/периндоприл как у молодых пациентов, так и у лиц более старшего возраста.

Как было отмечено выше, значимые различия в достижении целевых значений АД $<140/90$ мм рт. ст. между группами были показаны в ранний временной интервал, а именно через 2 нед. наблюдения. При этом различие по более жестким целям ($\leq 130/80$ мм рт. ст.) отмечено только через 4 нед. Полученные результаты в отношении достижения целевых значений АД можно объяснить более быстрым ответом на терапию у молодых пациентов, более низким уровнем САД исходно и меньшей продолжительностью течения АГ у данной категории пациентов.

При анализе предикторов эффективности у молодых пациентов наличие ГЛЖ являлось фактором, отрицательно ассоциировавшимся со снижением САД к 12 нед. терапии, что тоже объяснимо, т.к. наличие поражения органов мишеней говорит о более тяжелом течении АГ. ГЛЖ является частым доклиническим проявлением сердечно-сосудистых заболеваний и значимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [18]. Имеются ограниченные научные данные о взаимосвязи ГЛЖ и контроля АД. Так, в наблюдательном исследовании China Stroke Primary Prevention Trial [19] у 17312 китайских пациентов с АГ показано, что в группе пациентов с наличием электрокардиографических признаков ГЛЖ отмечалась значимо большая частота неудовлетворительного контроля АД (ОШ 1,42; 95 % ДИ: 1,26-1,61, $p < 0,001$), по

сравнению с группой с отсутствием ГЛЖ, что согласуется с нашими результатами, полученными в группе молодых пациентов.

Вторая степень АГ и прием статинов являлись факторами, оказывавшими положительное влияние на изменения САД к концу наблюдения. Их наличие ассоциировалось со значимо более выраженным снижением САД к 12 нед. наблюдения на 5,1 и 4,9 мм рт. ст., соответственно, по сравнению с лицами с 1 ст. АГ или теми, кто не принимал статины исходно.

Вопрос влияния приема статинов на уровень АД изучался в ряде метаанализов. Так, метаанализ Strazzullo P, et al. (2007) [20], включавший 20 рандомизированных контролируемых исследований у 828 пациентов, получавших антигипертензивное и гиполипидемическое лечение, САД было значимо ниже в подгруппе пациентов, принимавших статины, чем у пациентов, принимавших плацебо или контрольный гиполипидемический препарат (средняя разница: -1,9 мм рт. ст.; 95 % ДИ: от -3,8 до -0,1). Эффект проявился сильнее, когда анализ был ограничен исследованиями с исходным САД >130 мм рт. ст. (Δ САД: -4,0; 95 % ДИ: от -5,8 до -2,2 мм рт. ст.). Наблюдалась тенденция к снижению ДАД у пациентов, получавших терапию статинами, по сравнению с контролем: -0,9 мм рт. ст. (95 % ДИ: от -2,0 до 0,2) в целом и -1,2 мм рт. ст. (95 % ДИ: от -2,6 до 0,1) в исследованиях с исходным ДАД >80 мм рт. ст. Резюмируя, можно сказать, что чем выше исходное АД, тем выше влияние статинов на его снижение ($p = 0,066$ для САД и $p = 0,023$ для ДАД). Эффект статинов на АД не был связан с возрастом, изменениями уровня холестерина в сыворотке или продолжительностью исследования. В другом недавнем крупном метаанализе Liu HT, et al. (2022) [21], включавшем 49 рандомизированных контролируемых исследований с участием 45173 пациентов, рандомизированных для получения статинов или плацебо, средневзвешенная разница для

САД составила -1,42 (95% ДИ: -2,38, -0,46; $p = 0,004$), а для ДАД -0,82 (95 % ДИ: -1,28, -0,36; $p = 0,0005$), т.е. отмечалось снижение как САД, так и ДАД. Интересными представляются данные недавно опубликованного небольшого исследования [22], в которое было включено 99 пациентов с АГ без сопутствующего сахарного диабета, оценивавшего влияние приема статинов в дополнение к назначенной двойной или тройной фиксированной комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ) на артериальную жесткость. Не отмечалось значимых различий в снижении АД между группой, получавшей только АГТ в виде ФК, и группой, получавшей АГТ + статины. Через 6 мес. наблюдения в группе без лечения статинами отмечался значимый прирост сердечно-сосудистого индекса (CAVI) ($p < 0,05$), что свидетельствует об увеличении жесткости артериальной стенки, в то время как в группе с добавлением статинов индекс CAVI оставался без изменений ($p > 0,05$). Авторы делают вывод, что добавление статина к назначенной АГТ в виде ФК может уменьшить прогрессирование артериальной жесткости у пациентов с АГ.

В проведенном нами подгрупповом анализе в популяции молодых пациентов мужской пол повышал шансы более жесткого контроля АД ($\leq 130/80$ мм рт. ст.) к концу наблюдения.

Вопрос пола как предиктора контроля АД является неоднозначным. Исследования показали противоречивые результаты, определяя мужской пол как предиктор лучшего или худшего контроля, или даже как незначимый предиктор. Так, Cushman WC, et al. [23] проанализировали данные 33357 пациентов с АГ, принимавших участие в исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), и обнаружили, что мужской пол был ассоциирован с повышением на 10 % (ОШ 1,10; 95 % ДИ: 1,03- 1,18, $p < 0,05$) шансов на контроль АД на третьем году наблюдения по срав-

нению с женщинами. Подобный вывод был подтвержден Borghi C, et al. [24], который оценивал предикторы плохого контроля АД у 2691 пациента с АГ в исследовании EURIKA. В другом исследовании Costa F, et al. [25] у 43647 пациентов, получавших АГТ, мужчины имели на 32 % более низкие шансы иметь контролируемое АД.

Как переменная, пол по своей природе связан с различным поведением (например, повышенным спросом на медицинскую помощь, разными показателями приверженности лечению и потребления алкоголя) и факторами риска (например, абдоминальное ожирение, метаболический синдром), которые могут влиять на контроль АД. Эти переменные не были одинаково проанализированы во всех исследованиях и могут объяснить эти противоречивые результаты. В данной работе пол и влияние мужского пола на достижение ЦУ АД также были оценены в многомерной модели, включающей ряд упомянутых пол-ассоциированных факторов (например, метаболические параметры), и мужской пол продолжал оставаться значимо ассоциированным с двукратным увеличением вероятности достижения ЦУ по сравнению с женщинами [26].

В нашем исследовании наличие таких исходных характеристик пациентов, как повышенные ОТ, ИМТ, 2 ст. АГ, исходно были связа-

ны с более низкими шансами контроля АД к концу наблюдения.

Хорошо известно, что с увеличением ОТ растет риск развития АГ [27]. Кроме того, имеются данные, что повышенная ОТ является предиктором плохого контроля АД. Об этом свидетельствуют данные анализа 750 иранских пациентов с АГ, показывающие, что ИМТ $>5 \text{ кг/м}^2$ (ОШ 1,51; 95 % ДИ: 1,05-2,78) и ОТ $\geq 90 \text{ см}$ (ОШ 1,7; 95 % ДИ: 1,2-2,42; $p = 0,003$) являются предикторами плохого контроля АД [24], что совпадает с полученными нами данными по ОТ как негативному предиктору контроля АД.

Полученный результат в отношении таких негативных предикторов достижения ЦУ АД, как 2 ст. АГ и дислипидемия, можно объяснить, вероятно, тем, что данное сочетание факторов в нашем исследовании имело место у более тяжелых больных с АГ, имеющих больший стаж течения АГ и наличие коморбидной патологии, очевидно, влияющих на приверженность в этой группе пациентов.

Заключение

У пациентов молодого возраста отмечалась хорошая антигипертензивная эффективность ФК амлодипина/индапамид/периндоприла, сопоставимая по степени снижения АД с более старшей возрастной группой. При этом большее количество молодых пациентов достигало

контроля терапии на более ранних этапах терапии, по сравнению с лицами более старшего возраста, что подтверждает более быстрый ответ на терапию и необходимость ранней интенсификации терапии у молодых пациентов.

Положительными предикторами эффективности терапии (снижения САД и ДАД) у молодых пациентов являлись 2 ст. АГ, прием статинов, наличие высокой/ умеренной приверженности лечению. На достижение ЦУ АД (контроль АД) позитивное влияние оказывало наличие мужского пола в исходных характеристиках пациента, а негативное – повышенные ОТ, ИМТ, АГ 2 ст. исходно. Данные о клинико-демографических характеристиках молодых пациентов с АГ, которые явились значимыми предикторами эффективности и достижения контроля АД, могут помочь практикующему врачу при назначении и дальнейшем контроле эффективности АГТ с ФК амлодипина/индапамид/периндоприла у таких пациентов.

Отношения и деятельность.

Исследование и анализ финансировались компанией «Сервье». Автор Карпов Ю.А. сообщил о том, что являлся национальным координатором в данном исследовании. Авторы Логунова Н.А., Квасников Б.Б., Хомицкая Ю.В. сообщили, что являются сотрудниками компании «Сервье».

Список литературы:

1. Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(8):634-47. doi:10.1016/S2213-8587(14)70102-0.
2. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1923-94. doi:10.1016/S0140-6736(18)32225-6.
3. Mensah G. (2018-12). Epidemiology and global burden of hypertension. In *ESC CardioMed.* Oxford, UK: Oxford University Press. Retrieved 1 Aug. 2021. doi:10.1093/med/9780198784906.001.0001.
4. Lurbe E, Agabiti-Rosei E, Cruickshank J, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens.* 2016;34(10):1887-920. doi:10.1097/HJH.0000000000001039.
5. Hinton TC, Adams ZH, Baker RP. Investigation and Treatment of High Blood Pressure in Young People: Too Much Medicine or Appropriate Risk Reduction? *Hypertension.* 2020;75(1):16-22. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13820.
6. Drukteinis JS, Roman MJ, Fabsitz RR, et al. Cardiac and systemic hemodynamic characteristics of hypertension and prehypertension in adolescents and young adults: the Strong Heart Study. *Circulation.* 2007;115:221-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.66892.
7. Williamson W, Lewandowski AJ, Forkert ND, et al. Association of Cardiovascular Risk Factors with MRI indices of cerebrovascular structure and function and white matter hyperintensities in young adults. *JAMA.* 2018;320:665-73. doi:10.1001/jama.2018.11498.
8. Lane CA, Barnes J, Nicholas JM, et al. Associations between blood pressure across adulthood and late-life brain structure and pathology in the neuroscience substudy of the 1946 British birth cohort (Insight 46): an epidemiological study. *Lancet Neurol.* 2019;18:942-52. doi:10.1016/S1474-4422(19)30228-5.

9. Chen X, Wang Y. Tracking of blood pressure from childhood to adult-hood: a systematic review and meta-regression analysis. *Circulation*. 2008;117:3171-80. doi:10.1161/ CIRCULATIONAHA.107.730366.
10. Loria CM, Liu K, Lewis CE, et al. Early adult risk factor levels and subsequent coronary artery calcification: the CARDIA study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2013-20. doi:10.1016/j. jacc.2007.03.009.
11. Nwankwo T, Yoon SS, Burt V and Gu Q. Hypertension among adults in the United States: national health and nutrition examination survey, 2011-2012. *NCHS Data Brief*. 2013:1-8.
12. Gooding HC, McGinty S, Richmond TK, et al. Hypertension awareness and control among young adults in the national longitudinal study of adolescent health. *J Gen Intern Med*. 2014;29:1098-104. doi:10.1007/s11606-014-2809-x.
13. Johnson HM, Thorpe CT, Bartels CM, et al. Undiagnosed hypertension among young adults with regular primary care use. *J Hypertens*. 2014;32:65-74. doi:10.1097/ HJH.0000000000000008.
14. Johnson HM, Warner RC, Bartels CM, LaMantia JN. "They're younger... it's harder." Primary providers' perspectives on hypertension management in young adults: a multicenter qualitative study. *BMC Res Notes*. 2017;10:9. doi:10.1186/s13104-016- 2332-8.
15. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39:3021-104. doi:10.1093/ eurheartj/ehy339.
16. Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
17. Karpov YuA, Gorbunov VM, Logunova NA. Triple fixed-dose combination in the treatment of hypertension: the results of the Russian observational study TRICOLOR. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4130. (In Russ.) Карпов Ю.А., Горбунов В.М., Логунова Н.А. Применение тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертензии – возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии: основные результаты Российского наблюдательного исследования ТРИКОЛОР. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(10):4130. doi:10.15829/1560-4071-2020-4130.
18. Bang CN, Soliman EZ, Simpson LM, and for the ALLHAT Collaborative Research Group. Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy Predicts Cardiovascular Morbidity and Mortality in Hypertensive Patients: The ALLHAT Study. *Am J Hypertens*. 2017;30(9): doi:10.1093/ajh/hpx067.
19. Wang Z, Zhang C, Bao H, et al. Value of electrocardiographic left ventricular hypertrophy as a predictor of poor blood pressure control. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(44):e12966. doi:10.1097/MD.00000000000012966.
20. Strazzullo P, Sally M, Kerry S, et al. Do Statins Reduce Blood Pressure? A Meta- Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Hypertension*. 2007;49:792-8. doi:10.1161/01. HYP.0000259737.43916.42.
21. Liu HT, Deng NH, Wu ZF, et al. Statin's role on blood pressure levels: Meta-analysis based on randomized controlled trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2023;25(3):238-50. doi:10.1111/jch.14645.
22. Sirenko Yu, Rekovets O. The impact of statins adding to the fixed combination antihypertensive therapy on the arterial stiffness in patients with moderate and severe hypertension. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*. 2023;18:200190. doi:10.1016/j. ijcrp.2023.200190.
23. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2002;4:393-404. doi:10.1111/j.1524-6175.2002.02045.x.
24. Borghi C, Tubachb F, De Backer G, et al. Lack of control of hypertension in primary cardiovascular disease prevention in Europe: results from the EURIKA study. *Int J Cardiol*. 2016;218:83-8. doi:10.1016/j.ijcard.2016.05.044.
25. Costa Filho FF, Timerman A, Saraiva JFK, et al. Independent predictors of effective blood pressure control in patients with hypertension on drug treatment in Brazil. *J Clin Hypertens*. 2018;20:125-32. doi:10.1111/jch.13139.
26. Guagnano MT, Ballone E, Colagrande V, et al. Large waist circumference and risk of hypertension. *International Journal of Obesity* 2001;25:1360-4. doi:10.1038/ sj.ijo.0801722.
27. Jahangiry L, Ghanbari J, Abbasalizad Farhangi M, et al. Predictors of poor blood pressure control among Iranian hypertensive patients. *BMC Res Notes*. 2017;10:668. doi:10.1186/ s13104-017-2971-4.

Медицинское объединение профессионального роста
Казахский национальный медицинский университет
имени С.Д. Асфендиярова
Ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК
Ассоциация неврологов
Ассоциация специалистов респираторной медицины
Общество специалистов гепатологического и гастроэнтерологического профиля
Ассоциация международных фармацевтических производителей в РК

XVII Международный конгресс ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН

**11-12 сентября
2024
г. Алматы**

Дом приемов «Бахшасарай»,
ул. Тимирязева, 42

Регистрация с 10 августа
по 10 сентября 2024 г.

Страница Конгресса:
<https://chil2024.online>

Участие БЕСПЛАТНО!

Министерство здравоохранения РК оказывает официальную и информационную поддержку Конгрессу.
Конгресс входит в план научно-практических конференций МЗ РК на 2024 год.

По вопросам участия обращайтесь:

☎ Тел: +7 (775) 820 41 44, +7 747 556 2787 – контактное лицо Абаева Лаура

🌐 www.chil.kz

✉ info@chil.kz

➦ t.me/chelovekilekarstvokz

📘 Человек-Лекарство-Казахстан

DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-1-6

Инфаркт миокарда у молодых женщин



Е.И. Харьков^{1,2}, Н.Ю. Цибульская^{1,2}, Е.И. Рябков², Э.Б. Караев²

¹ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

²КГБУЗ «КМКБСМП им. Н.С. Карповича», Красноярск, Россия

Проблема своевременной диагностики инфаркта миокарда (ИМ) у молодых женщин обусловлена низкой настороженностью врачей и самих пациенток в связи с редкой частотой встречаемости ИМ у данной возрастной категории, а также нередко атипичной клинической картиной, частым отсутствием обструктивного поражения коронарных артерий. По данным отечественных исследователей, частота встречаемости острого ИМ у женщин в возрасте 35–44 лет в России в 2014 г. составила 0,2 %. Согласно данным мировой литературы частота выявления типичного болевого синдрома в грудной клетке составляет чуть больше половины случаев у пациенток молодого возраста с ИМ с подъемом сегмента ST. Приведенные нами клинические наблюдения демонстрируют трудности диагностики ИМ у женщин молодого возраста, а также влияние факторов риска его развития, ассоциированных и не ассоциированных с полом. Представленные наблюдения иллюстрируют, что, несмотря на отсутствие атеросклеротического обструктивного поражения коронарных артерий, ИМ у молодых женщин может иметь тяжелое течение, приводить к развитию тяжелых осложнений, таких как аневризма сердца и хроническая сердечная недостаточность.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, молодые женщины, спонтанная диссекция коронарных артерий

Для цитирования: Харьков Е.И., Цибульская Н.Ю., Рябков Е.И., Караев Э.Б. Инфаркт миокарда у молодых женщин. РМЖ. Медицинское обозрение. 2024;8(1):37–41. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-1-6.

Myocardial infarction in young women

E.I. Khar'kov^{1,2}, N.Yu. Tsibul'skaya^{1,2}, E.I. Ryabkov², E.B. Karaev²

¹Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

²N.S. Karpovich Krasnoyarsk Interregional First Aid Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

The low alertness of physicians and women due to the rare incidence of myocardial infarction in young women, often atypical clinical presentation, and frequent lack of obstructive coronary artery disease accounts for the issue of timely diagnosis. According to Russian researchers, the incidence of acute myocardial infarction in women aged 35–44 years in Russia in 2014 was 0.2%. Foreign studies have shown that slightly over half of young women with ST-elevation myocardial infarction experience typical chest pain. Our case reports highlight the challenges in diagnosing myocardial infarction in young women, and the impact of both gender-related and non-gender-related risk factors. Although there is no obstructive coronary atherosclerosis, myocardial infarction in young women can have a severe course and lead to complications such as cardiac aneurysms and chronic heart failure.

Keywords: myocardial infarction, young women, spontaneous coronary artery dissection

For citation: Khar'kov E.I., Tsibul'skaya N.Yu., Ryabkov E.I., Karaev E.B. Myocardial infarction in young women. Russian Medical Inquiry. 2024;8(1):37–41 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-1-6.

Введение

Недостаточная и несвоевременная диагностика острого коронарного синдрома (ОКС) у молодых женщин, и их поздняя госпитализация в специализированный медицинский центр нередко связаны с атипичным проявлением болезни, сниженным уровнем настороженности как со стороны медицинского персонала, так и со стороны самих пациенток, с редкой частотой встречаемости данной патологии в молодом возрасте [1, 2]. Так, частота встречаемости острого инфаркта миокарда (ОИМ) у женщин

в возрасте 35–44 лет в России, по данным С.А. Шальной и соавт. [3], в 2014 г. составила 0,2 %. По сообщению Американской кардиологической ассоциации, распространенность ОИМ в США в 2018 г. у женщин в возрасте 20–39 лет была несколько выше – 0,4 % [4]. В целом в последнее десятилетие характерна тенденция к снижению частоты встречаемости ОИМ, но при детализации по возрасту и полу можно отметить, что у женщин молодого возраста, наоборот, несколько увеличилась частота регистрации ОИМ [2, 5].

Н.С. Третьякова и соавт. [1] в своем исследовании показали, что у 65,11 % женщин молодого и среднего возраста с ОИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST) и у 34,89 % женщин с ОИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST) не наблюдались типичные ангиальные боли в начальном периоде заболевания, а причиной обращения за медицинской помощью явились атипичные жалобы на дискомфорт в грудной клетке, одышку и выраженную слабость. Молодой возраст пациенток у трети больных послужил причиной неправильной интерпретации



симптомов врачами. Состояние расценивалось как некардиальная патология, и больные оставались без необходимого обследования, госпитализации и лечения.

В американском исследовании [5], включившем 177 602 молодые женщины с ИМпСТ, были получены схожие результаты характеристик болевого синдрома: боль в грудной клетке регистрировалась у 56 % пациенток, боль, иррадирующая в плечо, шею или руку, – у 60 %, одышка – у 38 %, стеснение в груди – у 17 %, тошнота – у 18 %, утомляемость – у 10 % больных.

Проспективное исследование [6] более 300 молодых женщин с ИМпСТ во Франции не выявило отсутствие типичной картины заболевания. Среди пациенток с ИМпСТ 90,6% имели типичную боль в груди, а 58,9 % сообщали о сопутствующих симптомах (тошнота, рвота, астения, потливость, головокружение или сердцебиение).

Ниже мы приводим свои клинические наблюдения, демонстрирующие сложности диагностики ОИМ у женщин молодого возраста.

Помимо традиционных факторов риска ИМ у женщин существуют специфичные для пола факторы риска, в том числе связанные с беременностью. ИМ может развиваться во время беременности, чаще в III триместре. В 40 % случаев это ОИМ 1-го типа, в 27 % случаев выявляется спонтанная диссекция коронарной артерии, в 8 % случаев – тромбоз коронарных артерий без атеросклероза. Расслоение коронарных артерий являлось основной причиной ИМ в послеродовом периоде (50 %) и чаще обнаруживалось в послеродовом периоде по сравнению с родовым периодом (34 % против 11 %) [7, 8]. Спонтанная диссекция коронарной артерии является очень редкой причиной ОКС в общей популяции. Встречается преимущественно у женщин молодого и среднего возраста во время или после беременности. Ее частота, по данным разных авторов, составляет от 3,2 до 14,6 % при ИМпСТ и до 20,5 % при ИМбпСТ [2, 6]. Развитие этого осложнения

связывают с повышенным содержанием прогестерона, вызывающего биохимические и структурные изменения сосудистой стенки. При наличии у беременной ИМпСТ показано проведение чрескожных коронарных вмешательств с баллонной ангиопластикой по показаниям, которая безопасна в отношении матери и плода [9]. При необходимости эндопротезирования предпочтение отдают стентам без покрытия в связи с тем, что безопасность стентов с лекарственным покрытием у беременных женщин не изучалась [7]. При беременности чаще регистрируется многосудистая диссекция с вовлечением ствола левой коронарной артерии, развитие ИМпСТ, более высокий процент осложнений [8].

Клиническое наблюдение 1

Пациентка Ф., 20 лет, поступила в больницу скорой медицинской помощи на 3-и сутки после родов. Родоразрешение было проведено в Краевом клиническом центре охраны материнства и детства кесаревым сечением в 30 нед. беременности ввиду развития преэклампсии. Оперативное вмешательство прошло без осложнений. После родов ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии в тяжелом состоянии. На этом фоне пациентка находилась в состоянии тяжелого эмоционального стресса, у нее развился типичный ангинозный статус, купированный трамадолом. На ЭКГ: ритм синусовый с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 85 в 1 мин, электрическая ось сердца нормально расположена, элевация сегмента ST в отведениях I, aVL, V1–4 до 2–3 мм с реципрокными изменениями в виде депрессии сегмента ST в отведениях II, III, aVF до 2 мм, регресс зубца R с V1 по V4, qr в aVL, одиночная желудочковая экстрасистола (рис. 1).

С учетом выставленного диагноза ОКС с подъемом сегмента ST пациентке была дана нагрузочная доза антиагрегантов (тикагрелор 180 мг, ацетилсалициловая кислота 250 мг), а также гепарин на-

трия 5000 ЕД п/к. Больная была доставлена в течение 2 ч с момента развития болевого синдрома в сосудистый центр. При поступлении в сосудистый центр болевой синдром купирован, гемодинамика стабильная. Проведена экстренная коронарография, по результатам которой выявлено: правый тип кровообращения, в стволе левой коронарной артерии спонтанная диссекция типа В от верхней трети, переходящая на переднюю межжелудочковую артерию, диаметр ствола левой коронарной артерии 5,5 мм, в передней межжелудочковой артерии диссекция типа D до дистальной трети артерии, переходящая в окклюзию, огибающая и правая коронарные артерии без изменений (рис. 2А). Выполнена реканализация передней межжелудочковой артерии, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика в месте окклюзии передней межжелудочковой артерии баллонным катетером диаметром 2,5 мм, с экспозицией 5 мин. Получен антеградный кровоток до верхушечной части передней межжелудочковой артерии. Далее выполнена повторная реканализация передней межжелудочковой артерии до верхушечной части, установлены 4 стента с лекарственным покрытием зотаролимусом 2,5×22, 3,0×26, 3,5×30, 4,0×26 мм от дистальной трети передней межжелудочковой артерии до ее устья. На контрольной коронарографии антеградный кровоток по передней межжелудочковой артерии восстановлен, Т1М1 III, признаков диссекции нет (рис. 2В). Сохранялась диссекция ствола левой коронарной артерии типа В, не лимитирующая кровоток, в связи с чем от эндопротезирования левой коронарной артерии было решено воздержаться. В стабильном состоянии пациентка переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Диагноз ОИМ подтвержден лабораторно – выявлено повышение уровня кардиоспецифических ферментов: креатинфосфокиназа-МВ при поступлении – 17,5 ед/л, в динамике – 158,6 ед/л.

В дальнейшем была выполнена эхокардиография: фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) значительно снижена – 34 % по Тейхольцу, диффузный гипокинез стенок ЛЖ, акинезия перегородочного, передне-перегородочного, переднего, бокового сегментов ЛЖ, митральная регургитация 2-й степени. Акинезия сегментов передней стенки свидетельствует в пользу ОИМ.

С учетом результатов обследований диагноз сформулирован следующим образом: спонтанная диссекция передней межжелудочковой артерии, осложненная острым с подъемом сегмента ST с формированием патологического зубца Q на ЭКГ ИМ передней стенки ЛЖ в позднем послеродовом периоде.

С учетом тяжести состояния, высокой вероятности повторного хирургического вмешательства больная согласно маршрутизации была переведена в региональный сосудистый центр Краевой клинической больницы № 1. При поступлении состояние пациентки стабильное, в связи с чем была выбрана консервативная тактика лечения. Вследствие развития нарушений ритма сердца, прогрессирования сердечной недостаточности проведены веноартериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация и искусственная вентиляция легких. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии на 40-е сутки лечения. По данным эхокардиографии в динамике отмечалось формирование аневризмы ЛЖ.

Спонтанная диссекция коронарных артерий с развитием ИМ у молодых женщин – не редкость. Уникальность данного клинического наблюдения в том, что, не-

смотря на тяжелое течение заболевания, необходимость подключения экстракорпоральной мембранной оксигенации, исход заболевания положительный, больная была выписана на реабилитационное лечение. Прогноз у женщин со спонтанной диссекцией коронарных артерий, связанной с беременностью, хуже, чем у небеременных. При беременности чаще развиваются более обширные ИМпST, регистрируется проксимальное расщепление коронарных артерий, более низкие показатели ФВ ЛЖ, развиваются жизнеугрожающие осложнения: фибрилляция желудочков, кардиогенный шок [10], что было продемонстрировано в приведенном клиническом наблюдении.

Инфаркт миокарда у молодых женщин может быть и при наличии традиционных факторов риска, в этом случае отсутствие обструктивного поражения коронарных артерий ставит врачей в трудное положение в плане уточнения типа ИМ.

Клиническое наблюдение 2

Пациентка К., 33 года. Ухудшение состояния в течение 1 нед., когда впервые в жизни появились короткие приступы стенокардии при физической нагрузке. Из факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС) отмечено курение, нелеченая гипертоническая болезнь, ожирение (индекс массы тела 38,58 кг/м²). Пациентка самостоятельно обратилась в районную больницу с жалобами на давящие боли в грудной клетке в течение часа, с иррадиацией в шею, сердцебиение, чувство нехватки воздуха, резкую слабость. Боли купированы введением морфина. На ЭКГ

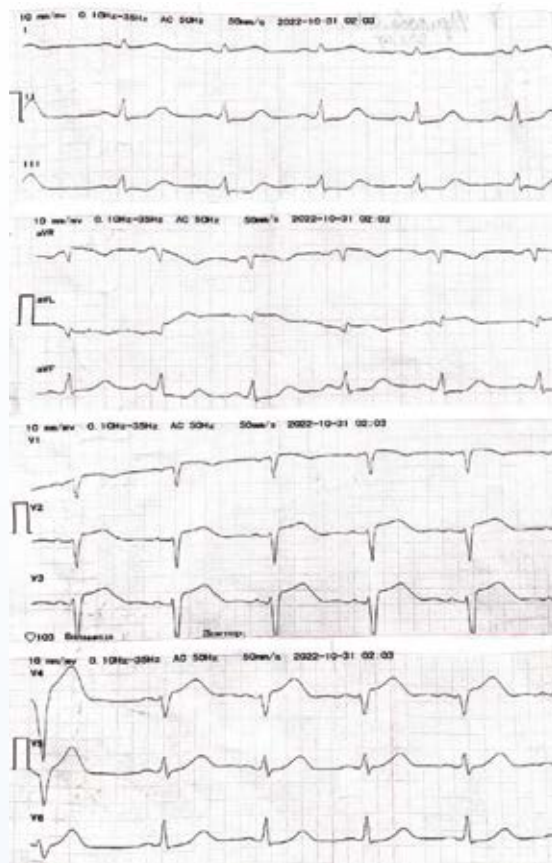


Рисунок 1. ЭКГ пациентки Ф.

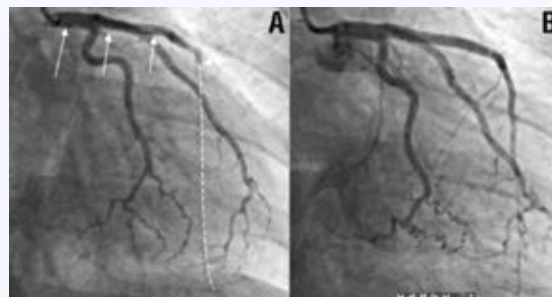


Рисунок 2. Данные коронарографии пациентки Ф. до (А) и после (В) вмешательства

ритм наджелудочковой тахикардии с ЧСС 200 в 1 мин. В I стандартном отведении преобладают отрицательные зубцы комплекса QRST и регистрируется отрицательный P-зубец, II и III стандартные отведения поменялись местами, в aVR положительный QRS (с положительным P-зубцом) (рис. 3). Данные признаки указывают на наличие у больной декстрокардии.

С диагнозом ОКБ без подъема ST-сегмента больная была переведена в сосудистый центр. При поступлении при осмотре была подтверждена декстрокардия. Пациентка утверждала, что ранее диагноз транспозиции внутренних органов, декстрокардии ей не ставили. На ЭКГ, записанной с учетом декстрокардии, ритм синусовый с ЧСС 66 в 1 мин, косонисходящая депрессия сегмента ST с отрицательными зуб-



Рисунок 3. ЭКГ пациентки К. до поступления в стационар

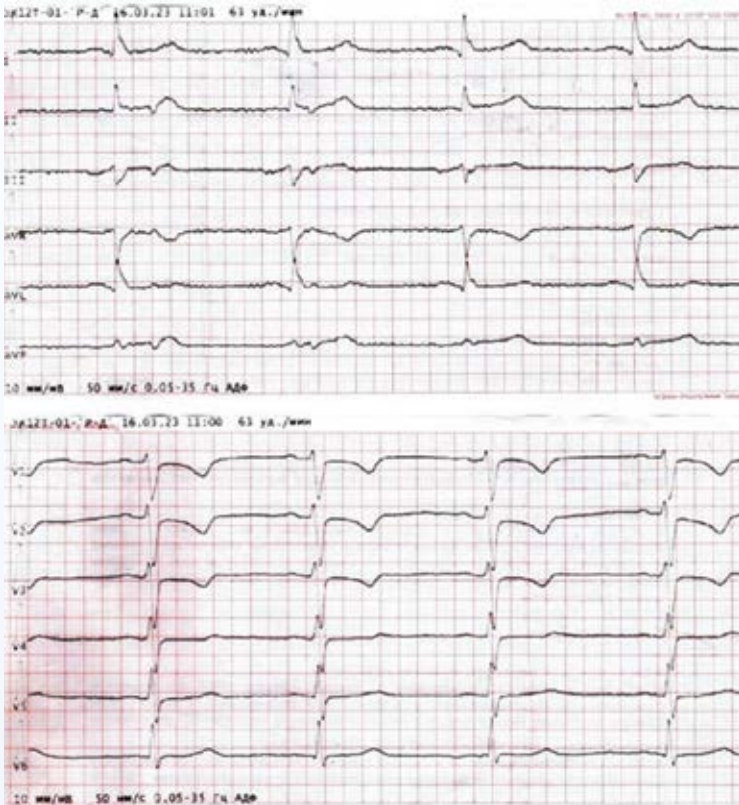


Рисунок 4. ЭКГ пациентки К. при госпитализации

цами Т в грудных отведениях (рис. 4).

По экстренным показаниям проведена коронарография, при которой выявлено отсутствие изменений коронарных артерий. В дальнейшем на фоне стандартного лечения болевой синдром не рецидивировал, на ЭКГ положительная динамика в виде уменьшения депрессии сегмента ST и глубины зубца Т.

В анализе крови отмечалась закономерная для ОИМ динамика уровня тропонина (при поступлении – 367 нг/л (норма до 30 нг/л), на 3-и сутки заболевания – 1,20 нг/л). С учетом клинической картины, изменений на ЭКГ, динамики уровня тропонина был выставлен диагноз: острый без подъема сегмента ST и без формирования патологического зубца Q на ЭКГ ИМ

передней локализации без обструкции коронарных артерий.

Однако вопрос наличия ИБС у данной больной носит спорный характер. С одной стороны, у пациентки имеются традиционные факторы риска ИБС, развился ОИМ. С другой стороны, при дуплексном сканировании брахиоцефальные артерии не изменены, при коронарографии коронарные артерии не изменены. Липидограмма не имеет выраженного атерогенного профиля: холестерин общий – 5,36 ммоль/л, триглицериды – 1,67 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности – 1,19 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности – 3,48 ммоль/л. С учетом того факта, что ОИМ у молодых женщин часто развивается на фоне отсутствия обструктивного поражения коронарных артерий, а также наличия факторов риска ИБС, отсутствия альтернативной причины ОИМ состояние у пациентки расценено как ИБС – ОИМ 2-го типа.

Заключение

Представленные нами клинические наблюдения демонстрируют важность и трудность своевременной диагностики ОИМ у женщин молодого возраста. Согласно данным мировой литературы у женщин чаще, чем у мужчин, выявляется необструктивное поражение коронарных артерий, что при отсутствии типичной клинической картины и неспецифичных изменений на ЭКГ затрудняет диагностику ОКС. Еще одной особенностью течения ОИМ у данной категории больных является тяжелое течение и развитие в довольно большом проценте случаев грозных осложнений, таких как нарушения ритма сердца, аневризма ЛЖ и хроническая сердечная недостаточность, требующих дополнительных лечебных мероприятий для стабилизации состояния пациентов. Приведенные клинические наблюдения еще раз подтверждают это положение.

Список литературы находится в редакции

Нормализация уровня ХС ЛПНП – эффективная профилактика сердечно-сосудистых осложнений атеросклероза

Б.О. Жылкибаева, врач терапевт высшей категории, врач кардиолог высшей категории, ТОО Smart Health University City.

Атеросклероз – хроническое заболевание артерий эластического и мышечно-эластического типа, возникающее вследствие нарушения белкового-липидного обмена и сопровождающееся отложением холестерина и некоторых фракций липопротеидов в интима (внутреннем слое) сосудов. Отложения формируются в виде атероматозных (холестериновых) бляшек. Последующее разрастание в них соединительной ткани (склероз), и кальциноз стенки сосуда приводят к сужению его просвета вплоть до полной облитерации (закупорки). В результате нарушается кровоснабжение тех или иных органов и развивается их ишемия.

И хотя атеросклероз является системным заболеванием, поражающим все артерии, в зависимости от выраженности процесса в той или иной группе сосудов его подразделяют на:

- атеросклероз коронарных артерий, приводящий к развитию ишемической болезни сердца, осложнением которой может стать инфаркт миокарда;
- атеросклероз брахиоцефальных артерий, с развитием ишемии головного мозга, хронической сосудисто-мозговой недостаточности, исходом которой может быть инсульт;
- атеросклероз других групп сосудов (нижних конечностей, висцеральных ветвей аорты, кровоснабжающих внутренние органы и др.).

По данным ВОЗ, сердечно-сосудистые заболевания, вызванные атеросклерозом (ИБС, инсульт) являются лидирующей причиной смертности во всем мире [1]. Поэтому **профилактика, диагностика и лечение атеросклероза** были и остаются приоритетным направлением современной медицины.

К сожалению, многие врачи не уделяют должного внимания профилактическим мерам, а ведь атеросклероз является многофакторным заболеванием. Поэтому, в первую очередь, следует устранить влияние факторов, способствующих его развитию.

■ Изменение пищевых привычек

Потребление пищи с высоким содержанием насыщенных жиров, злоупотребление сладостями, мучным и жареным приводит к ожирению и нарушению липидного обмена, что чревато накоплением холестерин-

ных отложений в стенках артерий. Для предотвращения развития атеросклероза следует употреблять больше полиненасыщенных жиров (рыба, орехи, растительные масла), свежих и приготовленных овощей, перераспределить углеводную часть рациона в пользу сложных углеводов (цельнозерновые продукты).

■ Увеличение физической активности

Регулярные умеренные физические нагрузки помогают улучшить работу сердца, снизить уровень холестерина и поддерживать здоровый вес.

■ Снижение избыточной массы тела

Первые два метода немедикаментозной профилактики (рациональное питание и активный образ жизни) способствуют снижению веса и улучшению белково-липидного обмена. Однако для эффективного похудения следует следить, чтобы количество потраченных калорий (ккал) превышало количество поступивших с пищей. Сделать правильные расчеты поможет врач-диетолог.

■ Отказ от курения.

Курение является одним из основных факторов риска развития атеросклероза. Табачный дым вызывает спазм сосудов и повреждает их стенки, что способствует образованию атеросклеротических бляшек.

■ Контроль артериального давления

■ Контроль гликемии и своевременное лечение сахарного диабета.

При повышенном уровне сахара в крови (гипергликемии) происходит множественное повреждение сосу-

дов, атеросклероз развивается быстро и протекает с многочисленными осложнениями.

■ Контроль количества холестерина и его фракций в крови для своевременного устранения дислипидемии.

У некоторых людей имеются **генетические предпосылки** для нарушения обмена холестерина, однако при нивелировании негативного воздействия других факторов, риск развития атеросклероза снижается даже при наличии наследственной предрасположенности, в том числе и в пожилом возрасте.

Что касается медикаментозной терапии атеросклероза, то с момента открытия статинов она сделала существенный шаг вперед. В 1971 году японский ученый Akira Endo, изучавший продукты жизнедеятельности грибов, растущих на питательных средах, сделал предположение, что эти грибы, возможно, синтезируют вещества, естественным путем блокирующие синтез холестерина. Началась двухлетняя исследовательская работа, во время которой было проведено около 6 000 тестов. В результате исследований в среде культуры гриба *Penicillium citrinum* был обнаружен мощный ингибитор синтеза холестерина, который был выделен и назван ML 236B, а позже – компактином. Именно этот препарат стал родоначальником статинов. После того как Endo опубликовал свои работы, фармацевтический гигант Merck приобрел у компании Sankyo Company Limited, где работал Endo, образцы компактина, изучил их и начал разработку собственного препарата ло-



вастатина, который под торговым названием Мевакор был выпущен на рынок в 1987 году.

Успех Мевакора подтолкнул исследователей к созданию других статинов: полусинтетических правастатина и симвастатина (I поколение статинов), затем полностью синтетических флувастатина (II поколение), аторвастатина и церивастатина (III поколение), а позже – розувастатина (IV поколение).

С появлением статинов в лечении атеросклероза и его основных осложнений наступила новая эра. Ведь статины снижают уровень холестерина плазмы крови гораздо больше, чем самая строгая диета и любые другие лекарственные средства. Польза от их применения в отношении снижения риска осложнений, прогрессирования заболевания и сердечно-сосудистой и общей смертности не подлежит сомнению, что продемонстрировано в исследованиях 4S, HPS, LIPID, CARE, WOSCOPS, ASCOT-LLA, REVERSAL, PROVE IT-TIMI 22, TNT, JUPITER и др.

Терапия статинами позволяет снизить уровень атерогенной фракции холестерина – липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) в среднем на 20–60% и повысить уровень необходимого организму холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) – на 5–15% [2, 3]. Длительное применение статинов уменьшает частоту летальных исходов ИБС и сердечно-сосудистых осложнений на 25–40%, что также было доказано в ряде многоцентровых международных исследований [2–5]. То есть главной задачей применения статинов является снижение риска развития осложнений посредством замедления прогрессирования атеросклероза.

С позиций доказательной медицины акцент следует делать на достижении целевых уровней ХС ЛПНП и его постоянном контроле.

Согласно рекомендациям ESC/EAS, обоснованы новые целевые уровни ХС ЛПНП для разных групп пациентов [2].

- При втором сосудистом событии в течение двух лет необходимо назначать статины в максимально переносимой дозе, а целевым должно быть значение ХС ЛПНП менее 1,0 ммоль/л.

- Для имеющих очень высокий 10-летний риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (10%) необходимо достигать снижения ХС ЛПНП не менее чем на 50% от исходного уровня, а целевое значение ХС ЛПНП должно составлять менее 1,4 ммоль/л.

- При высоком 10-летнем риске смерти от ССЗ (5–10%) ХС ЛПНП должен быть снижен не менее чем на 50% от исходного уровня, целевое значение ХС ЛПНП – 1,8 ммоль/л.

- При умеренном 10-летнем риске смерти от ССЗ (1–5%) целевое значение ХС ЛПНП должно быть менее 2,6 ммоль/л.

- При низком 10-летнем риске смерти от ССЗ (менее 1%) целевое значение ХС ЛПНП должно составлять менее 3,0 ммоль/л.

Достижение целевых значений уровня ХС ЛПНП может быть обеспечено различными препаратами из класса статинов, однако особое внимание привлекает **Кливас**, международное непатентованное название Розувастатин (Rosuvastatin), производства фармацевтической компании Asino. Препарат Кливас представлен на фармацевтическом рынке Республики Казахстан в дозировках 10 и 20 мг.

Розувастатин – это синтетический статин IV поколения, механизм действия которого состоит в ингибировании фермента ГМГ-КоА-редуктазы в печени. Тем самым розувастатин увеличивает число рецепторов к ХС ЛПНП на поверхности клеток печени, повышая захват и катаболизм ХС ЛПНП, что в свою очередь приводит к блокированию синтеза липопротеидов низкой и очень низкой плотности.

Основные преимущества розувастатина:

- Розувастатин обладает наибольшим сродством к ГМГ-КоА-редуктазе, поэтому ингибирует его в наибольшей степени, а следовательно, обладает наиболее выраженным гиполипидемическим эффектом, что доказали результаты исследования STELLAR.

В нем оценивалась эффективность разных доз розувастатина (10–80 мг/сут), аторвастатина (10–80 мг), симвастатина (10–80 мг) и права-

статина (10–40 мг) на липидный профиль 2268 больных с гиперлипидемией. Уже к 6-й неделе исследования лечение розувастатином (10–80 мг/сут) привело к снижению уровня ХС ЛПНП на 8,2% больше, чем у больных, принимавших аторвастатин 10–80 мг; на 26% больше, чем в группе правастатина (10–40 мг/сут), и на 12–18% больше, чем у больных, получавших симвастатин 10–80 мг [6].

- Лечение розувастатином замедляет прогрессирование атеросклероза в коронарных артериях, что было продемонстрировано в исследовании ASTEROID. Прием розувастатина в дозе 40 мг/сут привел к снижению уровня ХС ЛПНП на 53% от исходного через 2 года наблюдения. Среднее (SD) изменение объема атеромы в наиболее пораженном субсегменте размером 10 мм составило -6,1 (10,1) мм³ при медиане -5,6 мм³ (97,5% ДИ, от -6,8 до -4,0 мм³) (P<0,001) против базового уровня. Изменение общего объема атеромы показало медианное снижение на 6,8%; со средним (SD) снижением -14,7 (25,7) мм³, медианой -12,5 мм³ (95% ДИ, от -15,1 до -10,5 мм³) (P<0,001 по сравнению с исходным уровнем) [7].

- Терапия розувастатином значительно уменьшает степень прогрессирования атеросклероза у людей среднего возраста с риском <10% и субклиническим атеросклерозом [8]. То есть вовремя выявленная гиперлипидемия и своевременно назначенное лечение розувастатином способствуют профилактике развития сердечно-сосудистых осложнений у пациента в будущем.

- Розувастатин обладает длительным периодом полувыведения (≈19 ч)⁹. Поэтому препарат принимают лишь раз в день, что удобно для пациента и повышает его приверженность лечению.

- Розувастатин является единственным статином, который подвергается лишь незначительному метаболизму (10% введенной дозы) с участием изофермента цитохрома P-450 2C9, что определяет хорошую переносимость и отсутствие значимых лекарствен-

ных взаимодействий между ним и другими препаратами, преобразование которых проходит с участием данной системы энзимов [10]. Это свойство розувастатина облегчает его назначение в составе комплексной терапии сердечно-сосудистых заболеваний, например, с β -адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента, нитратами, диуретиками, антагонистами кальция. Данное качество является крайне важным, поскольку большинство пациентов из групп высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, как правило, получают комбинированную терапию препаратами этих классов.

- Розувастатин способен *повышать содержание в крови уровня полезного холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП)*, что позволяет дополнительно снизить сердечно-сосудистый риск [2-6].
- Розувастатин является единственным статином, продемонстрировавшим свою *безопасность в педиатрической практике*, что доказывают результаты исследования PLUTO. Данная особенность препарата позволяет с успехом использовать его для лечения гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии.

Несмотря на то, что розувастатин является статином IV поколения и относительно новым препаратом, результаты программы GALAXY, включающей 23 многоцентровых рандомизированных контролируемых клинических исследования, подтверждают его высокую эффективность, безопасность и хорошую переносимость. Наличие на рынке Республики Казахстан препарата **Кливас** от фармацевтической компании Asino с оптимальным соотношением цены/качества создает возможность выбора качественного лечения, независимо от финансового положения пациента.

Эффективность препарата Кливас в дозе 20 мг в отношении снижения атерогенных фракций и роста уровня ХС ЛПВП была продемонстрирована в скрининговой программе «Чистые сосуды», проведенной в Украине в 2014-2015 годах при поддержке компании «Фарма Старт» (Украина). В ней приняли участие 435 врачей-кардиологов как амбулаторного, так и стационарного звена учреждений здравоохранения из разных регионов страны. Перед исследованием были проанализированы показатели липидного спектра крови 9317 больных ИБС (средний возраст 62,5±9,5), которые на протяжении длительного периода (не менее 9 мес. в году) получали статинотерапию преимущественно

низкими и умеренными дозами симвастатина и аторвастатина, а также низкой дозой розувастатина (10 мг). При этом целевого уровня ХС ЛПНП (1,8 ммоль/л) удалось достичь лишь у 10,4% участников; у остальных уровень ХС ЛПНП составлял в среднем 3,13±0,89 ммоль/л.

Через 4 недели после перевода пациентов на лечение препаратом Кливас в дозе 20 мг анализ липидного спектра крови продемонстрировал выраженное снижение уровня ХС ЛПНП на 20,6%, а количество лиц, достигших целевого уровня ХС ЛПНП, увеличилось до 68,3%. При этом количество зарегистрированных побочных эффектов было незначительным – 1,2%; нежелательные явления имели преимущественно общий характер (тошнота, головная боль, слабость) и не требовали отмены лечения.

Таким образом, учитывая высокую эффективность и хорошую переносимость препарата **Кливас** (розувастатин), низкую вероятность развития побочных эффектов и лекарственных взаимодействий (подтвержденную для розувастатина в целом ряде международных клинических испытаний), его можно рекомендовать как эффективное гиполипидемическое средство для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений атеросклероза у широкого круга пациентов.

Список литературы:

1. <https://www.who.int>
2. Mach F, Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon L. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41(1):111–188.
3. Kukharchuk V.V., Yezhov M.V., Sergienko I.V., Arabidze G.G., Bubnova M.G., Balakhonova T.V. et al. Diagnostics and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat of atherosclerosis. Russian recommendations VII revision. Ateroskleroz i Dislipidemii = The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2020;1(38):7–40.
4. Ference B.A., Ginsberg H.N., Graham I., Ray K.K., Packard C.J., Bruckert E. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2017;38(32):2459–2472.
5. Kolmakova T.E., Alexeeva I.A., Ezhov M.V. Rosuvastatin as an affordable medicine for effective prevention of cardiovascular diseases. RMJ. 2020;10:20–24.
6. Jones PH, Hunninghake DB, Ferdinand KC et al; Statin Therapies for Elevated Lipid Levels Compared Across Doses to Rosuvastatin Study Group. Effects of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins, and lipid ratios in patients with hypercholesterolemia: additional results from the STELLAR trial. Clin Ther 2004; 26 (9): 1388–99
7. Nissen S.E., Nicholls S.J., Sipahi I., et al.; ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. JAMA. 2006;295(13):1556–1565
8. Underhill H.R., Yuan C., Zhao X.Q. et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial. // Am Heart J. 2008;155:584.e1–e8.
9. Martin P.D., Warwick M.J., Dane A.L. et al. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy adult male volunteers // Clin. Ther. – 2003. – Vol. 25(11). – P. 2822–2835.
10. McKenney J.M. Efficacy and safety of rosuvastatin in treatment of dyslipidemia. // Am J Health Syst Pharm. 2005;62:1033–1047.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА КЛИВАС

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «25» 09 2023 г. № N067678, N067677

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:

Розувастатин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, ДОЗИРОВКА:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг и 20 мг.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:

Сердечно-сосудистая система. Липид-модифицирующие препараты. Липид-модифицирующие препараты, простые. Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы. Розувастатин. Код АТХ C10AA07

СОСТАВ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Одна таблетка содержит розувастатина кальция 10,4 мг (в пересчете на розувастатин 10 мг) или розувастатина кальция 20,8 мг (в пересчете на розувастатин 20 мг).

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Розувастатин является селективным, конкурентным ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы - фермента, превращающего 3-гидрокси-3-метилглутарилкоэнзим А в мевалонат, предшественник холестерина. Основной мишенью действия розувастатина является печень, где осуществляется синтез холестерина (ХС). Розувастатин улучшает захват и катаболизм липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), увеличивая количество ЛПНП-рецепторов на поверхности клеток печени, а также он ингибирует синтез ЛПОНП, тем самым сокращая общее количество ЛПОНП и ЛПНП.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

Терапия гиперхолестеринемии: первичная гиперхолестеринемия (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная дислипидемия (тип IIb) у взрослых, подростков и детей в возрасте от 6 лет и старше в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными; семейная гомозиготная гиперхолестеринемия у взрослых, подростков и детей в возрасте от 6 лет и старше в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия не подходит пациенту. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний профилактика сердечно-сосудистых осложнений у взрослых пациентов с высоким риском возникновения сердечно-сосудистых событий как дополнение к коррекции/терапии других факторов риска.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

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

функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин), миопатия, одновременное применение комбинации софосбувир/велпатасвир/воксилапревир, одновременное применение циклоспорина, период беременности и кормления грудью, женщинам репродуктивного возраста, которые не применяют соответствующие средства контрацепции. Доза 40 мг противопоказана пациентам с факторами, которая способствует развитию миопатии/рабдомиолиза. К таким факторам относятся, нарушения функции почек умеренной тяжести (клиренс креатинина < 60 мл/мин); гипотиреоз; наличие в индивидуальном или семейном анамнезе наследственных заболеваний мышц; наличие в анамнезе миотоксичности, вызванной другими ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы или фибратами; злоупотребление алкоголем; ситуации, которые могут приводить к повышению уровня препарата в плазме крови; пациенты азиатского происхождения; сопутствующее применение фибратов.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае. сахарный диабет, головная боль, головокружение, запор, тошнота, боль в области живота, миалгия, астенический синдром (раздел сокращен, для подробной информации см. инструкцию по медицинскому применению).

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов. РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан <http://www.ndda.kz>.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

СРОК ХРАНЕНИЯ

2 года. Не применять по истечении срока годности.

СВЕДЕНИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ:

ООО «Фарма Старт», Украина, г. Киев, бул. В. Гавела, 8
Тел./факс: +38044 2812333
e-mail: office@phs.ua, office_ua@acino.swiss

ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ:

ОО «Асино Украина», Украина, г. Киев, бул. В. Гавела, 8.
Тел./факс: +38044 2812333
e-mail: office@phs.ua, office_ua@acino.swiss

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства
ТОО «Ацино Каз», Казахстан, 050047, город Алматы, Бостандыкский район, проспект Нұрсұлтан Назарбаев, дом 223, н.п. 243 Телефон: 8 (727) 364-56-61
e-mail: PV-KAZ@acino.swiss

Информация предназначена 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 тематике

<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-13-19>

Прогнозирование сосудистых событий у лиц с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов: результаты 3-летнего проспективного наблюдения



Н.Д. Кобзева, В.П. Терентьев, В.Д. Олейникова,
Ростовский государственный медицинский университет, Россия, Ростов-на-Дону

Введение. Сегодня сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующие позиции в структуре смертности в России и во всем мире. Каждый год более 17 млн человек умирают от кардиальной патологии. По данным ВОЗ, в перспективе ожидается рост заболеваемости и смертности, что объясняется в первую очередь увеличением количества больных с сахарным диабетом и ожирением. **Цель.** Разработать оптимальные подходы к прогнозированию сердечно-сосудистых событий и неблагоприятных исходов у больных с периферическим атеросклерозом в ходе 3-летнего проспективного наблюдения.

Материалы и методы. В исследование включено 519 пациентов с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов, из них 360 (69,4 %) мужчин, 159 (30,6 %) женщин. Средний возраст обследованных больных составил $60,0 \pm 8,7$ года. **Результаты.** В ходе проведенного анализа было отмечено, что такой фактор, как процент стенозирования ствола левой коронарной артерии ($p = 0,013$), оказывал влияние на риск развития нефатальных случаев сердечной недостаточности у пациентов с периферическим атеросклерозом. В отношении конечной точки – фатальные случаи сердечной недостаточности – свою статистическую значимость продемонстрировали следующие факторы: возраст дебюта артериальной гипертензии, лет ($p = 0,020$); наличие в анамнезе хронической сердечной недостаточности ($p = 0,020$); размер левого предсердия, мм ($p = 0,025$); степень стенозирования задней боковой ветви, % ($p = 0,038$); наличие атеросклеротического поражения в области задней межжелудочковой ветви ($p = 0,002$); количество пораженных сосудистых бассейнов ($p = 0,044$). **Выводы.** С помощью уравнений логистической регрессии разработаны оригинальные математические инструменты с целью оценки риска развития как фатальной, так и нефатальной сердечной недостаточности у больных с периферическим атеросклерозом.

Ключевые слова: инсульт; атеросклероз коронарных артерий; артерии нижних конечностей; сердечная недостаточность; фатальные исходы

Для цитирования: Кобзева Н.Д., Терентьев В.П., Олейникова В.Д. Прогнозирование сосудистых событий у лиц с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов: результаты 3-летнего проспективного наблюдения. Медицинский совет. 2022;16(17):13–19. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-13-19>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Prediction of vascular events in individuals with atherosclerotic lesions of various vascular basins: results of a 3-year prospective follow-up

Nataliya D. Kobzeva, <https://orcid.org/0000-0002-3390-2452>, kobzeva.nataliya1@gmail.com

Vladimir P. Terentev, <https://orcid.org/0000-0003-3607-5832>, vpterentev@mail.ru

Victoria D. Oleynikova, <https://orcid.org/0000-0002-1304-6046>, victoria-ol@mail.ru Rostov State Medical University; 29, Nakhichevan Lane, Rostov-on-Don, 344022, Russia

Introduction. Today, cardiovascular diseases occupy a leading position in the structure of mortality, both in Russia and throughout the world. Every year more than 17 million people die from cardiac pathology, according to the World Health Organization, an increase in morbidity and mortality is expected in the future, which is explained, first of all, by an increase in the number of patients with diabetes and obesity.

Aim. Development of optimal approaches to predicting cardiovascular events and unfavorable outcomes in patients with peripheral atherosclerosis during a 3-year prospective follow-up.

Materials and methods. The study included 519 patients with atherosclerotic lesions of various vascular regions, of which 360 (69.4 %) were men, 159 (30.6 %) were women. The average age of the examined patients was 60.0 ± 8.7 years. **Results.** In the course of the analysis, it was noted that a factor such as the percentage of table stenosis of the left coro-



nary artery ($p = 0.013$) influenced the risk of developing non-fatal cases of heart failure in patients with peripheral atherosclerosis. With regard to the end point – fatal cases of heart failure, the following factors demonstrated their statistical significance: age of onset of arterial hypertension, years ($p = 0.020$); history of chronic heart failure ($p = 0.020$); left atrial size, mm ($p = 0.025$); degree of stenosis of the posterior lateral branch, % ($p = 0.038$); presence of atherosclerotic lesions in the region of the posterior interventricular branch ($p = 0.002$); number of affected vascular beds ($p = 0.044$).

Conclusions. Using logistic regression equations, original mathematical tools have been developed to assess the risk of developing both fatal and non-fatal heart failure in patients with peripheral atherosclerosis.

Keywords: stroke; atherosclerosis of the coronary arteries; arteries of the lower extremities; heart failure; fatal outcomes

For citation: Kobzeva N.D., Terentev V.P., Oleynikova V.D. Prediction of vascular events in individuals with atherosclerotic lesions of various vascular basins: results of a 3-year prospective follow-up. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(17):13–19. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-13-19>.

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

Введение

На сегодняшний день сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующие позиции в структуре смертности как в России, так и во всем мире [1]. Каждый год более 17 млн человек умирают от кардиальной патологии. По данным ВОЗ, в перспективе ожидается рост заболеваемости и смертности, что объясняется в первую очередь увеличением количества больных с сахарным диабетом и ожирением¹[2].

При этом ССЗ развиваются задолго до дебюта клинических симптомов, развитие которых напрямую связано с особенностями образа жизни, традиционными факторами риска, в комплексе оказывающих влияние на основную патологию [3, 4].

Следует отметить, что ишемическая болезнь сердца (ИБС), обусловленная атеросклерозом, занимает лидирующие позиции в структуре смертности от ССЗ. Вместе с тем иными клинически значимыми проявлениями атеросклероза могут являться поражения аорты и периферических артерий [5].

Не вызывает сомнения тот факт, что пациенты с периферическим атеросклерозом, с учетом клинических проявлений, характера и выраженности патологического процесса, – одна из самых тяжелых групп больных для курации [6, 7].

Несомненно, одной из основных задач современной медицины является снижение показателя смертности в рамках первичной профилактики кардиальной патологии, в аспекте которой на первый план выходит оценка сердечно-

сосудистого риска с дальнейшим определением адекватной тактики ведения пациента с учетом степени риска [8].

Правильное и своевременное прогнозирование отдаленных событий у лиц с патологией сердечно-сосудистой системы позволит повлиять на снижение частоты повторных госпитализаций, эффективно распределять ресурсы среди групп риска, заблаговременно выявлять предикторы развития неблагоприятных исходов.

Цель исследования – разработать оптимальные подходы к прогнозированию сердечно-сосудистых событий и неблагоприятных исходов у больных с периферическим атеросклерозом в ходе 3-летнего проспективного наблюдения.

Материалы и методы

В исследование включено 519 пациентов с поражением различных сосудистых бассейнов, находившихся на лечении в профильных отделениях ГБУ РО «РОКБ», из них 360 (69,4 %) мужчин, 159 (30,6 %) женщин. Средний возраст обследованных больных составил $60,0 \pm 8,7$ года.

Всем пациентам были проведены стандартные биохимические исследования, включающие оценку показателей липидного обмена: общий холестерин (ХС); ХС липопротеидов высокой и низкой плотности – ЛПВП и ЛПНП; индекс атерогенности – ИА; триглицериды (ТГ), уровень креатинина, мочевины. СКФ рассчитывали по формулам MDRD и СКД-EPI. Комплекс инструментальных исследований включал регистрацию ЭКГ в покое,

холтеровское мониторирование ЭКГ, УЗИ сердца, почек, сонных сосудов, коронароангиографию (КАГ) для оценки степени поражения коронарных сосудов, ангиографию почечных, сонных артерий и артерий нижних конечностей [9].

Второй этап работы включал в себя проспективное наблюдение за пациентами в течение трех лет с оценкой конечных точек.

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью набора прикладных статистических программ Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft Corp., США) и «STATISTICA 10.0» (StatSoft Inc., США). С целью оценки типа распределения данных применяли анализ Колмогорова – Смирнова, при значениях $p > 0,05$ распределение считали не отличающимся от нормального.

Описательную статистику проводили с определением следующих особенностей: данные представляли в виде $M \pm SD$ (M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение) при нормальном распределении и в виде $Me [Q1; Q3]$ (Me – медиана, $Q1$ и $Q3$ – первый и третий квартили) при ненормальном распределении. При нормальном распределении выборки при сравнении двух независимых выборок использовали критерий Стьюдента, а при отличии от нормального – критерии Манна – Уитни и χ^2 или тест Левена с определением F . Также применялся логистический регрессионный анализ с расчетом относительных рисков (OR) и определением χ^2 , связь считалась статистически значимой при значении $p < 0,05$.

¹ European Cardiovascular Disease Statistics. 2017. Available at: <http://www.ehn-heart.org/cvd-statistics>.

Результаты

В процессе трехлетнего проспективного наблюдения проводилась оценка сосудистых событий и неблагоприятных исходов, в т. ч. фатальных и нефатальных эпизодов у пациентов с периферическим атеросклерозом.

Анализ полученного фактического материала позволил выявить, что сосудистые события и неблагоприятные исходы встречались у 123 (28,9 %) больных. Нами была проведена оценка встречаемости следующих конечных точек: острый инфаркт миокарда (ОИМ), транзиторная ишемическая атака, стенокардия, хроническая болезнь почек (ХБП), ампутация нижней конечности, инсульт, сердечная недостаточность (СН), которая была диагностирована у 14 (3,4 %) пациентов, при этом СН нефатальная верифицирована у 11 лиц (2,7 %), СН фатальная – у 3 больных (0,8 %).

В ходе проведенного анализа было отмечено, что такой фактор, как процент стенозирования ствола левой коронарной артерии (ЛКА) ($p = 0,013$), оказывал влияние на риск развития нефатальных случаев СН у пациентов с периферическим атеросклерозом (табл. 1).

С учетом полученных данных, с использованием оригинального математического аппарата нами была составлена прогнозная таблица, адаптированная для оценки представленного риска у лиц с поражением различных сосудистых бассейнов.

Особый интерес вызвали полученные результаты, которые наглядно продемонстрировали, что по мере увеличения процента стенозирования ствола ЛКА вероятность риска развития нефатальных случаев СН уменьшалась. Так, при условии атеросклеротического поражения сосуда 30 %-ный обсуждаемый риск составил 10 %, в то время как при наличии стенозирования ствола ЛКА 60 %-ный риск развития нефатальных случаев сердечной недостаточности был равен 1 % (табл. 2). Данный факт можно объяснить тем, что с учетом тяжести процесса и наличия многососудистого поражения коронарного русла у данной группы больных были верифицированы как фатальные, так и нефатальные исходы вследствие других причин, например, ОИМ.

В отношении конечной точки – фатальные случаи сердечной недостаточности – свою статистиче-

скую значимость продемонстрировали следующие факторы: возраст дебюта артериальной гипертензии (АГ), лет ($p = 0,020$); наличие в анамнезе хронической сердечной недостаточности (ХСН) ($p = 0,020$); размер левого предсердия (ЛП), мм ($p = 0,025$); степень стенозирования задней боковой ветви (ЗБВ), % ($p = 0,038$); наличие атеросклеротического поражения в области задней межжелудочковой ветви (ЗЖМВ) ($p = 0,002$); количество пораженных сосудистых бассейнов ($p = 0,044$) (табл. 3).

С использованием номограммы было отмечено, что при наличии у пациента атеросклеротического процесса в области ЗМЖВ величина риска развития фатальных и нефатальных случаев СН составила 12 %, при том что при условии отсутствия у больного патологического процесса в ЗМЖВ обсуждаемый риск был равен 1 %. В случае наличия дебюта АГ в более молодом возрасте, например, в 40 лет, возможный риск развития обсуждаемой конечной точки был выше, чем дебют патологии, диагностированный у больного в возрасте 60 лет (табл. 4).

Привлекли повышенное внимание данные в отношении призна-

Таблица 1. Вероятность развития нефатальных случаев сердечной недостаточности (только статистически значимые значения при $p < 0,05$)

Показатель	B0	Estimate	OR (ratio)	χ^2	p
Ствол ЛКА, %	0,63	-0,09	0,0001	6,17	0,013

Таблица 2. Номограмма оценки риска развития нефатальных случаев сердечной недостаточности в зависимости от разных факторов риска

Признак	Результат					
	10	20	30	40	50	60
Ствол ЛКА, %						
Риск развития, %	44	25	10	7	3	1

Таблица 3. Вероятность развития фатальных случаев сердечной недостаточности (только статистически значимые значения при $p < 0,05$)

Показатель	B0	Estimate	OR (ratio)	χ^2	p
Возраст дебюта АГ, лет	-0,73	-0,09	0,001	5,41	0,020
ХСН	-3,98	-24,0	0,0001	5,37	0,020
ЛП, мм	-15,5	0,25	4012	5,00	0,025
ЗБВ, %	-715,2	7,1	1255	4,36	0,038
ЗМЖВ	-5,94	3,86	47,5	8,87	0,002
Количество пораженных сосудистых бассейнов	20,0	-24,6	0,0001	4,03	0,044



Таблица 4. Номограмма оценки риска развития фатальных случаев сердечной недостаточности в зависимости от разных факторов риска

Признак	Результат					
	30	40	50	60		
Возраст дебюта АГ, лет	30	40	50	60		
Риск развития, %	7	5	3	1		
ХСН	нет	есть	-	-	-	-
Риск развития, %	1	4	-	-	-	-
ЛП, мм	30	35	40	45	50	55
Риск развития, %	1	2	4	6	8	18
ЗМЖВ	нет	есть	-	-	-	-
Риск развития, %	1	12	-	-	-	-
Число пораженных сосудистых бассейнов	0	1	2	3	4	-
Риск развития, %	80	5	3	2	1	-

Таблица 5. Вероятность развития фатальных случаев сердечной недостаточности в зависимости от комбинации факторов

Показатель	B0	Estimate	OR (ratio)	χ^2	p
ХСН + ЛП, мм	-14,4	-83,7 / 0,25	0,00001 / 34,98	10,3	0,006
Число пораженных сосудистых бассейнов + ЛП, мм	12,9	-27,6 / 0,25	0,0001 / 39,02	8,8	0,012

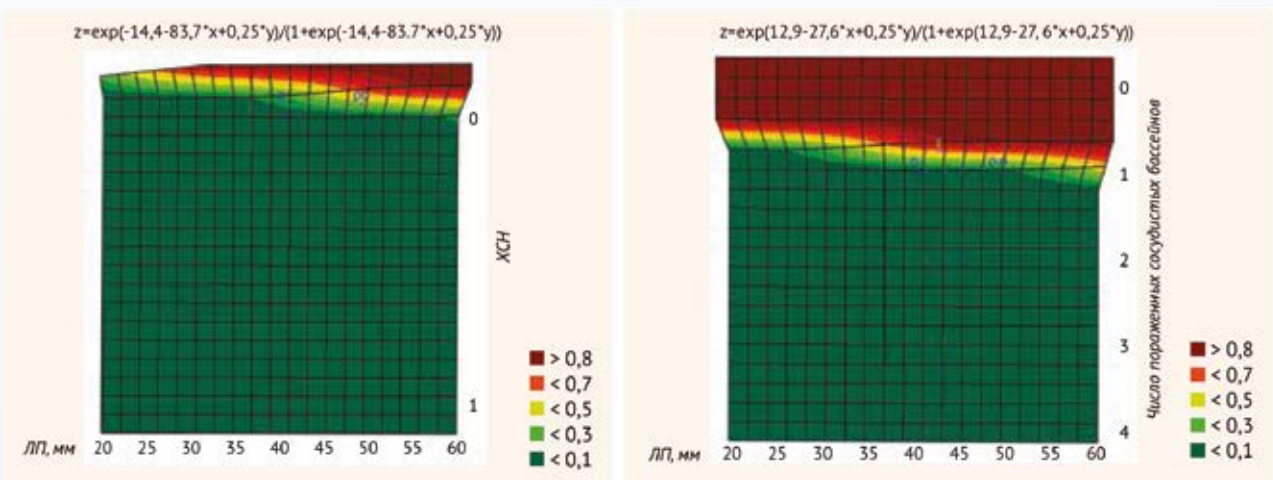


Рисунок 1. Оценка риска развития фатальных случаев сердечной недостаточности в зависимости от величины левого предсердия и наличия хронической сердечной недостаточности (а), числа пораженных сосудистых бассейнов и величины левого предсердия (б)

ка «число пораженных сосудистых бассейнов». Так, из таблицы видно, что по мере увеличения числа пораженных сосудистых бассейнов риск развития фатальных случаев СН уменьшается. Полученные результаты трактуются с той позиции, что у группы пациентов с поражением нескольких сосудистых регионов были верифицированы иные сосудистые события и неблагоприятные исходы.

При этом в ходе следующего этапа работы был проведен двух-

факторный логистический регрессионный анализ, в процессе которого выявлен комплекс факторов, оказывающий влияние на риск развития нефатальных случаев СН. Так, свою статистическую значимость продемонстрировали следующие комбинации факторов: «ХСН + ЛП, мм» ($p = 0,006$); «число пораженных сосудистых бассейнов + ЛП, мм» ($p = 0,012$) (табл. 5).

При помощи уравнений логистической регрессии были состав-

лены оригинальные номограммы с учетом проведенного двухфакторного регрессионного анализа с целью прогнозирования сосудистого риска в отдаленном периоде у пациентов с периферическим атеросклерозом (рис. 1).

Так, при наличии у пациента ХСН и размера ЛП 30 мм риск развития фатальных случаев сердечной недостаточности был равен 20 %. Если у больного отсутствовала в анамнезе ХСН, но размер ЛП

Таблица 6. Номограмма оценки риска развития фатальных случаев сердечной недостаточности в зависимости от величины левого предсердия и наличия хронической сердечной недостаточности

Признак	Величина ЛП, мм						
	значение ЛП, мм	20	25	30	35	40	50
наличие/отсутствие ХСН							
ХСН	нет	2	3	4	5	6	7
	есть	9	12	20	24	32	48

Таблица 7. Номограмма оценки риска развития фатальных случаев сердечной недостаточности в зависимости от величины левого предсердия и наличия хронической сердечной недостаточности

Признак	Величина ЛП, мм						
	значение ЛП, мм	20	25	30	35	40	50
Число пораженных сосудистых бассейнов	0	60	62	64	67	68	70
	1	34	36	38	40	42	46
	2	27	28	29	30	31	32
	3	12	14	15	16	17	18
	4	2	4	5	6	7	9

аналогичен, обсуждаемый риск составил 4 % (табл. 6).

В отношении комбинации «число пораженных сосудистых бассейнов + ЛП, мм» отмечено, что в случае увеличения размера ЛП риск развития неблагоприятного исхода существенно возрастает. При этом при наличии у пациента размера ЛП, например, 35 мм, и по мере увеличения количества пораженных сосудистых бассейнов риск развития фатальных случаев сердечной недостаточности уменьшался (табл. 7).

У представленной группы пациентов фиксировались следующие конечные точки: инфаркт миокарда фатальный и нефатальный, инсульт фатальный и нефатальный.

Обсуждение

В ходе представленного исследования проведена оценка частоты встречаемости фатальных и нефатальных конечных точек у больных с периферическим атеросклерозом в процессе трехлетнего периода наблюдения.

Проведенный однофакторный и двухфакторный логистический регрессионный анализ позволил выявить комплекс факторов, оказывающих влияние на обсуждаемую в исследовании конечную точку – сердечная недостаточность.

С целью оценки сердечно-сосудистого риска у лиц без клинических проявлений в клинической

практике применяются шкалы, основанные на учете основных факторов риска, такие как Framingham, разработанная в США, Q-RICK – в Великобритании, SCORE – в европейских странах и РФ и др. [10].

Так, шкала SCORE проводит оценку сердечно-сосудистого риска на основании данных о 5 факторах риска: пол, возраст, факт курения, уровень систолического АД и значение ОХС. Представленная шкала, разработанная на основании результатов когортных исследований в 12 европейских странах, включая Россию, оценивает риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений в течение ближайших 10 лет [11, 12]. К достоинствам системы SCORE относятся: простота и дешевизна применения, возможность оценки риска во всех странах Европы, учет многофакторной этиологии ССЗ [13]. В то же время у системы SCORE есть и существенные недостатки: она имеет ограниченный возрастной диапазон применения – только для лиц от 40 до 65 лет и включает пять факторов риска, при этом не учитывая другие, оказывающие влияние на отдаленный прогноз пациента [14]. Это может приводить к занижению оцениваемого риска у ряда категорий пациентов и, соответственно, к недостаточному применению мер профилактики и лечения данных категорий пациентов [15].

Не вызывает сомнения тот факт, что повышение АД – значимый

фактор риска развития инсульта и ряда других цереброваскулярных заболеваний, ИБС, СН, ХБП, фибрилляции предсердий и заболеваний периферических артерий [16]. Показатель систолического давления входит в системы стратификации риска ССЗ (SCORE, Framingham, Q-RICK и др.) [17]. Результаты многочисленных эпидемиологических исследований, клинических исследований с фармакологическим снижением АД и работы с менделевской рандомизацией подтверждают, что повышенное АД является независимым фактором риска ССЗ [18].

Следует отметить, что в процессе нашего исследования было доказано, что ключевую роль в отношении отдаленного прогноза у обсуждаемой группы пациентов оказывал такой фактор, как возраст дебюта АГ.

Также в работе было продемонстрировано, что такой фактор, как «наличие в анамнезе ХСН», оказывал свое влияние на риск развития фатальных случаев сердечной недостаточности у лиц с периферическим атеросклерозом.

Согласно данным литературы, при условии наличия ХСН в анамнезе довольно высок риск летальности: известно, что около половины пациентов умирают в течение ближайших четырех лет с момента постановки диагноза [19]. По данным статистики, до 30 % больных с



декомпенсацией СН после выписки из стационара умирают в течение года, а выживаемость пациентов в течение 5 лет при небольшой выраженности клинических симптомов составляет 50 % [20].

За последнее время отмечена тенденция увеличения количества госпитализированных пациентов с сохраненной фракцией выброса в связи с декомпенсацией заболевания, опережая по этому показателю лиц с низкой фракцией выброса [21].

Большое количество масштабных исследований и метаанализов доказывают наличие связи между диагностированным атеросклеротическим процессом в сонных или бедренных сосудах и риском развития сердечно-сосудистых событий не только в диагностируемых сосудистых бассейнах, но и в других, в т.ч. в коронарных артериях. В исследовании MONICA продемонстрировано, что увеличение на одну атеросклеротическую бляшку в области сонных или бедренных сосудов достоверно

влияет на риск развития инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой смерти и смерти по другой причине на 20, 44 и 26 % соответственно [22].

Согласно полученным нами данным, наличие атеросклеротической бляшки в области коронарных сосудов оказывало влияние на представленную в исследовании конечную точку, при этом в случае увеличения количества пораженных сосудистых бассейнов не отмечено статистического влияния на обсуждаемую конечную точку – сердечная недостаточность.

Согласно Европейским рекомендациям по профилактике ССЗ, в качестве предиктора неблагоприятного риска можно рассматривать наличие атеросклеротического процесса в сонных сосудах [23]. По данным российских рекомендаций «Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза», наличие необструктивной атеросклеротической бляшки

любой локализации – факт, свидетельствующий о значимом сердечно-сосудистом риске [24, 25].

Выводы

Выявлено, что у пациентов с периферическим атеросклерозом в 28,9 % случаев отмечались неблагоприятные сердечно-сосудистые события и исходы, причем у 3,4 % пациентов была верифицирована сердечная недостаточность.

Проведена оценка особенностей развития фатальных и нефатальных случаев сердечной недостаточности, отмечены факторы, оказывающие влияние на обсуждаемую конечную точку у пациентов очень высокого сердечно-сосудистого риска.

С помощью уравнений логистической регрессии разработаны оригинальные математические инструменты с целью оценки риска развития как фатальной, так и нефатальной сердечной недостаточности у больных с периферическим атеросклерозом.

Список литературы:

1. Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2020;(1):4–9. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.01.000510>. Boytsov S.A., Shalnova S.A., Deev A.D. The epidemiological situation as a factor determining the strategy for reducing mortality in the Russian Federation. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;(1):4–9. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.01.000510>.
2. 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>.
3. Duceppe E., Parlow J., MacDonald P., Lyons K., McMullen M., Srinathan S. et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery. *Can J Cardiol*. 2017;33(1):17–32. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2016.09.008>.
4. Jousilahti P., Laatikainen T., Peltonen M., Borodulin K., Männistö S., Jula A. et al. Primary prevention and risk factor reduction in coronary heart disease mortality among working aged men and women in eastern Finland over 40 years: population based observational study. *BMJ*. 2016;352:i721. <https://doi.org/10.1136/bmj.i721>.
5. De Hert S., Staender S., Fritsch G., Hinkelbein J., Afshari A., Bettelli G. et al. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guideline from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol*. 2018;35(6):407–465. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000817>.
6. Ruetzler K., Khanna A.K., Sessler D.I. Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: Preoperative, Intraoperative, and Postoperative Aspects, Implications, and Directions. *Anesth Analg*. 2020;131(1):173–186. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004567>.
7. Gallino A., Aboyans V., Diehm C., Cosentino F., Stricker H., Falk E. et al. Non-coronary atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2014;35(17):1112–1129. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu071>.
8. Durko A.P., Osnabrugge R.L., Van Mieghem N.M., Milojevic M., Mylotte T.D., Nkomo V.T., Pieter Kappetein A. Annual number of candidates for transcatheter aortic valve implantation per country: current estimates and future projections. *Eur Heart J*. 2018;39(28):2635–2642. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy107>.
9. Кобзева Н.Д., Терентьев В.П., Батюшин М.М., Гасанов М.З. Влияние стеноза почечных артерий на риск развития сосудистых событий у пациентов с острым коронарным синдромом. *Клиническая нефрология*. 2018;(1):26–30. <https://doi.org/10.18565/nephrology.2018.1.26-30>. Kobzeva N.D., Terentev V.P., Batyushin M.M., Gasanov M.Z. The effect of renal artery stenosis on the risk of vascular events in patients with acute coronary syndrome. *Clinical Nephrology*. 2018;(1):26–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/nephrology.2018.1.26-30>.
10. Kobzeva N., Terentev V., Zolotuhina I. The use of statistical analysis methods in assessing long-term prognoses in patients with acute coronary syndrome and contrast-induced nephropathy. In: IOP Conference Series: Materials Science and Engineering, Vol. 680, XV International Scientific-Technical Conference “Dynamics of Technical Systems”. Rostov-on-Don, 11–13 September 2019. Rostov-on-Don: Don State Technical University; 2019. Available at: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1757-899X/680/1/012011>.

Полный список литературы находится в редакции

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

DOI: 10.24412/2076-4189-2023-12866

Роль питавастатина в первичной и вторичной кардиоваскулярной профилактике: от оптимизации липидного спектра до регресса атеромы

Ю.А. Карпов¹, А.В. Мелехов²¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова" Минздрава России, Москва²ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Минздрава России, Москва

В обзорной статье проанализированы публикации, касающиеся роли питавастатина в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Отдельно рассмотрены исследования, проведенные в когортах пациентов с острым коронарным синдромом, стабильной ишемической болезнью сердца и некоронарной локализацией атеросклеротических бляшек. Особое внимание уделено исследованиям с качественной и количественной оценкой коронарных атером с помощью высокотехнологических методов. Приведены данные исследований, в которых оценивается соотношение цены и эффективности питавастатина.

Ключевые слова: статины, питавастатин, первичная, вторичная кардиоваскулярная профилактика, дислипидемия, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, липопротеиды низкой плотности, атерома, внутрисосудистое ультразвуковое исследование

The Role of Pitavastatin in Primary and Secondary Cardiovascular Prevention: from Optimization of Lipid Profile to Regression of Atheroma

Yu.A. Karpov and A.V. Melekhov

Recent publications considering pitavastatin role in primary and secondary cardiovascular prevention are reviewed. Trials with pitavastatin in patients with stable coronary artery disease, acute coronary syndrome, and non-coronary atherosclerosis are analyzed with special accent on studies with qualitative and quantitative evaluation of atheroma structure with intracoronary visualization. Trials assessing pitavastatin cost-effectiveness are also discussed.

Key words: statins, pitavastatin, primary, secondary cardiovascular prevention, dyslipidemia, coronary artery disease, acute coronary syndrome, low-density lipoprotein, atheroma, intravascular ultrasound

Введение

Статины являются основой лечения дислипидемии и сердечно-сосудистой профилактики [1]. Снижение концентрации холестерина (ХС) в плазме связано со значительным уменьшением частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [2]. Все зарегистрированные статины, особенно в максимальных дозах, позволяют добиться выраженного снижения уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и необходимого профилактического эффекта [1].

Атеросклероз рассматривается как хроническое заболевание, важным механизмом развития которого является низкоинтенсивное воспаление, вызываемое атерогенными липопротеидами (особенно окисленными ЛПНП), активными формами кислорода,

провоспалительными цитокинами и макрофагальной инфильтрацией артериальной стенки [3, 4]. Атеросклеротические бляшки (АСБ) в течение длительного времени остаются стабильными, не приводя к развитию симптомов или вызывая постепенно прогрессирующее сужение сосудов. Однако в определенных обстоятельствах они могут внезапно становиться нестабильными (происходит надрыв/разрыв покрышки бляшки, что вызывает тромбоз пораженного сосуда), что приводит к драматическим осложнениям – внезапной коронарной смерти, острому коронарному синдрому (ОКС), инсульту, критической ишемии нижних конечностей. Данные, полученные с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ), свидетельствуют о том, что ключевым

признаком нестабильности АСБ является наличие липидно-некротического ядра и тонкой фиброзной покрышки толщиной <65 мкм (фиброатерома с тонкой капсулой, ФАТК) [4–7]. Наличие таких нестабильных атером является сильным независимым предиктором развития больших острых сердечно-сосудистых событий (major acute cardiovascular events, MACE), что было показано в исследованиях PROMISE, PROSPECT, VIVA, ATHEROREMO-IVUS [6, 8–10].

Несмотря на успешно проведенную реваскуляризацию, сердечно-сосудистый риск (ССР) может оставаться значительным по ряду причин, таких как прогрессирование ФАТК в неинфарктотетивной артерии, неполная реваскуляризация, большое количество АСБ, сохраняющееся воздействие фак-



торов риска или воспаление [11, 12]. Всё это определяет важность раннего выявления и лечения нестабильных бляшек для предотвращения ОКС.

Пациентам с коронарным атеросклерозом, ишемической болезнью сердца (ИБС) рекомендовано назначение статинов для снижения риска ОКС. Статины помимо снижения концентрации липидов плазмы увеличивают толщину фиброзной покрышки атером, что замедляет их прогрессирование и стабилизирует бляшки с высоким риском разрыва [13–15].

В 2015 г. в РФ был зарегистрирован один из наиболее эффективных и безопасных представителей группы статинов – питавастатин (Ливазо, Recordati Ireland Ltd., Ирландия), липофильный препарат нового поколения.

Липидснижающее действие питавастатина сопоставимо с таковым других статинов или даже более выраженное, что позволяет достигать целевых уровней ЛПНП у большого количества пациентов [16, 17]. При применении в оптимальных дозах питавастатин снижает уровень общего ХС на 22–39 %, ЛПНП – на 40–50 %, триглицеридов – на 13–32 % и повышает уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [16, 18].

Данные проведенного в 2020 г. метаанализа свидетельствуют о большей эффективности питавастатина в отношении снижения уровня ЛПНП в сравнении с аторвастатином, розувастатином и флувастатином [19].

Учитывая тесную взаимосвязь между уровнем ЛПНП и риском МАСЕ, европейские, американские и отечественные руководства рекомендуют применение статинов не только для вторичной, но и для первичной (с учетом ССР и уровня ЛПНП) профилактики [1, 20, 21].

Питавастатин в первичной и вторичной кардиоваскулярной профилактике

В многоцентровом открытом исследовании со слепой оценкой

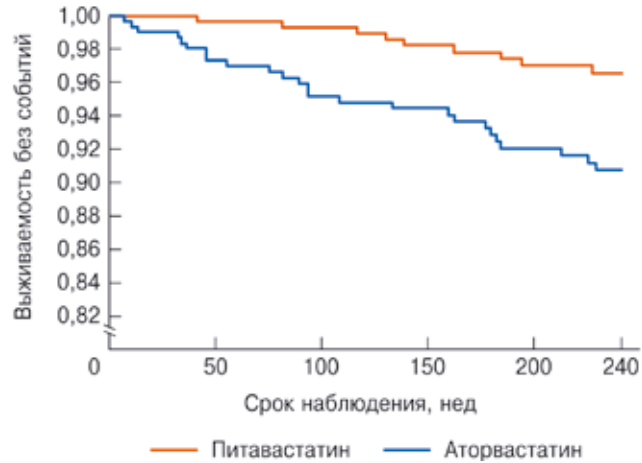


Рисунок 1. Кумулятивные кривые частоты встречаемости событий ПКТ в исследовании TONOLIP за 5 лет наблюдения. $p = 0,0038$ (логранговый критерий)

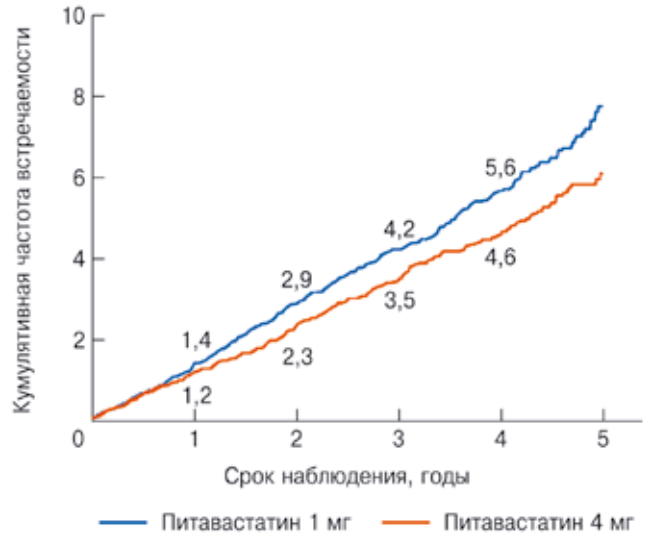


Рисунок 2. Кумулятивные кривые частоты встречаемости событий ПКТ в исследовании REAL-CAD (отношение рисков 0,81; 95% доверительный интервал 0,69–0,95; $p = 0,01$)

конечных точек TONOLIP сопоставляли эффекты питавастатина (2 мг/сут; $n = 332$) и аторвастатина (10 мг/сут; $n = 332$) в первичной профилактике [17]. В исследование были включены преимущественно пациенты с гиперхолестеринемией (75,3 %) и сопутствующими факторами, определяющими высокий ССР (пожилой возраст, сахарный диабет, артериальная гипертония). Первичная конечная точка (ПКТ) представляла собой комбинацию смерти по сердечно-сосудистой причине, внезапной смерти, острого инфаркта миокарда (ИМ), ишемического инсульта, транзиторной ишемической атаки и сердечной недостаточности. Несмотря на сопоставимые влияние

на уровень ЛПНП и переносимость, в группе питавастатина кумулятивный риск развития событий ПКТ за 5 лет был статистически значимо ниже, чем при применении аторвастатина (2,9 и 8,1 % соответственно; $p = 0,006$) (рис. 1). Вторичная конечная точка (ПКТ + коронарная реваскуляризация при стабильной стенокардии) была зафиксирована у 4,5 % пациентов группы питавастатина и у 12,9 % пациентов группы аторвастатина ($p < 0,001$).

Эффективность питавастатина во вторичной кардиоваскулярной профилактике как у больных со стабильной ИБС, так и при ОКС изучалась в нескольких исследованиях. Так, в проспективное многоцентро-

вое исследование со слепой оценкой конечных точек REAL-CAD было включено 13 054 японских пациента со стабильной ИБС (83 % мужчин; средний возраст 68 лет), у которых был достигнут уровень ЛПНП <120 мг/дл на фоне приема питавастатина (1 мг/сут) в течение вводного периода [22]. Пациенты были рандомизированы в группы, одна из которых принимала питавастатин в дозе 1 мг, вторая – в дозе 4 мг в среднем 3,9 года. За ПКТ принимали следующее сочетание неблагоприятных событий: нефатальный ИМ, нефатальный ишемический инсульт, нестабильная стенокардия и смерть по сердечно-сосудистой причине. Вторичная конечная точка также включала коронарную реваскуляризацию, кроме случаев повторного вмешательства в ранее стентированном участке. 91 % пациентов до включения в исследование получали статины. Средний уровень ЛПНП до включения в исследование составлял 93 мг/дл, после окончания вводного периода – 87,7 и 88,1 мг/дл в группах приема 1 и 4 мг соответственно. К окончанию периода наблюдения уровень ЛПНП был на 14,7 мг/дл ниже в группе, получавшей питавастатин в более высокой дозе ($p < 0,001$), частота серьезных нежелательных явлений статистически значимо не различалась между группами. В отличие от низких высокие дозы питавастатина снижали частоту развития событий ПКТ (4,3 против 5,4 %; $p = 0,01$) и вторичной конечной точки (7,9 против 9,7 %; $p = 0,002$) (рис. 2). Эти закономерности сохранялись при подгрупповом анализе, в том числе у пациентов с исходно низкими уровнями ЛПНП (<95 мг/дл). Наиболее выраженное снижение относительного риска более высокие дозы питавастатина обеспечивали у пациентов с сахарным диабетом (на 25 %), младше 65 лет (на 33 %).

В отличие от этих исследований, проведенных в когортах пациентов с высоким ССР или со стабильной ИБС, исследования CIRCLE и LAMIS включали пациентов с ИМ, после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [23, 24]. В ис-

следовании CIRCLE ретроспективно сравнивали 4 группы пациентов ($n = 743$): получавших питавастатин, правастатин, аторвастатин и не получавших лечение статином (контрольная группа) [23]. За 70 мес лечения частота МАСЕ в этих группах составила 8,3; 27,2; 19,3 и 35,1 % соответственно ($p < 0,001$). Питавастатин и аторвастатин статистически значимо более выраженно снижали уровень ЛПНП, при этом только питавастатин способствовал достоверному повышению уровня ЛПВП. Многовариантный анализ после коррекции значимых клинических факторов показал, что в сравнении с контрольной группой питавастатин снижал относительный риск событий ПКТ на 51 %, правастатин – на 21 %, аторвастатин – на 27 % ($p < 0,001$). Интересно, что при анализе в подгруппах эти соотношения сохранялись для группы с исходным уровнем ЛПВП ≤ 45 мг/дл, но не для пациентов с более высоким исходным уровнем ЛПВП. Кроме того, питавастатин более выраженно, чем другие статины, снижал частоту необходимости повторных реваскуляризаций как в новых участках коронарных артерий (4,4; 12,6 и 9,9 % соответственно; $p = 0,003$), так и в инфарктсвязанной артерии (3,3; 12,6 и 7,5 % соответственно; $p < 0,01$).

Низкая частота МАСЕ на фоне приема питавастатина была отмечена и в исследовании LAMIS [24]. В него было включено 1039 пациентов с ИМ (74% мужчин; средний возраст $61,4 \pm 12,6$ года), которым после проведения ЧКВ был назначен питавастатин в дозе 2 мг/сут. За 1 год наблюдения уровень ЛПНП снизился на 25,6 % от исходного, у 70,5 % больных были достигнуты целевые значения этого показателя. Частота МАСЕ составила 7,3 %, смерти по любой причине – 2,1 %. Отмечено, что высокая профилактическая эффективность питавастатина сопровождалась хорошей переносимостью и положительной динамикой таких биохимических показателей, как креатинфосфокиназа, г-глутамилтранспептидаза и С-реактивный белок.

Липидснижающая эффективность питавастатина была про-

демонстрирована и в популяции российских пациентов с первичной гиперлипидемией и высоким и очень высоким ССР в рамках программы ЛИДЕР. У 656 пациентов (62,4 % женщин; средний возраст $59,9 \pm 10,3$ года) за 6 мес лечения питавастатином в дозе, титруемой от 2 до 4 мг/сут, концентрации общего ХС, ЛПНП, триглицеридов статистически значимо снизились, а уровень ЛПВП повысился. Целевой уровень ЛПНП был достигнут у 56 % пациентов с высоким риском и у 18 % – с очень высоким риском ССР. Лечение хорошо переносилось, значимые побочные эффекты не зарегистрированы [25].

Влияние питавастатина на качественные и количественные характеристики АСБ

Во многих исследованиях, проведенных в когортах пациентов с ОКС или стабильной ИБС, изменения качественных и количественных характеристик АСБ в неинфарктотетственной артерии под влиянием приема питавастатина оценивались с помощью разнообразных интракоронарных методов визуализации (ВСУЗИ, ВСУЗИ с виртуальной гистологией (ВГ-ВСУЗИ), ВСУЗИ с обратным рассеиванием (ОР-ВСУЗИ), ангиоскопия и оптическая когерентная компьютерная томография (ОККТ)).

В этих исследованиях эффекты питавастатина сопоставлялись с плацебо, аторвастатином, правастатином и флувастатином, часть исследований были несравнительными, открытыми [26–30].

Так, в исследовании, включавшем 82 пациентов, которым было проведено плановое или первичное ЧКВ, с помощью ВСУЗИ было выявлено, что за 6 мес терапии питавастатином в дозе 2 мг/сут индекс объема бляшки снизился на 10,6%, в то время как в группе плацебо увеличился на 8,1 % ($p < 0,001$) [26].

Схожие эффекты были отмечены и у пациентов с ОКС, рандомизированных после ЧКВ в группы приема питавастатина (2 мг/сут;



$n = 80$) или аторвастатина (10 мг/сут; $n = 80$). При повторном проведении ВГ-ВСУЗИ через 2–3 нед оказалось, что индекс объема атеромы в группе питавастатина уменьшился на 2,6 % ($p < 0,001$), а в группе аторвастатина увеличился на 0,2 %. Также в группе питавастатина наблюдалось снижение индекса фиброзно-жирового объема (ИФЖО). Влияние на показатели липидного спектра в группах было сопоставимым и статистически значимым, несмотря на небольшой срок применения статинов. Надо отметить, что в группе питавастатина у пациентов с исходно низкой долей плотного кальция в АСБ (< 10 %; $n = 61$) была выявлена положительная корреляция ИФЖО с уровнем ЛПНП, в то время как в группе аторвастатина статистически значимой взаимосвязи этих показателей не наблюдалось [27].

В более крупном и длительном проспективном рандомизированном открытом исследовании со слепой оценкой конечных точек JAPAN-ACS, включавшем 307 пациентов с ОКС, эффекты питавастатина (4 мг/сут) и аторвастатина (20 мг/сут) в отношении объема бляшки, оцениваемого с помощью ВСУЗИ, оказались сопоставимыми. За 8–12 мес объем бляшки в неинфарктотетственной артерии снизился на $16,9 \pm 13,9$ и $18,1 \pm 14,2$ % соответственно ($p = 0,5$) [28].

Любопытно, что при более длительном наблюдении (3 года) 238 пациентов, завершивших участие в исследовании JAPAN-ACS, оказалось, что значимыми предикторами более благоприятного прогноза были показатели обратного сосудистого ремоделирования и исходный уровень ЛПНП, а не выраженность регрессии АСБ, достигнутой за время участия в основном исследовании под влиянием высокоинтенсивной терапии статинами [29].

В проспективном открытом многоцентровом исследовании TRUTH 164 пациента со стабильной и нестабильной стенокардией были рандомизированы в группы приема питавастатина (4 мг/сут) и правастатина (20 мг/сут). Через 8 мес

уровень ЛПНП был статистически ниже в группе питавастатина (74 и 95 мг/дл соответственно; $p < 0,0001$). При повторном проведении ВГ-ВСУЗИ ($n = 119$) эффекты препаратов оказались сопоставимыми: изменения объема бляшек в группах не имели статистически значимых различий, ИФЖО снизился с 1,09 до 0,81 мм³/мм ($p = 0,001$) и с 1,05 до 0,83 мм³/мм ($p = 0,0008$) соответственно, а содержание кальция увеличилось с 0,42 до 0,55 мм³/мм ($p < 0,0001$) и с 0,44 до 0,55 мм³/мм ($p = 0,005$) соответственно [30, 31].

Эффекты 10-месячной терапии 4 статинами (аторвастатин 20 мг/сут, питавастатин 4 мг/сут, правастатин 10 мг/сут и флувастатин 30 мг/сут) изучались в исследовании YOKONAMA-ACS у 118 пациентов, перенесших ОКС. Уровень ЛПНП снизился в группах на 48 ± 14 , 43 ± 13 , 28 ± 19 и 24 ± 24 % соответственно ($p < 0,001$). Данные ВСУЗИ для сопоставления изменений АСБ оказались доступны для 102 пациентов. Объем бляшки изменился в группах на $-11,1 \pm 12,8$; $-8,1 \pm 16,9$; $0,4 \pm 16,0$ и $3,1 \pm 20,0$ % соответственно ($p = 0,007$) [32]. Надо отметить, что доза флувастатина, применявшаяся в этом исследовании, довольно низкая. Использование более высоких доз этого препарата (60 мг/сут) было связано со статистически значимым снижением объема АСБ [33].

Ангиоскопия позволяет оценить липидное ядро АСБ [34, 35]. Этот метод визуализации использовался в исследовании TOGETHER для оценки эффективности 52-недельной терапии питавастатином в отношении коронарных АСБ с большим липидным ядром (≥ 2 по шкале желтого) [36]. За 52 нед лечения этот показатель снизился с 2,9 до 2,6 ($p < 0,04$), а выраженность его снижения коррелировала с исходным значением показателя. Таким образом, питавастатин стабилизировал АСБ, уменьшая вероятность ее разрыва за счет снижения соотношения объема ядра и толщины фиброзной покрышки [37].

Всестороннее изучение изменений АСБ под влиянием пи-

тавастатина осуществлялось с одновременным проведением коронароангиографии, ОККТ, ВСУЗИ и ОР-ВСУЗИ при выполнении планового ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС [38]. В дальнейшем 26 пациентов получали питавастатин 4 мг/сут, а 16 пациентов только соблюдали диету. Через 9 мес было проведено повторное обследование в том же объеме. В группе питавастатина объем бляшки и индекс липидного объема статистически значимо снизились (на 6,5 % ($p = 0,03$) и на 6,7 % ($p = 0,02$) соответственно), а толщина фиброзной покрышки увеличилась на 35 % ($p = 0,001$), чего не наблюдалось в контрольной группе.

Данные этих исследований демонстрируют возможности питавастатина (в дозе 2–4 мг/сут) в снижении частоты МАСЕ при первичной и вторичной профилактике за счет уменьшения прогрессирования АСБ и стабилизации угрожаемых бляшек [5, 6, 8–10].

Влияние питавастатина на атеросклероз некоронарных артерий

Благоприятные эффекты питавастатина наблюдались и у пациентов с некоронарной локализацией АСБ. В частности, у 80 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и атеросклерозом артерий нижних конечностей сопоставлялись эффекты питавастатина 2 мг/сут и аторвастатина 10 мг/сут. За 48 нед лечения общая площадь бляшек в бедренной артерии снизилась на $17,8 \pm 21,3$ и $14,3 \pm 16,3$ % соответственно. Сопоставимой оказалась и выраженность снижения уровня ЛПНП (на $44,0 \pm 18,0$ и $40,3 \pm 18,2$ % соответственно) и триглицеридов (на $17,6 \pm 20,0$ и $16,2 \pm 17,0$ % соответственно). При этом уровень ЛПВП в группе питавастатина повысился более значительно, чем в группе аторвастатина (на $12,9 \pm 10,3$ и $7,2 \pm 11,7$ % соответственно; $p < 0,05$). Показатели метаболизма углеводов также были сопоставимы в группах [39].

Интересные данные получены при сравнении различных страте-

гий назначения питавастатина у пациентов с атеросклерозом сонных артерий с высоким риском необходимости каротидной эндартерэктомии (симптоматический стеноз от 50 % просвета и бессимптомный – от 80 %). В многоцентровом исследовании EPOCH-CAS пациенты, не получавшие ранее статины, были разделены на 2 группы: группу с уровнем ЛПНП ≥ 120 мг/дл ($n = 31$), в которой был назначен питавастатин в дозе 4 мг/сут, и группу с уровнем ЛПНП < 120 мг/дл ($n = 30$), в которой статины не назначались. Через 4 нед пациентам было проведено стентирование сонных артерий. Вероятность развития нового ипсилатерального ишемического повреждения оценивалась через 72 ч после вмешательства с помощью диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии. Кроме того, в течение 30 дней отслеживалось развитие инсульта, транзиторной ишемической атаки или смерти. Частота нового ипсилатерального ишемического повреждения в группах составила 25,8 и 53,3 % соответственно ($p = 0,028$), а цереброваскулярных событий – 0 и 10,0 % соответственно ($p = 0,071$). Многовариантный анализ показал, что лечение питавастатином оказалось независимым статистически значимым фактором, снижающим вероятность ишемических

осложнений проведенного вмешательства [40].

Питавастатин как база для комбинированной гиполипидемической терапии

Современные клинические рекомендации постулируют более быстрый переход к комбинированной гиполипидемической терапии для достижения целевых показателей липидного профиля, что улучшает прогноз пациентов. Питавастатин в целом ряде исследований зарекомендовал себя в качестве эффективной и безопасной основы для добавления следующих компонентов лечения.

Так, в двойном слепом многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы, проведенном в Корее, сравнивали эффективность и безопасность 4 режимов лечения у пациентов с первичной гиперхолестеринемией: монотерапии питавастатином в дозах 2 и 4 мг/сут ($n = 69$ и $n = 70$ соответственно), а также сочетания этих доз с эзетимибом 10 мг/сут ($n = 70$ и $n = 72$ соответственно). В первые 4 нед скринингового периода пациентам проводилась модификация образа жизни, затем назначали плацебо в течение 4 нед, после чего в течение 8 нед использовали гиполипидемические препараты.

Добавление эзетимиба значительно усиливало гиполипидемическое действие питавастатина. Изолированное применение питавастатина в дозе 2 мг/сут позволило достичь целевых уровней ЛПНП у 56,5 % пациентов, в дозе 4 мг/сут – у 81,4 %, в то время как у больных, получавших комбинированную терапию, этот показатель был выше 94 % независимо от дозы питавастатина (рис. 3). В сравниваемых группах частота побочных эффектов, в том числе серьезных, была сопоставимо низкой [41].

Эти результаты соответствуют данным исследования, в котором сравнивались эффективность и безопасность питавастатина 2 мг/сут, эзетимиба 10 мг/сут, а также их сочетания в виде фиксированной комбинации (ФК) у 388 пациентов с гиперхолестеринемией или дислипидемией. За 12 нед лечения уровень ЛПНП снизился на 11,4; 12,4 и 14,9 % соответственно ($p < 0,01$ при сравнении 2 вариантов монотерапии и ФК). Более выраженным этот эффект был у пациентов старше 65 лет, что, вероятно, подчеркивает важность улучшения приверженности лечению за счет использования ФК у пожилых пациентов. Применение ФК также позволило достичь целевых уровней ЛПНП у статистически значимо большего количества пациентов. Кроме того, отмечено

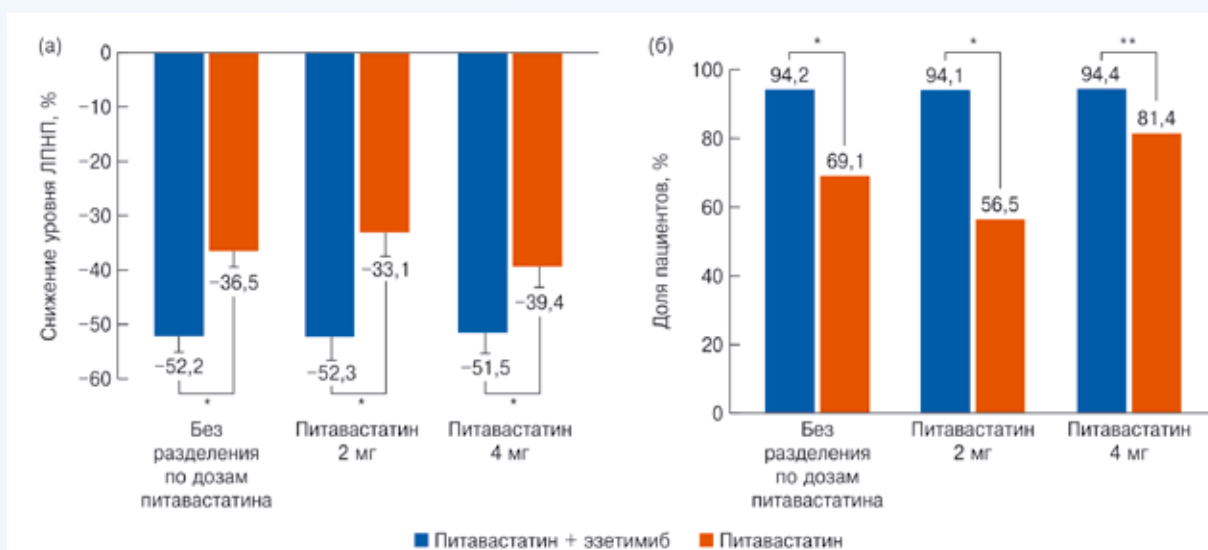


Рисунок 3. Снижение уровня ЛПНП от исходного (а) и доля пациентов, достигших целевого уровня ЛПНП к 8-й неделе лечения (б). * $p < 0,001$. ** $p = 0,02$



статистически значимо более выраженное снижение уровней общего ХС, не-ЛПВП и аполипопротеина В у пациентов, получавших ФК питавастатина и эзетимиба. Переносимость 3 режимов лечения была сопоставимой [42]. Результаты еще одного исследования со схожим дизайном и размером выборки привели к таким же выводам [43].

В проспективном многоцентровом рандомизированном открытом исследовании НИJ-PROPER сопоставляли эффекты монотерапии питавастатином (с целью достижения уровня ЛПНП 2,3–2,6 ммоль/л) и терапии его комбинацией с эзетимибом (целевой уровень ЛПНП <1,8 ммоль/л) у 1734 японских пациентов с дислипидемией, перенесших ОКС. В течение 3,86 года отслеживалась частота событий ПКТ (смерть по любой причине, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт, нестабильная стенокардия и коронарная реваскуляризация в связи с ишемией). Несмотря на большую выраженность снижения уровня ЛПНП в группе комбинированной терапии (в соответствии с заявленными целями), частота событий ПКТ оказалась сопоставимой (36,9 и 32,8 % соответственно; $p = 0,152$). При этом у пациентов с исходно повышенным уровнем систолического давления, свидетельствующем о повышенном всасывании ХС, была отмечена статистически значимо меньшая вероятность этих событий при комбинированном лечении, чем при монотерапии. Переносимость двух терапевтических стратегий также была сопоставимой, включая частоту повышения уровня трансаминаз, побочных реакций со стороны желчного пузыря, мышц, онкологических заболеваний. Частота отмены монотерапии питавастатином составила 8,5 %, а комбинированного лечения – 6,4 % [44].

Установлено, что терапия статинами, в том числе питавастатином, снижая уровень ЛПНП, повышает уровень PCSK9 (пропротеиновая конвертаза субтилизин/кексин типа 9), что обосновывает рациональность комбинированной тера-

пии с добавлением к статинам ее ингибиторов [45, 46].

Так, у 102 пациентов, перенесших ЧКВ в связи с ИМ и получавших монотерапию питавастатином 2 мг/сут или терапию его сочетанием с эзетимибом, раннее назначение подкожных инъекций эволокумаба 140 мг спустя 1 сут и 2 нед после первичного вмешательства статистически значимо снижало уровень липопротеина (а). Наибольшая выраженность эффекта отмечалась у пациентов с сахарным диабетом [47].

Разрабатываются и другие возможности комбинирования питавастатина с новыми группами лекарств. На животной модели продемонстрировано положительное влияние комбинации питавастатина с пемафибратом, новым модулятором α -рецептора, активируемого селективным пролифератором пероксисом, на показатели липидного спектра и эндотелиальной функции [48].

Потенциальный фармакологический механизм изменений коронарных АСБ под влиянием статинов

Благоприятные эффекты статинов в первичной и вторичной профилактике хорошо известны, однако механизм замедления прогрессирования коронарного атеросклероза за счет модификации компонентов АСБ до конца не ясен [13, 14]. При этом получены доказательства того, что пациенты, принимавшие статины до проведения ЧКВ в связи с ОКС, имеют более благоприятный прогноз [49–51]. Кроме того, отмечено, что предшествующий ЧКВ прием статинов снижает вероятность перипроцедурных осложнений и МАСЕ как у пациентов с ОКС, так и при стабильной ИБС [1, 14, 52–54]. Эти протективные эффекты, вероятно, связаны не только со снижением уровня липидов, поскольку продемонстрированы в том числе для пациентов, не получавших статины ранее. Не менее важное значение имеют 2 других эффекта – быстрое

увеличение толщины фиброзной покрышки АСБ и уменьшение объема коронарных бляшек [13, 50, 55].

Ранние эффекты питавастатина в отношении компонентов атеромы оценивались в проспективном рандомизированном активно контролируемом одноцентровом исследовании ESCORT [56]. В него было включено 53 пациента с ОКС, не получавших ранее статины. Пациенты были рандомизированы в группы немедленного и отсроченного (на 3 нед) назначения питавастатина 4 мг/сут; ОККТ проводили при исходном ЧКВ, а также через 3 и 36 нед. Через 3 нед толщина фиброзной покрышки в первой группе увеличилась на 20 мкм ($p = 0,017$), а во второй – уменьшилась на 6 мкм ($p = 0,02$). Липидный объем бляшки в обеих группах к 3-й неделе не изменился. Через 36 нед увеличение толщины фиброзной покрышки и снижение липидного объема АСБ оказались сопоставимыми в обеих группах.

Потенциальным фармакологическим механизмом раннего влияния статинов на стабильность бляшек помимо собственно липидснижающего действия считаются их так называемые “плейотропные эффекты”, в том числе антитромботические и противовоспалительные [57, 58].

Установлено, что питавастатин улучшает эндотелиальную функцию, снижает уровень маркеров активации тромбоцитов, уменьшает оксидативный стресс и модулирует сосудистый компонент воспаления [17, 59]. Эти эффекты были продемонстрированы *in vitro*, на животных моделях и у пациентов с атеросклерозом [60–62].

Адекватная доза питавастатина

Хотя в большинстве исследований питавастатина его хороший протективный эффект в отношении сердечно-сосудистых событий отмечен для высокой дозы (4 мг/сут), в исследовании LAMIS II, включавшем 1101 пациента с ОКС, существенных различий при применении питавастатина в дозах 2 и 4 мг/сут выявлено не было [63]. Первичной конечной точкой

эффективности в этом исследовании считали комбинацию смерти по кардиальным причинам, нефатального ИМ, реваскуляризации инфарктсвязанной артерии, госпитализации в связи с нестабильной стенокардией, сердечной недостаточности и аритмических событий; вторичной – сочетание реваскуляризации инфарктсвязанной артерии и MACE. За 1 год наблюдения в группах, получавших питавастатин в дозах 2 или 4 мг/сут, частота событий ПКТ составила 9,1 и 9,1 % соответственно, а событий вторичной конечной точки – 9,5 и 9,8 % соответственно, что подтвердило данные ранее проведенных исследований LAMIS, TOGETHAR и ТОНО-LIP [17, 23, 24, 36]. Тем не менее, поскольку липидснижающие эффекты питавастатина дозозависимы, доза 4 мг/сут более адекватна в ситуации вторичной профилактики, что подтверждается данными исследований REALCAD и ESCORT [22, 56, 64, 65].

Переносимость питавастатина

Хорошие показатели безопасности питавастатина отмечены во всех процитированных выше исследованиях. В одном из наиболее крупных (n = 20 278) и длительных (104 нед наблюдения) исследований питавастатина LIVES побочные эффекты были зарегистрированы только у 10,4 % пациентов. Среди них наиболее часто встречались лабораторные отклонения – повышение уровня креатинфосфокиназы (2,7 %), аланинаминотрансферазы (1,8 %) и аспартат-аминотрансфе-

разы (1,5%), в то время как миалгии наблюдались только у 1,1 % пациентов. В большинстве случаев выраженность побочных реакций была легкой. Тяжелые побочные эффекты, требовавшие госпитализации, развились лишь у 0,01 % пациентов. Прекратили лечение из-за побочных эффектов 7,4 % пациентов [66, 67].

Кроме того, при приеме питавастатина существует достаточно мало ограничений, накладываемых потенциальным лекарственным взаимодействием [68].

Соотношение цены и эффективности

В нескольких исследованиях подтверждается хорошее соотношение цены и эффективности питавастатина. В частности, в корейской популяции на основании цены дозы препарата, необходимой для достижения одинакового снижения уровня ЛПНП, было продемонстрировано превосходство питавастатина над правастатином, аторвастатином и симвастатином [69]. Еще в одном исследовании, включавшем 100 пациентов, за 8 нед лечения каждый процент снижения уровня ЛПНП обходился дешевле при применении питавастатина в дозе 1 мг/сут в сравнении с аторвастатином 10 мг/сут (0,77 и 1,56 долл. США в месяц соответственно) [70].

Заключение

Представленный обзор исследований, проведенных с питавастатином, описывает обширную доказательную базу, подтверждающую способность препарата снижать

вероятность сердечно-сосудистых событий в условиях как первичной, так и вторичной профилактики, как у пациентов с ОКС, так и при стабильной ИБС и некоронарной локализации АСБ. С помощью высокотехнологических методов глубоко изучены механизмы влияния питавастатина на различные характеристики атеромы, опосредующие благоприятный прогностический эффект препарата. Раннее начало терапии питавастатином у пациентов с ОКС способствует увеличению толщины фиброзной покрышки АСБ и снижению объема липидного ядра, что подчеркивает необходимость ее назначения до проведения ЧКВ для снижения вероятности MACE, в том числе перипроцедурных. Вероятно, это связано не только с непосредственным липидснижающим действием препарата, но и с наличием у него плейотропных эффектов. В целом эффективность питавастатина сопоставима или выше, чем других статинов. В европейских и российских рекомендациях по нарушениям липидного обмена питавастатин (наряду с розувастатином и аторвастатином) рассматривается в качестве препарата выбора для проведения кардиоваскулярной профилактики у пациентов с дислипидемией, отмечается отсутствие у него значимых метаболических и лекарственных взаимодействий [1, 21]. Немаловажны и данные о благоприятном соотношении цены и эффективности питавастатина.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemia: lipids modification to reduce cardiovascular risk. *European Heart Journal* 2019 Aug;2019(00):1-78.
2. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, Braunwald E, Sabatine MS. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016 Sep;316(12):1289-97.
3. Geovanini GR, Libby P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates. *Clinical Science (London, England: 1979)* 2018 Jun;132(12):1243-52.
4. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, Daemen MJ, Demer LL, Hegele RA, Nicholls SJ, Nordestgaard BG, Watts GF, Bruckert E, Fazio S, Ference BA, Graham I, Horton JD, Landmesser U, Laufs U, Masana L, Pasterkamp G, Raal FJ, Ray KK, Schunkert H, Taskinen MR, van de Sluis B, Wiklund O, Tokgozoglul L, Catapano AL, Ginsberg HN. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal* 2020 Jun;41(24):2313-30.



5. Vergallo R, Porto I, D'Amario D, Annibali G, Galli M, Benenati S, Bendandi F, Migliaro S, Fracassi F, Aurigemma C, Leone AM, Buffon A, Burzotta F, Trani C, Niccoli G, Liuzzo G, Prati F, Fuster V, Jang IK, Crea F. Coronary atherosclerotic phenotype and plaque healing in patients with recurrent acute coronary syndromes compared with patients with long-term clinical stability. An in vivo optical coherence tomography study. *JAMA Cardiology* 2019 Apr;4(4):321-9.
6. Ferencik M, Mayrhofer T, Bittner DO, Emami H, Puchner SB, Lu MT, Meyersohn NM, Ivanov AV, Adami EC, Patel MR, Mark DB, Udelsion JE, Lee KL, Douglas PS, Hoffmann U. Use of high-risk coronary atherosclerotic plaque detection for risk stratification of patients with stable chest pain: a secondary analysis of the PROMISE randomized clinical trial. *JAMA Cardiology* 2018 Feb;3(2):144-52.
7. Iannaccone M, Quadri G, Taha S, D'Ascenzo F, Montefusco A, Omede' P, Jang IK, Niccoli G, Souteyrand G, Yundai C, Toutouzas K, Benedetto S, Barbero U, Annone U, Lonni E, Imori Y, Biondi-Zoccai G, Templin C, Moretti C, Luscher TF, Gaita F. Prevalence and predictors of culprit plaque rupture at OCT in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *European Heart Journal. Cardiovascular Imaging* 2016 Oct;17(10):1128-37.
8. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys PW; PROSPECT Investigators. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *The New England Journal of Medicine* 2011 Jan;364(3):226-35.
9. Calvert PA, Obaid DR, O'Sullivan M, Shapiro LM, McNab D, Densem CG, Schofield PM, Braganza D, Clarke SC, Ray KK, West NE, Bennett MR. Association between IVUS findings and adverse out- comes in patients with coronary artery disease: the VIVA (VH-IVUS in vulnerable atherosclerosis) study. *JACC. Cardiovascular Imaging* 2011 Aug;4(8):894-901.
10. Cheng JM, Garcia-Garcia HM, de Boer SP, Kardys I, Heo JH, Akkerhuis KM, Oemrawsingh RM, van Domburg RT, Ligthart J, Witberg KT, Regar E, Serruys PW, van Geuns RJ, Boersma E. In vivo detection of high-risk coronary plaques by radiofrequency intravascular ultrasound and cardiovascular outcome: results of the ATHEROREMO-IVUS study. *European Heart Journal* 2014 Mar;35(10):639-47.
11. Guedeney P, Claessen BE, Kalkman DN, Aquino M, Sorrentino S, Giustino G, Farhan S, Vogel B, Sartori S, Montalescot G, Sweeny J, Kovacic JC, Krishnan P, Barman N, Dangas G, Kini A, Baber U, Sharma S, Mehran R. Residual inflammatory risk in patients with low LDL cholesterol levels undergoing percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology* 2019 May;73(19):2401-9.
12. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, Hannan EL. Outcomes with complete versus incomplete revascularization in patients with multivessel coronary disease undergoing percutaneous coronary intervention with everolimus eluting stents. *The American Journal of Cardiology* 2020 Feb;125(3):362-9.
13. Ozaki Y, Garcia-Garcia HM, Solomon S, Beyene SS, Hideo-Kajita A, Kuku KO, Kolm P, Waksman R. Effect of statin therapy on fibrous cap thickness in coronary plaque on optical coherence tomography – review and meta-analysis. *Circulation Journal* 2019 Jun;83(7):1480-8.
14. Xiao Y, He S, Zhang Z, Feng H, Cui S, Wu J. Effect of high-dose statin pretreatment for myocardial perfusion in patients receiving per- cutaneous coronary intervention (PCI): a meta-analysis of 15 randomized studies. *Medical Science Monitor* 2018 Dec;24:9166-76.
15. Fici F, Faikoglu G, Tarim BA, Robles NR, Tsioufis K, Grassi G, Gungor B. Pitavastatin: coronary atherosclerotic plaques changes and cardiovascular prevention. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention* 2022 Mar;29(2):137-44.
16. Saito Y. Treatment options for hypercholesterolemia and combined dyslipidemia: focus on pitavastatin. *Clinical Medicine Insights. Therapeutics* 2011 Dec;3(3):517-25.
17. Moroi M, Nagayama D, Hara F, Saiki A, Shimizu K, Takahashi M, Sato N, Shiba T, Sugimoto H, Fujioka T, Chiba T, Nishizawa K, Usui S, Iwasaki Y, Tatsuno I, Sugi K, Yamasaki J, Yamamura S, Shirai K. Outcome of pitavastatin versus atorvastatin therapy in patients with hypercholesterolemia at high risk for atherosclerotic cardiovascular disease. *International Journal of Cardiology* 2020 Apr;305:139-46.
18. Chan P, Shao L, Tomlinson B, Zhang Y, Liu ZM. An evaluation of pitavastatin for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2019 Jan;20(1):103-13.
19. Adams SP, Alaeilkhchi N, Wright JM. Pitavastatin for lowering lipids. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020 Jun;6(6):CD012735.
20. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, Himmelfarb CD, Khera A, Lloyd-Jones D, McEvoy JW, Michos ED, Miedema MD, Muñoz D, Smith SC Jr, Virani SS, Williams KA Sr, Yeboah J, Ziaeian B. ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: Executive Summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019 Sep;140(11):e563-95.
21. Министерство здравоохранения; Общероссийская общественная организация “Российское кардиологическое общество”; Автономная некоммерческая организация “Национальное общество по изучению атеросклероза”; Российская ассоциация эндокринологов; Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР); Общероссийская общественная организация “Российское научное медицинское общество терапевтов”; Евразийская ассоциация кардиологов; Евразийское общество терапевтов; Общероссийская общественная организация “Российская ассоциация геронтологов и гериатров”. Клинические рекомендации. Нарушения липидного обмена. Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: E78.0, E78.1, E78.2, E78.3, E78.4. Год утверждения (частота пересмотра): 2023. Возрастная категория: взрослые. Пересмотр не позднее: 2025. М., 2023. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/752_1 Ссылка активна на 25.07.2023.
22. Taguchi I, Imuro S, Iwata H, Takashima H, Abe M, Amiya E, Ogawa T, Ozaki Y, Sakuma I, Nakagawa Y, Hibi K, Hiro T, Fukumoto Y, Hokimoto S, Miyauchi K, Yamazaki T, Ito H, Otsuji Y, Kimura K, Takahashi J, Hirayama A, Yokoi H, Kitagawa K, Urabe T, Okada Y, Terayama Y, Toyoda K, Nagao T, Matsumoto M, Ohashi Y, Kaneko T, Fujita R, Ohtsu H, Ogawa H, Daida H, Shimokawa H, Saito Y, Kimura T, Inoue T, Matsuzaki M, Nagai R. High-dose versus low-dose pitavastatin in Japanese patients with stable coronary artery disease (REAL-CAD): a randomized superiority trial. *Circulation* 2018 May;137(19):1997-2009.

23. Maruyama T, Takada M, Nishibori Y, Fujita K, Miki K, Masuda S, Horimatsu T, Hasuike T. Comparison of preventive effect on cardiovascular events with different statins. The CIRCLE study. *Circulation Journal* 2011 Jun;75(8):1951-9.
24. Suh SY, Rha SW, Ahn TH, Shin EK, Choi CU, Oh DJ, Bae JH, Hur SH, Yun KH, Oh SK, Kim JH, Kim SW, Chae IH, Kim KS, Hong YJ, Jeong MH; LAMIS Investigators. Long-term safety and efficacy of pitavastatin in patients with acute myocardial infarction (from the Livalo Acute Myocardial Infarction Study [LAMIS]). *The American Journal of Cardiology* 2011 Dec;108(11):1530-5.
25. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Алексеева И.А. Питавастатин (ливазо) в лечении дислипидемии в рутинной клинической практике. Российская программа "ЛИДЕР". *Атеросклероз и дислипидемии* 2020;40:5-14.
26. Takashima H, Ozaki Y, Yasukawa T, Waseda K, Asai K, Wakita Y, Kuroda Y, Kosaka T, Kuhara Y, Ito T. Impact of lipid-lowering therapy with pitavastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, on regression of coronary atherosclerotic plaque. *Circulation Journal* 2007 Nov;71(11):1678-84.
27. Toi T, Taguchi I, Yoneda S, Kageyama M, Kikuchi A, Tokura M, Kanaya T, Abe S, Matsuda R, Kaneko N. Early effect of lipid-lowering therapy with pitavastatin on regression of coronary atherosclerotic plaque. Comparison with atorvastatin. *Circulation Journal* 2009 Aug;73(8):1466-72.
28. Hiro T, Kimura T, Morimoto T, Miyauchi K, Nakagawa Y, Yamagishi M, Ozaki Y, Kimura K, Saito S, Yamaguchi T, Daida H, Matsuzaki M; JAPAN-ACS Investigators. Effect of intensive statin therapy on regression of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome: a multicenter randomized trial evaluated by volumetric intravascular ultrasound using pitavastatin versus atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome] study). *Journal of the American College of Cardiology* 2009 Jul;54(4):293-302.
29. Miyauchi K, Daida H, Morimoto T, Hiro T, Kimura T, Nakagawa Y, Yamagishi M, Ozaki Y, Kadota K, Kimura K, Hirayama A, Kimura K, Hasegawa Y, Uchiyama S, Matsuzaki M; JAPAN-ACS Investigators. Reverse vessel remodeling but not coronary plaque regression could predict future cardiovascular events in ACS patients with intensive statin therapy – the extended JAPAN-ACS study. *Circulation Journal* 2012;76(4):825-32.
30. Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, Umezawa S, Kunishima T, Sato A, Miyake S, Takeyama Y, Morino Y, Yamauchi T, Muramatsu T, Hibi K, Sozu T, Terashima M, Michishita I. Statin treatment for coronary artery plaque composition based on intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *American Heart Journal* 2012 Feb;163(2):191-9.e1.
31. Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, Fukui K, Umezawa S, Onishi Y, Kunishima T, Sato A, Nozato T, Miyake S, Takeyama Y, Morino Y, Yamauchi T, Muramatsu T, Hibi K, Terashima M, Michishita I. Comparison of the effects of pitavastatin versus pravastatin on coronary artery plaque phenotype assessed by tissue characterization using serial virtual histology intravascular ultrasound. *Heart and Vessels* 2015 Jan;30(1):36-44.
32. Matsushita K, Hibi K, Komura N, Akiyama E, Maejima N, Iwahashi N, Tsukahara K, Kosuge M, Ebina T, Sumita S, Umemura S, Kimura K. Effects of 4 statins on regression of coronary plaque in acute coronary syndrome. *Circulation Journal* 2016 Jun;80(7):1634-43.
33. Nasu K, Tsuchikane E, Katoh O, Tanaka N, Kimura M, Ehara M, Kinoshita Y, Matsubara T, Matsuo H, Asakura K, Asakura Y, Terashima M, Takayama T, Honye J, Hirayama A, Saito S, Suzuki T. Effect of fluvastatin on progression of coronary atherosclerotic plaque evaluated by virtual histology intravascular ultrasound. *JACC. Cardiovascular Intervention* 2009 Jul;2(7):689-96.
34. Ueda Y, Ohtani T, Shimizu M, Hirayama A, Kodama K. Assessment of plaque vulnerability by angiographic classification of plaque color. *American Heart Journal* 2004 Aug;148(2):333-5.
35. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Juhani Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Reikhter MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W Jr, Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies. Part I. *Circulation* 2003 Oct;108(14):1664-72.
36. Kodama K, Komatsu S, Ueda Y, Takayama T, Yajima J, Nanto S, Matsuoka H, Saito S, Hirayama A. Stabilization and regression of coronary plaques treated with pitavastatin proven by angiography and intravascular ultrasound: the TOGETHAR trial. *Circulation Journal* 2010 Sep;74(9):1922-8.
37. Kubo T, Imanishi T, Takarada S, Kuroi A, Ueno S, Yamano T, Tanimoto T, Matsuo Y, Masho T, Kitabata H, Tanaka A, Nakamura N, Mizukoshi M, Tomobuchi Y, Akasaka T. Implication of plaque color classification for assessing plaque vulnerability: a coronary angiography and optical coherence tomography investigation. *JACC. Cardiovasc Intervention* 2008 Feb;1(1):74-80.
38. Hattori K, Ozaki Y, Ismail TF, Okumura M, Naruse H, Kan S, Ishikawa M, Kawai T, Ohta M, Kawai H, Hashimoto T, Takagi Y, Ishii J, Serruys PW, Narula J. Impact of statin therapy on plaque characteristics as assessed by serial OCT, grayscale and integrated backscatter-IVUS. *JACC. Cardiovascular Imaging* 2012 Feb;5(2):169-77.
39. Zhou X, Wu L, Chen Y, Xiao H, Huang X, Li Y, Xiao H, Cao X. Forty-eight weeks of statin therapy for type 2 diabetes mellitus patients with lower extremity atherosclerotic disease: comparison of the effects of pitavastatin and atorvastatin on lower femoral total plaque areas. *Journal of Diabetes Investigation* 2021 Jul;12(7):1278-86.
40. Takayama K, Taki W, Toma N, Nakahara I, Maeda M, Tanemura H, Kuroiwa T, Imai K, Sakamoto M, Nakagawa I, Masuo O, Myouchin K, Wada T, Suzuki H. Effect of pitavastatin on preventing ischemic complications with carotid artery stenting: a multicenter prospective study – EPOCH-CAS study. *Cardiovascular and Interventional Radiology* 2014 Dec;37(6):1436-43.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в ООО «Издательское предприятие «Атмосфера», Новости кардиологии 2, 2023

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА

Ливазо

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Питавастатин

СОСТАВ

Одна таблетка содержит:

питавастатин кальция 1.045 мг эквивалентно питавастатину 1.0 мг

питавастатин кальция 2.090 мг эквивалентно питавастатину 2.0 мг

питавастатин кальция 4.180 мг эквивалентно питавастатину 4.0 мг

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Для перорального приема. Таблетку не следует разжевывать. Ливазо можно принимать в любое время суток, независимо от приема пищи. Желательно, чтобы пациент принимал таблетку в одно и то же время ежедневно. Терапия статинами, как правило, является более эффективной вечером в связи с циркадным ритмом липидного обмена. Пациенты должны находиться на диете со сниженным содержанием холестерина до начала лечения. Важно, чтобы пациенты продолжали соблюдать диету во время лечения.

Обычная начальная доза составляет 1 мг 1 раз в сутки. Коррекцию дозы необходимо проводить с интервалом в 4 недели или более. Дозы следует подбирать индивидуально согласно уровню ЛПНП-Х, схеме терапии и состоянию пациента. Для большинства пациентов оптимальным является доза 2 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 4 мг.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Часто:

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

Нечасто:

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

Редко:

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

Следующие побочные эффекты были выявлены при применении некоторых статинов:

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

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

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

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Циклоспорин: Ливазо противопоказан пациентам, получающим лечение циклоспорином.

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

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

Ниацин: монотерапия ниацином ассоциировалась с развитием миопатии и рабдомиолизом. Следует с осторожностью назначать Ливазо одновременно с ниацином. Фузидовая кислота: Рекомендуется приостановить применение Ливазо на время лечения фузидовой кислотой.

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

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

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

Эзетимиб Одновременное применение с питавастатином не влияет на уровень кон-

центрации эзетимиба или его метаболита глюкуронида в плазме крови, а эзетимиб не влияет на концентрацию питавастатина в плазме крови.

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

Дигоксин, не взаимодействует с питавастатином.

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

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Влияние на мышцы

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

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

До лечения

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

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

В процессе лечения

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

Влияние на печень

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

Влияние на почки

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

Интерстициальное заболевание легких

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

Особенности влияния на способность управлять транспортным средством и потенциально опасными механизмами

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

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту

РК-ЛС-5 №019699 от 19.11.2018 до 19.11.2023

РК-ЛС-5 №019700 от 16.11.2018 до 19.11.2023

РК-ЛС-5 №019701 от 19.11.2018 до 19.11.2023

Разрешение №2922 от 27.02.2020

САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ

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

Представительство ТОО «FIC MEDICAL» (ФИК МЕДИКАЛЬ)

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

тел.: +7 (727) 272 93 08

факс: +7 (727) 272 90 25

e-mail: fic_kz@ficmedical.kz



ЛИВАЗО

ПИТАВАСТАТИН



ЛИВАЗО

ЛИВАЗО

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

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

 RECORDATI

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ
С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ