



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

2017 | № 12

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



КАРДИОЛОГИЯ



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

- Печатные издания для всех участников фармынка
- Аутсорсинг и аутстафing фармперсонала
- Комплексная рекламная поддержка клиентов
- Предоставление электронных баз данных
- Организация и проведение мероприятий



НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
РЫНКЕ РОССИИ
С 1995 ГОДА



РЕМЕДИУМ

ИЗДАТЕЛЬСТВО



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

С НАМИ ВЫ
УСПЕШНЕЕ!

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru

www.remedium.ru

Ордисс®
кандесартан

36

Кандесартан блокирует АТ1-рецепторы более 36 часов^{1,2}

Чтобы больше времени
не думать о давлении

Ордисс® (кандесартан) удерживает
целевое артериальное давление
дольше других препаратов^{1,3,4}

Ордисс®, Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Регистрационный номер: ЛП-002127 от 05.07.2013. Торговое название: Ордисс®. МНН: кандесартан. Лекарственная форма: таблетки. Фармакотерапевтическая группа: ангиотензина II рецепторов антагонист. Показания к применению: артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность и нарушение систолической функции левого желудочка (фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) не более 40%) в качестве дополнительной терапии с ингибиторами АПФ или при непереносимости ингибиторов АПФ. Противопоказания: повышенная чувствительность к кандесартану и другим компонентам препарата; непереносимость лактозы; дефицит лактазы; синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; тяжелое нарушение функции печени и/или холестаза; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет; одновременное применение с прямыми ингибиторами ренина — препаратом алискирен или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела). Способ применения и дозы (Полная информация — см. Инструкцию по применению); внутрь, независимо от приема пищи, 1 раз в сутки. Побочное действие (Полная информация — см. Инструкцию по применению): часто — головокружение, головная боль, слабость; часто — респираторные инфекции, фарингит, ринит; часто — выраженное снижение АД; часто — нарушение функции почек (см. раздел «Особые указания»). Срок годности: 2 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

Ордисс Н®, Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Регистрационный номер: ЛП-002097 от 10.06.2013. Торговое название: Ордисс Н®. МНН: гидрохлоротиазид + кандесартан. Лекарственная форма: таблетки. Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (диуретик + ангиотензина II рецепторов антагонист). Показания к применению: лечение артериальной гипертензии у пациентов, которым показана комбинированная терапия. Противопоказания: повышенная чувствительность к кандесартану, гидрохлоротиазиду, другим компонентам препарата и к другим производным сульфонида; беременность; период грудного вскармливания; непереносимость лактозы; дефицит лактазы; синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; первичный гиперальдостеронизм; подагра; тяжелое нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); тяжелые нарушения функции печени; холестаза; рефрактерная гипокалиемия, гиперкальциемия; состояние после трансплантации почки; детский возраст до 18 лет; одновременное применение с алискиреном или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела). Способ применения и дозы (Полная информация — см. Инструкцию по применению); внутрь, независимо от приема пищи. Рекомендуемая доза — 1 таблетка 1 раз в сутки. Побочное действие (Полная информация — см. Инструкцию по применению): головокружение; гипергликемия, гиперурикемия, гипонатриемия, гипокалиемия; головноекружение, вертиго; слабость, повышение концентрации холестерина, триглицеридов в плазме крови, глюкозурия. Срок годности: 2 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

1. Minatoguchi S, et al. Blood Pressure. 2013; 22 (Suppl 1): 29–37. 2. Kiya Y, et al. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2012 March; 13(1): 76–83. 3. Weissner B, Gerwe M, Braun M, Funken C. Arzneimittelforschung 2005; 55 (9): 505–13. В сравнении с другими сартанами (лозартан, валсартан, телмисартан, омпесартан) и млодипином. 4. Hasegawa H, et al. Clin Exp Hypertens 2012; 34 (2): 86–91.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ. НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА. РЕКЛАМА. CAN-RU-00068-DOK-PHARM

teva

Общество с ограниченной ответственностью «Тева»
Россия, 115054, Москва, ул. Валуевская, д. 35
Тел. +7 495 644 22 34, Факс +7 495 644 22 35
www.teva.ru



медицинский
совет

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ

ГЛЮКОМЕТР
КОНТУР ПЛЮС –
ТОЧНОСТЬ, СРАВНИМАЯ
С ЛАБОРАТОРНОЙ*



Горячая линия: 8 (800) 200-44-43
www.diabetes.ascensia.com.ru

РУ № ПЗН 2015/2602 от 28.04.2015 г., № ПЗН 2015/2584 от 28.04.2015 г.

ASCENSIA
Diabetes Care

Contour.
plus
КОНТУР ПЛЮС

РЕКЛАМА

*Система Контур Плюс превосходит требования нового стандарта ISO 15197:2013, предъявляемые к точности. Caswell M, et al. Accuracy and User Performance Evaluation of a Blood Glucose Monitoring System. Diabetes Technol Ther. 2015; 3: 152–158.

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ • №12 (2017) • КАРДИОЛОГИЯ



Горячая линия:

8 (800) 200-44-43

www.diabetes.ascensia.com.ru

Высокая точность системы мониторинга гликемии Contour plus (Контур Плюс) помогает Вам принимать более правильные решения для корректного дозирования инсулина



Технология «Без кодирования» – тест-полоска сама кодирует глюкометр



Технология «Второй шанс» – возможность дополнительного нанесения капли крови на ту же тест-полоску



Большой экран и настройка звуковых напоминаний об измерении после еды



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2018 ГОД



«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:

профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей. Периодичность выхода – **18 номеров в год.**

Годовая подписка на 2018 год – 6 534 руб.

Подписка на I полугодие 2018 года – 3 630 руб.

ВЫ МОЖЕТЕ ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ В ЛЮБОМ ПОЧТОВОМ ОТДЕЛЕНИИ РОССИИ ПО КАТАЛОГАМ:

«Пресса России»

индекс 88144

«Подписные издания»,

Официальный каталог ФГУП «Почта России»

индекс П5802

ТАКЖЕ ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

у официального дилера:

RMBC-Поволжье
тел. в г. Н. Новгороде:
(8312) 30-22-63

у наших партнеров – альтернативных подписных агентств:

ООО «Информнаука»,
тел. (495) 787-38-73, 152-54-81,
www.informnauka.com

ООО «Деловая пресса», г.
Киров, тел. (8332) 37-72-11

ЗАО «МК-Периодика»,
тел. (495) 672-70-89

ООО «Урал-пресс»,
(филиалы в 52
регионах России),
тел. (495) 789-86-36,
www.ural-press.ru

ООО «Руспресса»,
тел. (495) 369-11-22

ЗАО «Прессинформ»,
тел. (812) 786-58-29

ПО ВСЕМ ИНТЕРЕСУЮЩИМ ВОПРОСАМ
ОБРАЩАЙТЕСЬ В ОТДЕЛ ПОДПИСКИ

(495) 780-34-25 (495) 780-34-26 podpiska@remedium.ru

ЛЬГОТНАЯ ПОДПИСКА СО СКИДКОЙ

На наших сайтах: www.remedium.ru, www.med-sovet.pro,
на выставках и семинарах,
e-mail: podpiska@remedium.ru

СЧЕТ № МС/900-18				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №1-18 (январь – декабрь) 2018 год	комплект	1	6 534,00
			Итого	6 534,00
			В том числе НДС	594,00
			Всего к оплате	6 534,00
		К оплате: шесть тысяч пятьсот тридцать четыре рубля 00 коп.		
		Руководитель предприятия  (Макарова Е.Н.)		

ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ

Получатель: ИНН 7701669956\770101001	р/счет	40702810438000059976
Банк получателя: ПАО СБЕРБАНК г. Москва	БИК	044525225
	К/Сч. №	30101810400000000225

АРХИВ ЖУРНАЛА ДОСТУПЕН НА САЙТЕ

WWW.MED-SOVET.PRO

Нам важно Заботиться о здоровье своих близких
и делать Разумный выбор лекарств



АТОРВАСТАТИН

Разумная альтернатива
известным западным брендам



МНН: аторвастатин

Фармгруппа:
гиполипидемическое средство,
ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы

Показания к применению: первичная
гиперхолестеринемия, смешанная
гиперлипидемия*

Форма выпуска:
таблетки, покрытые
пленочной
оболочкой,
10 и 20 мг № 30,
20 мг № 90

АКРИХИН

УВЕРЕННО. РАЗУМНО. С ЗАБОТОЙ.

На правах рекламы

* Полная информация о препаратах представлена в инструкции по медицинскому применению.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Нам важно Заботиться о здоровье своих близких
и делать Разумный выбор лекарств



ЛИЗИНОПРИЛ-АКРИХИН

Разумная альтернатива
известным западным брендам



МНН: лизиноприл
Фармгруппа: ингибитор АПФ

Показания к применению: гипертензия
артериальная; инфаркт миокарда
в острой стадии; сердечная
недостаточность; диабетическая
нефропатия*

Форма выпуска:
таблетки 5, 10,
20 мг № 30

АКРИХИН

УВЕРЕННО. РАЗУМНО. С ЗАБОТОЙ.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

На правах рекламы

* Полная информация о препаратах представлена в инструкции по медицинскому применению.



№12 2017

16+

СОДЕРЖАНИЕ

■ НОВОСТИ. ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ 4

■ ДИСКУССИОННЫЙ КЛУБ

Экспертный круглый стол: взгляд терапевта, кардиолога и невролога на лечение коморбидных состояний. Фокус на фиксированные комбинации 8

■ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

А.М. ЕСАЯН

Хроническая болезнь почек: факторы риска, раннее выявление, принципы антигипертензивной терапии 18

О.А. КИСЛЯК, А.В. СТАРОДУБОВА, Ю.Б. ЧЕРВЯКОВА

Лечение артериальной гипертензии и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у женщины репродуктивного возраста с мигренью. Клинический разбор 26

Н.А. МОРИНА, О.Д. САВКОВА, Е.А. ФЕДОРОВА, И.Л. ЦАРЕВ, А.Б. ФРОЛКОВА, А.Э. ЦЫГАНКОВА, А.А. СОКОЛОВА, Д.А. НАПАЛКОВ, В.В. ФОМИН

Особенности антигипертензивной терапии, назначаемой в терапевтическом и хирургическом отделениях университетской клинической больницы 33

■ ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Н.Б. ПЕРЕПЕЧ

Метаболические миокардиальные цитопротекторы в терапии стабильной ишемической болезни сердца: доказательства эффективности и рекомендации по применению 36

Г.И. НЕЧАЕВА, С.Д. КУРОЧКИНА, Е.В. СЕМЕНОВА, Ю.В. ТЕРЕЩЕНКО, А.А. СЕМЕНКИН

Комплексная оценка эффективности препарата группы антигипоксантов у больных со стенокардией и высоким уровнем тревоги 49

Старый друг лучше новых двух: бета-адреноблокаторы и их роль во вторичной профилактике ишемической болезни сердца 58
Беседа с доктором медицинских наук, профессором С.Ю. МАРЦЕВИЧЕМ

С.Г. КАНОРСКИЙ, Н.В. СМОЛЕНСКАЯ

Лечение стабильной стенокардии напряжения тройными комбинациями антиангинальных препаратов в гериатрической практике 62

В.П. ЛУПАНОВ

Современное медикаментозное лечение хронической стабильной стенокардии (обзор) 68

С.В. МИКЛИШАНСКАЯ, Н.А. МАЗУР, Н.В. ШЕСТАКОВА

Механизмы формирования миокардиального фиброза в норме и при некоторых сердечно-сосудистых заболеваниях. Методы его диагностики 75

В.В. КАШТАЛАП, О.Л. БАРБАРАШ

Актуальные проблемы антитромботической терапии при остром коронарном синдроме (по материалам Европейского конгресса кардиологов 2017 г.) 82

Н.С. МАЙСТРЕНКО, И.В. СУХОВА, А.Д. МАЙСТРЕНКО, А.О. НЕДОШВИН, М.Л. ГОРДЕЕВ

Оценка ремоделирования левого желудочка после хирургической коррекции постинфарктной аневризмы 90

■ ДИСЛИПИДЕМИЯ

С.Р. ГИЛЯРЕВСКИЙ, М.В. ГОЛШМИД, И.М. КУЗЬМИНА

Роль мощных статинов в современном лечении больных с высоким риском развития осложнений, обусловленных атеросклерозом 100

С.С. ЯКУШИН, Е.В. ФИЛИППОВ, В.С. ПЕТРОВ

Современные подходы к лечению дислипидемий в клинической практике 105

■ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Н.А. ДЖАИАНИ

Инновационная стратегия в терапии сердечной недостаточности 112

Г.Н. ГОРОХОВСКАЯ, В.Л. ЮН, А.С. СКОТНИКОВ, А.И. МАРТЫНОВ, Е.Ю. МАЙЧУК

Эффективность применения мельдония у больных с хронической сердечной недостаточностью 118

Результаты исследования TOPCAT: достижима ли абсолютная объективность? 124

Беседа с доктором медицинских наук, профессором Ю.М. Лопатиным

■ ТРОМБОЗЫ И ТРОМБОЭМБОЛИИ

О.В. АВЕРКОВ, В.И. ВЕЧОРКО

Современные подходы к антикоагулянтной терапии тромбозов ветвей легочной артерии: фокус на ривароксабан 128

Т.В. ВОСКРЕСЕНСКАЯ, А.Г. АЗИЗОВА, С.А. ЗУБРИЦКАЯ, С.В. КУЛЕШОВА, Л.О. МИНУШКИНА

Опыт применения пероральных антикоагулянтов в амбулаторно-поликлинической практике 134

А.Б. СУМАРКОВ, Ю.В. ДОЦЕНКО

Возобновление антитромботической терапии у больных ИБС после эпизода кровотечения 138

Эффективность и безопасность апиксабана с точки зрения клинического фармаколога 144

Беседа с членом-корреспондентом РАН, доктором медицинских наук, профессором Д.А. Сычевым

Д.В. КРЫЛОВ, И.Н. СОНЬКИН, В.Ю. МЕЛЬНИК, А.И. АТАБЕКОВ

Эффективное использование дезагрегантов после реконструктивных операций 148

И.С. ЯВЕЛОВ

Профилактика инсульта при неклапанной фибрилляции предсердий. О чем говорят результаты исследования ROCKET AF 154

■ ПРАКТИКА

Е.В. КОЛПАЧКОВА, А.А. СОКОЛОВА, Д.А. НАПАЛКОВ

Персонализированная медицина в кардиологии: состояние проблемы и перспективы 162

А.М. МКРТУМЯН, И.В. СОЛОВЬЕВА

Лучшее средство профилактики осложнений сахарного диабета – достижение целевых показателей гликемии 170

М.Н. КУДЫКИН

Механические способы тромбопрофилактики и лечения хронической венозной недостаточности: акцент – компрессионная терапия 176

Д.И. ТРУХАН

Роль и место L-карнитина в цитопротекции и коррекции метаболических процессов у пациентов с метаболическим синдромом 182

И.А. МАРЧЕНКО, А.В. ШИЯН, А.С. АНДРЕЕВА

Современные методы лабораторной диагностики гепарин-индуцированной тромбоцитопении 189

■ ДИССЕРТАНТ

Е.Н. КОНОНЕЦ

Сложные формы поражений коронарного русла и их влияние на прогноз 196

Т.Ю. ГРОМЫКО, С.А. САЙГАНОВ

Динамика диастолической функции левого желудочка у пациентов с фибрилляцией предсердий при различных способах восстановления синусового ритма 202



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор номера: Е.В. ШЛЯХТО, академик РАН

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза МЗ РФ НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой
Анциферов М.Б., академик РАЕН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии
Аполихина И.А., д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова», Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии
Богачев В.Ю., д.м.н., профессор, заведующий отделом ангиологии и сосудистой хирургии НИИ клинической хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Блохин Б.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Гарашенко Т.И., д.м.н., профессор, НКЦО ФМБА России, РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Гасилина Е.С., д.м.н., заведующая кафедрой детских инфекций, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ
Гончарова О.В., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра спортивной медицины и медицинской реабилитации
Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ
Ильина Н.И., д.м.н., профессор, заместитель директора по клинической работе ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, главный врач клиники института
Ишмухаметов А.А., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор Самарского института по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова, ФАНО
Коровина Н.А., академик РАМТН, д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, кафедра педиатрии
Крюков А.И., д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ
Маев И.В., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии и детской кардиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова МЗ РФ
Мельниченко Г.А., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра эндокринологии; директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ, заместитель директора ЭНЦ по науке

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии Учебно-научного медицинского центра (УНМЦ) Управления делами Президента РФ (УДП РФ)
Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой ревматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Никитина И.Л., д.м.н., заведующая НИЛ детской эндокринологии, ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург
Никифоров В.С., д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ
Носуля Е.В., д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» МЗ РФ, кафедра оториноларингологии
Недогода С.В., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и эндокринологии ФУВ ВолгГМУ
Парфенов В.А., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нервных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Прилепская В.Н., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ
Рачин А.П., д.м.н., профессор, заведующий отделом эволюционной неврологии и нейрофизиологии ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» МЗ РФ
Русakov И.Г., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра онкологии и радиотерапии
Серов В.Н., президент Российского общества акушеров-гинекологов, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ
Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИПО, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Институт последипломного образования
Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; заместитель директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ РФ по научной работе, директор Института диабета ФГБУ ЭНЦ
Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова
Явелов И.С., д.м.н., ФГБУ «ГНИЦ профилактической медицины» МЗ РФ

Главный редактор: Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор
Редакция: ООО «РЕМЕДИУМ»
Генеральный директор: Татьяна Косарева
Шеф-редактор: Александр Хитров
Ответственный за выпуск: Ксения Кириллова
Редакционная коллегия: Людмила Головина, Наталия Марченко, Ирина Филиппова, Юлия Чередищенко
Ответственный секретарь: Мария Панарина
Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова
Отдел продвижения и распространения: Марина Ткачева, Андрей Качалин, podpiska@remedium.ru

Тел./факс: (495) 780-34-25/26/27 (многоканальный).
Для корреспонденции: Россия, 105082, Москва, а/я 8. www.remedium.ru, med-sovet.pro
Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.
Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.
ISSN 2079-701X
Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ.
Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции, исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия издательства не допускается.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
Материалы, помеченные знаком , публикуются на правах рекламы.
Номер подписан в печать 13 октября 2017 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита ABC 

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2017

Автор обложки: Владимир Цеслер ©

ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ И ТЕЗИСАМ ДЛЯ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ» ИЗДАТЕЛЬСТВА «РЕМЕДИУМ»

В начале статьи указываются имя, отчество, фамилия автора, ученая степень, звание, место работы, город. К примеру: «И.И. ИВАНОВ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, П.П. ПЕТРОВ, кандидат медицинских наук, доцент РМАНПО, СПбГМУ, Москва, Санкт-Петербург. АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ». Обязательно указываются ключевые слова и краткое содержание статьи. Для тезисов дополнительно указываются научный руководитель и заведующий кафедрой. Статья должна быть написана в виде рекомендательной лекции по лечению для практикующего врача. Объем статьи – 18 000 знаков (7 страниц шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). Поля: верхнее и нижнее – 2,5 см, левое – 3,5 см, правое – 1,5 см. Объем тезисов – 2 000 знаков (1 страница шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). К статье обязательно прилагаются сведения об авторе(ах): фамилия, имя, отчество; ученая степень, звание, должность, место работы (учреждение, отделение), а также адрес места работы с указанием почтового индекса, телефона. Все обозначения даются в системе СИ. Торговое название лекарственного средства указывается с заглавной буквы, действующего

вещества – со строчной («маленькой») буквы. Прилагаемый список литературы должен содержать не более 25 наименований. Рисунки, таблицы и схемы, иллюстрирующие материал статьи, должны быть пронумерованы, к каждому рисунку дается подпись и при необходимости объясняются все цифровые и буквенные обозначения. Малоупотребительные и узкоспециальные термины, встречающиеся в статье, должны иметь пояснения. Дозировки и названия должны быть тщательно выверены. Материал можно выслать по электронной почте на адрес filippova@remedium.ru или представить в редакцию на электронном носителе (с приложением копии в печатном виде). Редакция журнала подтверждает возможность публикации статьи только после ознакомления с материалом. Все материалы, поступающие в редакцию, рецензируются и при необходимости редактируются и сокращаются. Полученный редакцией оригинал статьи не возвращается. Направление в редакцию работ, ранее опубликованных или представленных для публикации в другие издания, не допускается. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. С аспирантов, молодых ученых и соискателей плата за публикацию не взимается.



Глубокоуважаемые коллеги!

Мы рады представить вам новый монотематический номер научно-практического журнала «Медицинский совет», посвященный вопросам кардиологии. Традиционно осенний номер мы выпускаем к Российскому национальному конгрессу кардиологов, который состоится в этом году в Санкт-Петербурге. Конгресс проводится с целью реализации государственной политики по модернизации здравоохранения, содействия повышению качества оказания специализированной помощи населению, снижения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, показатели которых занимают первое место в структуре общей смертности населения России и составляют около 60%. Именно эти угрожающие цифры являются огромным стимулом для эффективной борьбы с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Существенным подспорьем в этом служит информированность медицинского сообщества по проблеме сердечно-сосудистой патологии, и журнал «Медицинский совет» принимает в этом активное участие. В настоящем номере «Кардиология» опубликованы актуальные работы ведущих кардиологов России по основным направлениям: артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, тромбозам, сердечной недостаточности и др. Рубрика «круглый стол» посвящена коморбидным состояниям. Мы также представляем вашему вниманию интервью с ведущими специалистами.

Мы надеемся, что этот номер журнала «Медицинский совет» будет интересен широкому кругу врачей – кардиологам, а также терапевтам и работникам первичного звена – и станет важным дополнением к материалам, представленным на Российском национальном конгрессе кардиологов.

**Евгений Владимирович Шляхто,
академик Российской академии наук,
президент Российского кардиологического общества**

ЕЖЕДНЕВНАЯ ФИЗИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СПОСОБНА ПРЕДОТВРАТИТЬ ВОЗНИКНОВЕНИЕ БОЛЕЗНЕЙ СЕРДЦА

Любая физическая активность способна предотвратить возникновение болезней сердца и снизить риск преждевременной смерти. Научные исследования, в которых приняли участие более 130 тыс. человек из 17 стран мира, демонстрируют, что всего 30 минут любой физической активности в день, или 2,5 ч в неделю, увеличивают частоту пульса.

Ученые выявили, что риск преждевременной смерти снижен на 28%, а риск возникновения сердечных заболеваний на 20% у тех, кто активен более 150 минут в неделю. При этом абсолютно неважно, какова эта физическая активность.

Главный исследователь Скотт Лир (Scott Lear), Канадский Университет Саймона Фрейзера, отмечает, что «даже пешая прогулка до работы или во время обеда также может быть полезной». Для достижения лучших результатов физическая активность должна стать частью ежедневной жизни. Необязательно ходить в спортзал – уборка по дому или какая-либо активность на работе улучшают показатели. Так, например, 750 минут быстрой ходьбы в неделю увеличивают их до 36%. Если следовать этому принципу, то в течение 7 лет можно предотвратить 8% преждевременных смертей.

Результаты данного исследования представляют особую значимость для стран с низким и средним уровнем дохода, где любое сердечное заболевание влечет за собой тяжелое финансовое бремя. Активный образ жизни – это недорого, но обладающий большим воздействием способ решения данной проблемы по всему миру.



МОНОКЛОНАЛЬНОЕ АНТИТЕЛО НА 15% СНИЖАЕТ РИСК ПОВТОРНОГО ИНФАРКТА

Компания Novartis планирует в этом году подать заявку на регистрацию своего моноклонального антитела канакинумаба в качестве средства для снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с воспалительным атеросклерозом, перенесших инфаркт. Результаты исследования CANTOS показали, что лекарственный препарат позволяет на 15% снизить вероятность повторного серьезного сердечно-сосудистого события. В июне Novartis сообщила о достижении первичных конечных точек в клиническом исследовании CANTOS препаратом CANTOS, однако подробные результаты испытаний были представлены только сейчас на конференции Европейского сообщества по кардиологии. В исследовании CANTOS принимали участие более 10 тыс. пациентов на протяжении 6 лет. Согласно плану клинического исследования пациенты проходили лечение канакинумабом (инъекции 1 раз в 3 месяца) в комбинации со стандартной терапией или получали плацебо + стандартную терапию. Среднее время наблюдения за участниками составляло 3,8 года. Результаты КИ подтвердили эффективность канакинумаба в снижении риска повторного сердечно-сосудистого явления (снижение вероятности на 15%), однако показали, что на фоне экспериментальной терапии выше смертность от инфекционных заболеваний по сравнению с плацебо. Вместе с тем было отмечено некоторое снижение частоты развития злокачественных новообразований в группах приема канакинумаба. В настоящее время канакинумаб одобрен в ряде стран (в том числе в России) для лечения острого подагрического артрита, ювенильного идиопатического артрита. Данный препарат является полностью человеческим моноклональным антителом IgG1/каппа изотипа к ИЛ-1β.



Всероссийское общество неврологов
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им.И.М.Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет)

VIII Российская научно-практическая конференция Инновационные технологии в области неврологии и смежных специальностей

Здание Правительства Москвы,
Новый Арбат, 36

24 октября 2017

МЕДЗНАНИЯ⁺

+7(495)699 14 65, 699 81 84
www.medQ.ru info@medQ.ru



MedQ+

ИНСУЛИНОТЕРАПИЮ НАЧИНАЮТ В СРЕДНЕМ С ЗАДЕРЖКОЙ В ДВА ГОДА

Тридцать процентов пациентов с диабетом 2-го типа отказываются начинать инсулинотерапию, несмотря на риск ухудшения прогрессирования болезни. Хотя позднее начало инсулинотерапии (препарат для снижения уровня сахара в крови) ведет к ухудшению прогрессирования болезни, новые исследования выявили, что 30% пациентов с диабетом 2-го типа не начинают инсулинотерапию вовремя. «К сожалению, пациенты с большой неохотой начинают рекомендованную инсулинотерапию», – говорит Александр Турчин (Alexander Turchin), глава по контролю диабета в отделениях эндокринологии, диабета и гипертонии в Объединенном медицинском центре Бриггса (BWH). «Многие врачи столкнулись с этим феноменом, но до нашего исследования не было известно, насколько общепринятой является отсрочка начала приема препарата. Нам необходимо быть уверенными, что эти пациенты принимают решение, будучи полностью проинформированными». Для того чтобы получить эти данные, исследователи создали компьютерную программу для анализа электронных записей врачей о пациентах центра с 2000 до 2014 г., с целью выявить пациентов с диабетом 2-го типа, которые изначально отклонили инсулинотерапию. Из 3 295 пациентов, включенных в анализ, около трети отказались от совета врача начать инсулинотерапию. Пациенты, которые вначале отказались, но в конечном счете приняли рекомендацию начать прием инсулина, в среднем отсрочили терапию на два года, за которые произошло дальнейшее повышение уровня сахара в крови. Дальнейшие исследования необходимы для определения причин отсрочки начала инсулинотерапии, факторов риска, а также долгосрочных результатов принятого пациентами решения.



БИОМАРКЕРЫ В КРОВИ ПОКАЗАЛИ ВАЖНУЮ РОЛЬ ПИТАНИЯ ПРИ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА

Впервые стало возможным объективно определить влияние ключевых компонентов питания на риск развития диабета 2-го типа в будущем. Новый метод, разработанный в Техническом университете Чалмерса, продемонстрировал свой потенциал в большом исследовании, показав, что «метаболические отпечатки» с образцов крови могут отражать важные знания о связи здоровья и питания. Исследование выявило, что диета – это один из важнейших факторов риска развития диабета 2 типа у пожилых женщин. Исследователи из Технического университета Чалмерса (Chalmers University of Technology), Университета Гетеборга (University of Gothenburg) и Сальгрэнской Академии (Sahlgrenska Academy) обнаружили, что некоторые биомаркеры питания и питательных веществ – молекулы, которые можно измерить в крови, связаны как с риском наличия диабета 2-го типа, так и с будущим риском его развития. Исследование было проведено на 600 женщинах в возрасте 64 лет, которым диагностировали диабет в начале эксперимента и снова 5,5 года спустя. Используя данный метод, было возможно впервые объективно определить влияние ключевых компонентов питания на риск развития диабета 2-го типа в будущем. Новый метод также впервые позволил измерить несколько биомаркеров питания и питательных веществ одновременно у большого количества людей. Результаты подчеркивают, что питание является важным фактором, когда речь идет о риске развития диабета 2-го типа, при этом рыба, цельные злаки, растительные масла и витамин Е защищают организм, в то время как красное мясо и насыщенные жиры увеличивают риск развития болезни.



Профилактика инсульта/системной эмболии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

ЭФФЕКТИВНОСТЬ –
снижение риска
инсульта/
системных
тромбоэмболий
по сравнению с варфарином*

БЕЗОПАСНОСТЬ –
меньше
риск
БОЛЬШИХ
КРОВОТЕЧЕНИЙ
по сравнению с варфарином*

ЭЛИКВИС®
аликсабан

ЭЛИКВИС®[®]
ОБЪЕДИНЯЕТ ОБА
ПРЕИМУЩЕСТВА

ЭЛИКВИС® – достоверно снижает риск инсульта / системных тромбоэмболий в сочетании с меньшим риском развития больших кровотоков*

ЭЛИКВИС® – в клинических исследованиях доказал снижение общей смертности*

Медицинских работников просят сообщать о любых нежелательных явлениях в службу фармаконадзора компании Пфайзер.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС® от 30.11.2016.
2. Granger C.B. et al. N Engl J Med. 2011; 365: 981–992.
*Статистически значимо по сравнению с варфарином.



ООО «Пфайзер Инновации».
Россия 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10.
Тел: +7 495 287 5000; факс: +7 495 287 5300.

Торговое название: Эликвис®, МНН: аликсабан. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг аликсабана. Показания к применению: – профилактика венозной тромбоэмболии у пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава; – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий, имеющих один или несколько факторов риска (таких, как инсульт или транзиторная ишемическая атака в анамнезе, возраст 75 лет и старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сопровождающаяся симптомами хронической сердечной недостаточности функционального класса II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелой и умеренно выраженной митральной стенозией или искусственными клапанами сердца; – лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбозов легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Противопоказания: Гиперчувствительность к любому компоненту препарата. Клинически значимое кровотечение. При состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений: врожденными или приобретенными нарушениями свертываемости крови; обострениях язвенной болезни желудка-двенадцатиперстной кишки; бактериальным эндокардите; тромбоцитопатиях; геморрагическом инсульте в анамнезе; недавно перенесенном оперативном вмешательстве на головном или спинном мозге, а также на органе зрения; при тяжелой неконтролируемой артериальной гипертензии. Тяжелые нарушения функции печени, заболевания печени, сопровождающиеся нарушениями в системе свертывания крови и клинически значимым риском развития кровотечений. Нарушение функции почек с клиренсом креатинина менее 15 мл/мин, а также применение у пациентов, находящихся на диализе. Возраст до 18 лет (данные о применении препарата отсутствуют). Беременность (данные о применении препарата отсутствуют). Период грудного вскармливания (данные о применении препарата отсутствуют). Одновременное применение с препаратами, действие которых может быть связано с развитием серьезных кровотечений. Врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Побочное действие. Часто: анемия, кровотечения (часто – носовые, желудочно-кишечные, ректальные; кровотечения из десен, гематурия, гиперменорея, кровоизлияния в ткани (глазного яблока), гематомы, тошнота. Перечень всех побочных эффектов представлен в полной версии инструкции по медицинскому применению. Способ применения и дозы. Препарат Эликвис® принимают внутрь, независимо от приема пищи. Для пациентов, которые не могут проглотить таблетку целиком, ее можно измельчить и развести (в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре) и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и немедленно ввести полученную суспензию через назоглоточный зонд. Лекарственное вещество в измельченной таблетке сохраняет стабильность в воде, водной декстрозе, яблочном соке или пюре до 4 часов. У пациентов с фибрилляцией предсердий: по 5 мг два раза в сутки. У пациентов с фибрилляцией предсердий дозу препарата снижают до 2,5 мг два раза в сутки при наличии сочетания двух или более из следующих характеристик – возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови ≥1,5 мг/дл (133 мкмоль/л). У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбозов легочной артерии (ТЭЛА): По 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбозов легочной артерии (ТЭЛА): По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационное удостоверение: ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата. Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. Дата версии: 30.11.2016.

УЧЕНЫЕ РАССКАЗАЛИ О ПРОСТЫХ МЕРАХ ПО СОХРАНЕНИЮ ЯСНОГО УМА И КРЕПКОЙ ПАМЯТИ В СТАРОСТИ

Ученые штата Мичиган установили, что, соблюдая несколько простых правил, можно существенно снизить вероятность возникновения старческого слабоумия. По прогнозам ВОЗ, через 10–15 лет более 70 млн жителей будут страдать от болезней сосудов и сердца, различных форм старческого слабоумия и нарушений мозгового кровообращения. В связи с этим внимание ученых сосредоточено на том, чтобы изучить пути развития этих заболеваний и работать над снижением возможности их развития в старости.

Доктор Филип Горелик (Philip Gorelick), университет штата Мичиган в Гранд-Рапидс (США), и его коллеги, кардиологи и нейрофизиологи, уже давно обратили внимание на то, что для болезни Альцгеймера, старческой деменции и многих других проблем, связанных с работой мозга, характерны те же факторы риска, что и для развития атеросклероза, который является одной из причин ишемической болезни сердца и инсультов. В ходе изучения научных работ ученые выявили семь основных факторов риска, нейтрализовав которые можно снизить вероятность заболеваний сосудов и сердца, а также развития старческого слабоумия. Все они связаны с такими общеизвестными факторами, как образ жизни, наличие вредных привычек и диета. Основной рекомендацией ученых является контроль давления и уровня инсулина и холестерина в крови, а также физическая активность, коррекция веса, правильное питание и избавление от такой вредной привычки, как курение. Ученые отмечают, что, следуя хотя бы одному из этих правил, можно снизить вероятность возникновения такого рода проблем на 50%, а соблюдение всех пунктов практически полностью исключает развитие проблем с сердцем и болезни Альцгеймера в пожилом возрасте. Доктор Горелик и его коллеги надеются, что соблюдение вышеперечисленных мер по сохранению физического и умственного здоровья позволит к 2020 г. улучшить состояние жителей на 20%.



СРЕДНЯЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ В РФ – 72,5 ГОДА

«Число лиц старше 70 лет составляет в Российской Федерации 13 млн 370 тыс. человек, и это огромная цифра. И мы понимаем, что часть людей, перешагнувших порог 70 лет, требуют дополнительного ухода, требуют специального сопровождения», – заявила вице-премьер О. Голодец в ходе заседания совета при правительстве РФ по вопросам попечительства в социальной сфере в Подмосковье. Она напомнила, что средняя продолжительность жизни в России достигла 72,5 года, и этот показатель говорит о необходимости сформировать новую, профессиональную систему ухода за пожилыми людьми. «Уход за людьми старшего возраста – это не только доброта и внимание, но и высокий уровень профессионализма людей, занятых организацией ухода и непосредственно уходом», – отметил вице-премьер. Ранее сообщалось, что Минздрав подготовил профессиональный стандарт для врачей-гериатров – медиков, специализирующихся на помощи и поддержке пожилых пациентов, а также проект клинических рекомендаций по оказанию гериатрической помощи.



КОМПАНИЯ «ЭГИС» СОБРАЛА СТАТИСТИКУ О РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ГИПЕРУРИКЕМИИ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СРЕДИ РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Завершена первая в России наблюдательная программа, инициированная компанией «ЭГИС», по изучению уровня мочевой кислоты (УМК) у людей с артериальной гипертензией (АГ), протекающей на фоне метаболического синдрома, сахарного диабета и болей в суставах. Исследование, в котором приняли участие 880 врачей и почти 10 000 пациентов из более чем 50 городов России, позволило выявить больных, которым требуется контроль УМК, изучить их профиль, а также выяснить, при каких сопутствующих с АГ заболеваниях (метаболическом синдроме, сахарном диабете и болями в суставах) повышенный уровень МК встречается чаще всего.

За период с июня по сентябрь 2017 г. исследователями были проанализированы данные 9617 пациентов в возрасте от 30 до 80 лет, наблюдающихся в 395 различных лечебно-профилактических учреждениях. 43,42% обследованных составили мужчины (4176 человек) и 56,58% – женщины (5441 человек).

В результате проведенного исследования было выявлено, что гиперурикемия (повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови) наблюдается у 63% женщин и 37% мужчин, принявших участие в проекте. У многих обследованных также были диагностированы избыточный вес или ожирение I степени – средний показатель индекса массы тела составил 29,44 у мужчин и 30,16 у женщин, что в обоих случаях превышает норму.

Среди заболеваний, сопутствующих артериальной гипертензии на фоне высокого уровня УМК, чаще всего отмечались боли в суставах (70,51% случаев), метаболический синдром (49,9% случаев) и сахарный диабет (33,41% случаев). При этом процентное соотношение женщин преобладает во всех категориях.

Распределение участников программы по возрасту показало, что повышенный УМК у пациентов, страдающих артериальной гипертензией, ассоциированной с АГ в сочетании с сахарным диабетом, метаболическим синдромом и болями в суставах, преимущественно определяется в старших возрастных группах. Количество таких пациентов с возрастом увеличивается, а максимальный показатель (36,49%) наблюдается у людей 60–69 лет, которых исследователи классифицировали как пожилых.

Давид Васильевич Небиеридзе, доктор медицинских наук, руководитель отдела профилактики метаболических нарушений ГНИЦ профилактической медицины МЗ РФ, член правления Российского медицинского общества артериальной гипертензии: «Доказано, что повышенный уровень мочевой кислоты ассоциирован с развитием сердечно-сосудистых заболеваний. В этой связи очень важно знать о распространенности данного фактора риска среди различных групп пациентов. Эпидемиологическое исследование, инициированное в России компанией «ЭГИС», дает ценную информацию о частоте встречаемости гиперурикемии при артериальной гипертензии, протекающей на фоне сахарного диабета, метаболического синдрома и болей в суставах. Полученные данные должны быть одинаково полезны и для врачей, и для населения».



ДЛИТЕЛЬНЫЙ ПРИЕМ ТИКАГРЕЛОРА ПОСЛЕ ИНФАРКТА СНИЖАЕТ РИСК СМЕРТИ ОТ ОСЛОЖНЕНИЙ ССЗ НА 29%

Компания AstraZeneca представила на конгрессе Европейского общества кардиологов новые результаты подгруппового анализа, демонстрирующие дополнительные сердечно-сосудистые преимущества длительного применения препарата тикагрелор. Согласно данным клинического исследования III фазы, при терапии тикагрелором (60 мг два раза в сутки) и ацетилсалициловой кислотой (АСК) в низкой дозе риск повторных атеротромботических событий и, следовательно, острого коронарного синдрома и сердечно-сосудистой смертности снижается на 29%. Полученные результаты относятся к пациентам, которые начали получать терапию тикагрелором не позднее двух лет с момента перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) или не позднее года с момента прекращения приема антиагрегантной терапии ингибитором рецептора аденозиндифосфата (АДФ). Субанализ данных исследования PEGASUS-TIMI 54 также показал снижение на 20% риска смерти от любой причины и снижение на 20% риска развития событий комбинированной конечной точки, включающей сердечно-сосудистую смерть, ИМ и инсульт. Как и ожидалось, частота развития больших кровотечений соответствовала известному профилю безопасности препарата тикагрелор.



УЧЕНЫЕ РАЗРАБОТАЛИ НАНОГЕЛИ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

Инфаркт миокарда наносит вред мышечным стенкам сердца. Ученые применяли прямую имплантацию стволовых клеток в стенки сердца, однако часто клетки не могли быть должным образом фиксированы или же вызывали иммунную реакцию. Другой вариант лечения, который исследуют в настоящее время, – это инъекционные гидрогели, вещества, состоящие из воды и полимера. Для их создания можно использовать полимеры естественного происхождения – кератин и коллаген, но их стоимость высока, а состав может различаться. Поэтому ученые предприняли попытку поместить стволовые клетки в недорогие гидрогели со специально разработанными в лаборатории крошечными отверстиями. Стволовые клетки инкапсулировали в наногели, которые изначально имеют жидкую структуру, а затем превращаются в мягкий гель при температуре тела. Наногель не имел негативного влияния на рост стволовых клеток и их функцию, и заключенные в оболочку стволовые клетки не вызвали реакцию отторжения. При введении стволовых клеток в форме наногеля в сердца мышей и свиней наблюдалось укрепление стенок сердца и повышение уровня регенерации и удержания клеток, по сравнению с прямым введением одних лишь стволовых клеток.



НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

АО «АКРИХИН», лидирующий российский производитель^{1,2} препаратов по доступной цене^{3,4}, продолжает расширять свой кардиологический портфель высококачественных генериков МНН-Акрихин. Компания выводит на российский рынок еще 5 лекарственных средств разных классов: **Амлодипин**, **Аторвастатин**, **Клопидогрел-Акрихин**, **Лизиноприл-Акрихин** и **Рамиприл-Акрихин**.

Одна из острых проблем кардиологии – недостаточно высокий уровень комплаентности пациентов⁵. Например, при артериальной гипертензии (АГ) это негативно сказывается на решении краткосрочных (снижение артериального давления (АД) до целевых уровней), а тем более долгосрочных задач (профилактика развития и/или прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений)⁵. Есть данные, что в России лишь 21,5% пациентов, получающих антигипертензивную терапию, достигают целевых уровней АД⁶. В специально проведенном исследовании было установлено, что 39,5% больных не соблюдают частоту, дозировки и длительность приема препаратов⁵. Если через 1 год от начала лечения принимать гипотензивные ЛС продолжают 78% больных АГ, то через 4,5 года – всего 46%⁵. В 63,1% случаев это обусловлено низкой приверженностью к назначенному лечению⁵.

Среди факторов, влияющих на выполнение рекомендаций врача и выбор конкретного препарата, уверенно лидируют недостаток денежных средств (в среднем 40,9%) и цена ЛС (в среднем 32,6%) соответственно⁵. Значит, для сохранения комплаентности и достижения терапевтических целей приоритетное значение имеет доступность препаратов при высоком качестве. Именно этим критериям и соответствуют новые генерики МНН-Акрихин, которые позволяют получать необходимое лечение большему количеству пациентов.

Появление в арсенале врача высококачественных и доступных кардиологических препаратов от АО «АКРИХИН» – крайне важное событие еще и потому, что в лечении АГ приоритет отдается комбинированной терапии⁷. Многочисленные исследования показали, что в большинстве случаев для контроля АД требуется как минимум два препарата⁸. Это неизбежно увеличивает расходы пациентов, и многие из них либо прекращают прием лекарств, либо ищут менее затратную альтернативу, например, такую, как генерики МНН-Акрихин⁵.

Кроме выгодного соотношения «цена/качество», новинки от АО «АКРИХИН» имеют еще одну отличительную черту – современную «умную» упаковку с интуитивной цветовой навигацией, четко прописанными МНН и дозировками, заметным штампом «по рецепту».

¹ АО «АКРИХИН» входит в топ-3 наиболее узнаваемых российских фармкомпаний среди фармацевтов. По данным Ipsos Healthcare, Pharma-Q spring, 2016.

² АО «АКРИХИН» занимает 1-е место по продажам в упаковках среди всех компаний – производителей оригинальных препаратов и генериков по 15 МНН и 1-е место в натуральном и денежном выражении без учета производителей оригинальных ЛС и бренд-генериков. По данным QuintilesIMS, Russia, Retail Channel, total market, CBGx/INN market 15 INN, MAT 09/2016.

³ IMS Consulting, результаты онлайн-исследования потребителей, май 2015, общее количество участников 306 человек.

⁴ По данным QuintilesIMS MAT Q4 2014 г., оптовые цены дистрибьюторов. Препараты, входящие в портфель «МНН-Акрихин», дешевле оригинальных ЛС, если таковые присутствуют в сегменте.

⁵ Хохлов А.Л., Лисенкова Л.А., Раков А.А. Анализ факторов, определяющих приверженность к антигипертензивной терапии. *Качественная клиническая практика*, 2003, 14: 59–66.

⁶ Чумакова Е.А., Гапонова Н.И. Исследование взаимосвязи социальных и психологических характеристик больных артериальной гипертензией, частоты вызовов скорой медицинской помощи и приверженности пациентов лечению. *Системные гипертензии*, 2014, 2: 5–8.

⁷ Мазолкин В.И. При лечении артериальной гипертензии необходим стабильный контроль АД (роль комбинированной терапии). *Трудный пациент*, 2011, 1: 14–16.

⁸ Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. *Кардиологический вестник*, 2015, 1: 3–30.



ЭКСПЕРТНЫЙ КРУГЛЫЙ СТОЛ: ВЗГЛЯД ТЕРАПЕВТА, КАРДИОЛОГА И НЕВРОЛОГА НА ЛЕЧЕНИЕ КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ

ФОКУС НА ФИКСИРОВАННЫЕ КОМБИНАЦИИ

Артериальная гипертензия и дислипидемия, широко распространенные и часто сочетающиеся заболевания, являются ведущими факторами риска развития ишемической болезни сердца и инсульта в мире и в РФ. Неблагоприятное влияние на состояние пациентов оказывает и такое сопутствующее заболевание, как сахарный диабет. С вопросами о современных путях решений этих проблем, о новых подходах к лечению мы обратились к ведущим отечественным специалистам: врачу-терапевту Дмитрию Ивановичу Трухану, врачу-кардиологу Сергею Руджеровичу Гиляревскому и врачу-неврологу Андрею Викторовичу Фонакину.

В начале нашей беседы мы обратились к Дмитрию Ивановичу Трухану:



Дмитрий Иванович ТРУХАН,
д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних
болезней и поликлинической терапии ФГБОУ
ВО «Омский государственный медицинский
университет» Минздрава России

– Дмитрий Иванович, насколько артериальная гипертензия и дислипидемия распространены сегодня в России? Какие факторы риска развития ССЗ необходимо учитывать?

– Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее место в структуре неинфекционной патологии взрослого населения в большинстве экономически развитых стран, являясь основной причиной ранней инвалидизации и преждевременной смерти. К сожалению, аксиомой стала фраза, что россияне боятся умереть от рака, вирусного гепатита и ВИЧ-инфекции, а умирают от ССЗ. В Российской Федерации, по последним данным Росстата [1], смертность, обусловленная сердечно-сосудистой патологией, составляет 55% от общего числа умерших (более полумиллиона человек). И только 40% смертельных случаев, связанных с нарушениями в работе органов кровообращения, взаимосвязаны с возрастными изменениями в организме, в 60% случаев из-за подобных нарушений умирают люди, у которых сердечно-сосудистая система должна быть здоровой [1, 2].

Основными причинами развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) в РФ являются артериальная гипертензия (АГ) – 95,5%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 69,7% [3], их комбинация встречается у большинства больных ХСН.

При постоянном совершенствовании медицинской помощи больным ИБС в РФ (увеличение частоты приме-

нения препаратов с доказанным положительным влиянием на прогноз, операций коронарного шунтирования и чрескожных коронарных вмешательств) у пациентов с ИБС сохраняется высокая частота приступов стенокардии, госпитализаций, снижение качества жизни и трудоспособности, инвалидизации.

АГ является многоуровневой проблемой кардиологии и современной медицины в целом. С одной стороны, АГ является одним из основных факторов риска (ФР) развития ССЗ и их осложнений, с другой – самостоятельным заболеванием.

При оценке в динамике распространенность АГ по результатам обследования, проведенного в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение АГ в РФ», имеет тенденцию к росту с 39,5 до 40,8%.

Осведомленность больных АГ о наличии заболевания выросла с 77,9 до 83,9–87,1%, также увеличилось количество пациентов, принимающих антигипертензивные препараты, с 59,4 до 69,5%. Однако сохраняется низким процент эффективного лечения АГ – 21,5 и 27,3% пациентов у мужчин и женщин соответственно, при этом контролируют артериальное давление (АД) на целевом уровне лишь 23,2% пациентов [3, 4].

В связи с этим актуальной проблемой здравоохранения является оптимизация терапевтического и профилактического аспектов лекарственной терапии у пациентов с АГ и ИБС.

– Каковы современные стратегии лечения?

– В международных и российских рекомендациях по АГ отмечается, что все основные классы антигипертензивных препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), диуретики, антагонисты кальция (АК), бета-адреноблокаторы) одинаково снижают АД. У каждого класса есть доказанные эффекты и преимущества и свои противопоказания в определенных клинических ситуациях.

Важную роль играет правильный выбор антигипертензивного препарата или комбинации препаратов не только на первоначальном этапе лечения, но и при длительном амбулаторном ведении пациента, а также безопасность и переносимость лечения. Препарат выбора должен не только быстро и ощутимо улучшать субъективное состояние больного (нормализовывать АД, устранять клинические симптомы), но и обеспечивать эффективную защиту органов-мишеней, улучшая тем самым прогноз жизни пациента. Кроме того, очень важно, чтобы препарат был доступным по цене и удобным для приема. Пациент должен быть информирован, что лечение АГ будет постоянным, и, соответственно, должен быть уверен в безопасности длительного лечения.

На сегодняшний день идеальный препарат должен соответствовать трем критериям: высокая эффективность, максимальная безопасность и ценовая доступность для большинства пациентов. Именно оптимальное соотношение этих критериев позволит повысить процент эффективного лечения АГ, контроля АД на целевом уровне и профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

Выполнение врачебных рекомендаций по лечению АГ реализуется пациентами не в полной мере и остается по-прежнему в центре внимания как исследователей, так и практикующих врачей. Ни у кого не вызывают сомнения отрицательные последствия отказа от выполнения врачебных назначений, избирательного следования рекомендациям врача, самовольной замены препаратов или кратности приема и отсутствия «удержания на терапии».

Приверженность к терапии определяется как соответствие поведения пациента рекомендациям врача, включающее прием препаратов, диету и/или изменение образа жизни. Приверженность к лечению определяется такими компонентами, как комплаентность, «упорство» и «удержание на терапии». Комплаентность – это показатель соблюдения дозы, кратности и режима приема лекарственных препаратов. Выделяются следующие степени приверженности к лечению: полная – пропуск менее 25% назначений, частичная – от 25 до 65% и отсутствие приверженности к лечению – пропуск более 65% назначений.

В отчете ВОЗ [5] было сказано, что менее 50% пациентов регулярно принимают лекарственные препараты, причем приверженность к терапии резко снижается уже в течение первого года после начала лечения. По мнению экспертов ВОЗ, меры, направленные на повышение приверженности к медикаментозной терапии, могут привести к более значительному улучшению здоровья, чем разработка новых лекарственных препаратов.

«Упорство» и «удержание на терапии» определяются длительностью фактического периода лечения или процентом больных, продолжающих терапию в течение определенного периода времени с момента получения врачебных рекомендаций. В клинической практике через 6 месяцев более 30%, а через год – 50% пациентов с АГ прекращают базисную как медикаментозную, так и немедикаментозную терапию.

В настоящее время идентифицировано более 250 факторов, обуславливающих различные аспекты приверженности к терапии у пациентов с АГ. В динамике развития и прогрессирования заболевания степень влияния тех или иных факторов существенно различается, особенно на ранних и поздних стадиях АГ, а также в зависимости от возраста пациентов.

– Каким образом можно оптимизировать лечение пациентов с АГ? Что такое рациональные и нерациональные лекарственные комбинации?

– В соответствии с современным подходом к терапии АГ многим больным уже на старте лечения показана комбинированная антигипертензивная терапия. Комбинацию двух антигипертензивных препаратов назначают пациентам с высоким или очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, т. е. наличием у них поражений органов-мишеней, сопутствующих заболеваний: метаболического синдрома, сахарного диабета (СД), ассоциированных клинических состояний, трех и более дополнительных факторов риска.

Комбинации антигипертензивных препаратов делят на рациональные (максимально эффективные), возможные и нерациональные. К преимуществам рациональных комбинаций (в т. ч. на старте лечения) относится тот факт, что в большинстве случаев назначение препаратов с разными механизмами действия позволяет, с одной стороны, добиться целевого уровня АД у большего числа больных, а с другой – минимизировать выраженность и количество побочных эффектов. Комбинированная терапия позволяет также подавить контррегуляторные механизмы повышения АД.

В настоящее время существует две стратегии назначения комбинированной терапии: применение произвольной (нефиксированной) комбинации двух препаратов и фиксированных комбинаций (ФК) в одной таблетке, причем каждая стратегия имеет свои положительные и отрицательные стороны. Несомненным преимуществом применения ФК является сокращение принимаемых пациентом таблеток и соответствующее повышение комплаентности и приверженности пациентов лечению. Так, в метаанализе 15 исследований, включавших суммарно более 32 тыс. пациентов, в котором проводилось сравнение применения ФК с комбинацией тех же компонентов в виде отдельных препаратов, была отмечена большая приверженность пациентов к антигипертензивной терапии при использовании ФК-препаратов [6]. Другим плюсом ФК является исключение применения нерациональных комбинаций.

В нашей стране наиболее часто назначаемыми ФК являются различные комбинации ингибитора АПФ (или БРА) с тиазидным диуретиком гидрохлоротиазидом (ГХТ).

После получения результатов исследований ASCOT и ACCOMPLISH был сделан вывод о высокой эффективности комбинации ингибитора АПФ с дигидропиридиновым антагонистом кальция. Стали создаваться фиксированные комбинации ингибитора АПФ с АК, которым, как правило, был амлодипин. Одной из таких высокоэффективных

комбинаций является препарат Экватор® (компания «Гедеон Рихтер», Венгрия), в состав которого входит амлодипин и ингибитор АПФ лизиноприл. Препарат Экватор® был зарегистрирован в РФ в 2007 г., спустя два года после завершения исследования ASCOT, и содержит фиксированную комбинацию амлодипина и лизиноприла в разных дозах: 5/10, 5/20 и 10/20 мг соответственно.

Лизиноприл хорошо изучен в большом количестве исследований, самыми известными из которых являются исследования ALLHAT, ATLAS, GISSI III. Лизиноприл – единственный гидрофильный ингибитор АПФ, являющийся активным лекарственным препаратом, а не «пролекарством», как большинство ИАПФ II и III поколения, для реализации фармакологических эффектов которым требуется превращение в активное соединение под действием гидролитических ферментов. Активность лизиноприла не зависит от функционального состояния печени, препарат эффективен у курящих пациентов. Лизиноприл в незначительной мере связывается с белками (5–10%) плазмы крови, поэтому его фармакокинетика существенно не изменяется у пациентов с гипопротеинемией (например, печеночного или почечного происхождения), а также при совместном назначении с лекарственными средствами, способными вытеснять другие препараты из связи с плазменными белками. На российском фармацевтическом рынке оригинальный препарат лизиноприла не был представлен, наиболее известным и первым зарегистрированным в РФ является качественный европейский генерик Диротон® (компания «Гедеон Рихтер», Венгрия). Лизиноприл доказал свою эффективность и безопасность при АГ, ХСН, остром инфаркте миокарда (начиная с первых суток), осложнившимся нарушением функции левого желудочка, у разных групп пациентов, в том числе при сахарном диабете и другой сопутствующей коморбидной патологии.

Амлодипин относится к АК III поколения и по результатам исследований лечения АГ (ASCOT, CAMELOT, VALUE, ALLHAT, PREVENT, ACCT, AASK, CAPE) рассматривается в качестве стандарта среди дигидропиридиновых АК.

Амлодипин отличается максимальным среди прочих АК периодом полувыведения (35–52 ч), плавным нарастанием и снижением концентрации в плазме крови, не только высокой антигипертензивной эффективностью, но и наличием антиатерогенного действия и доказанного антиишемического эффекта. Одним из наиболее применяемых генерических препаратов амлодипина в РФ является Нормодипин® (компания «Гедеон Рихтер», Венгрия). Показанием для применения амлодипина является не только АГ, но и ИБС.

Оценке эффективности и безопасности препарата Экватор® (фиксированной комбинации амлодипина и лизиноприла) был посвящен ряд крупных клинических исследований. В сравнительном исследовании препарата Экватор® с эналаприлом с/без ГХТ было показано, что терапия препаратом Экватор® позволяет достигать целевого уровня АД у подавляющего числа пациентов с АГ 1–2-й степени тяжести в течение 24 нед. терапии. При этом достоверное снижение АД отмечается уже через 3

нед. лечения. Снижение АД на фоне терапии препаратом Экватор® сопровождается нефропротективным эффектом (достоверным уменьшением микроальбуминурии), а также повышением качества жизни пациентов при хорошей переносимости лечения. Терапия эналаприлом с/без ГХТ сопровождалась достоверно меньшей частотой достижения целевого уровня АД, не приводила к улучшению функции почек, менее значимо повышала качество жизни, что подтверждает явные преимущества первой схемы лечения пациентов.

В другом сравнительном исследовании с ФК эналаприл 20 мг + ГХТ 12,5 мг было выявлено значимое снижение толщины миокарда задней стенки левого желудочка и каротидно-фemorальной скорости пульсовой волны на терапии препаратом Экватор®, в отличие от приема ФК эналаприл 20 мг + ГХТ 12,5 мг. Необходимо отметить также, что на фоне приема препарата Экватор® достоверно улучшались показатели липидного обмена.

Нефропротективный эффект препарата Экватор® был продемонстрирован и у больных СД 2 типа и АГ с микроальбуминурией (МАУ), что проявлялось снижением уровня МАУ на 47% ($p = 0,004$) и отношения альбумин/креатинин мочи – на 51,8% ($p < 0,001$). На фоне приема препарата Экватор® было выявлено достоверное снижение офисного и среднесуточного САД и ДАД соответственно на 18,7/15,7 и 9,9/7,5 мм рт. ст. ($p < 0,0001$), увеличилась степень эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии на 3,4% ($p = 0,05$), что отражает тенденцию к улучшению функции эндотелия. При этом были отмечены хорошая переносимость и метаболическая нейтральность препарата Экватор®. На фоне лечения не было зафиксировано усиления ортостатической гипотензивной реакции, что указывает на гемодинамическую безопасность препарата у данной категории пациентов.

У пожилых больных АГ показано, что препарат Экватор® обладает высокой антигипертензивной эффективностью и улучшает ряд когнитивных функций.

Еще в одном исследовании показано, что лечение препаратом Экватор® в течение 12 недель не только эффективно нормализует уровень АД и оказывает благоприятное влияние на органы-мишени, но и улучшает параметры вариабельности ритма сердца у больных АГ и СД 2 типа.

Результаты наблюдательной программы «География», в которой участвовали более 3000 пациентов, позволили сделать следующие выводы: препарат Экватор® в дозе 5/20 мг характеризуется высокой антигипертензивной эффективностью и очень хорошей переносимостью; вызывает выраженный гипотензивный эффект и позволяет достичь целевого уровня АД у более чем 90% больных высокого риска с неконтролируемой АГ. В ходе исследования было показано, что препарат Экватор® эффективен в качестве стартовой терапии у нелеченых больных высокого риска; перевод пациентов на препарат Экватор® служит высокоэффективной мерой в случае не контролируемой на фоне моно- и другой комбинированной двухкомпонентной терапии АГ в реальной клинической практике.

В рамках открытой многоцентровой проспективной постмаркетинговой наблюдательной программы ЭКСПЕРТ (Постмаркетинговое наблюдение за Эффективностью и влиянием Препарата Экватор на качество жизни у пациентов с артериальной гипертензией в амбулаторной практике) проводилось наблюдение за 10 000 пациентов в 300 медицинских учреждениях различных регионов РФ 1005 врачами. Большинство пациентов перешли в более низкие градации САД и ДАД и отметили значимое улучшение качества их жизни. Частота нежелательных явлений была низкой – 1,5%, из них наиболее частыми были отеки на ногах, головная боль, головокружение и сухой кашель. Замена предшествующей терапии различными ингибиторами АПФ, БРА и АК приемом лекарственной формы, содержащей фиксированную комбинацию амлодипин + лизиноприл (Экватор®), приводила к быстрому, выраженному, безопасному снижению АД и улучшению самочувствия у большинства пациентов с ранее не контролируемым АД.

В сравнительном исследовании у пациентов 45–65 лет с гипертонической болезнью II стадии 1–2-й степени двух ФК препарат Экватор® продемонстрировал большую антигипертензивную эффективность по сравнению с ФК бисопролол + ГХТ. Улучшение упруго-эластических свойств общих сонных артерий (ОСА) было отмечено исследователями только в группе пациентов, принимавших Экватор®.

Есть данные о положительном опыте применения препарата Экватор® у пациентов с АГ и хронической обструктивной болезнью легких. При этом терапия препаратом Экватор® в течение 16 недель не только эффективно снизила АД, но и уменьшила систолическое давление в легочной артерии и диастолический размер правого желудочка. При этом ни в одном случае не было зарегистрировано ухудшения функции внешнего дыхания.

Необходимо отдельно отметить, что препарат Экватор® не ухудшает течение сопутствующих соматических заболеваний у пациентов с коморбидной патологией.

Антиангинальный эффект препарата Экватор® у пациентов с сопутствующей ИБС определяется особенностью механизма действия компонентов и обусловлен коронаролитическим воздействием как амлодипина, так и лизиноприла и максимально выражен у пациентов с вазоспастическим компонентом коронарной обструкции. В связи с этим препарат Экватор® также может применяться для лечения стабильной стенокардии напряжения, достоверно снижая частоту, продолжительность и выраженность эпизодов ишемии. Одним из возможных благоприятных протективных эффектов Экватора® на состояние миокарда после эпизода ишемии считается его способность снижать кальциевую перегрузку клеток, являющуюся причиной миокардиального повреждения. Препарат Экватор® не оказывает влияния на ЧСС, увеличение которой является одним из пусковых механизмов ишемии.

В масштабных эпидемиологических исследованиях было показано, что между повышенным содержанием в

плазме крови общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и риском развития атеросклероза и ССЗ существует четкая прямая положительная связь, тогда как с холестерином липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) эта связь носит обратный характер, т. е. уровень ЛВП можно рассматривать как фактор «антириска».

Эффективность одновременного воздействия на уровень АД и дислипидемию была подтверждена в исследовании ASCOT-LL, в котором добавление статина к антигипертензивной терапии приводило к дополнительному снижению суммарного риска нефатального инфаркта миокарда и смерти от ИБС на 36%, риска всех сердечно-сосудистых осложнений на 29%. Кроме того, есть доказательства, что добавление статина усиливает эффективность проводимой антигипертензивной терапии.

С начала 2000-х гг. активно обсуждается возможность применения более сложных ФК, в состав которых входят препараты, предназначенные для коррекции не только повышенного АД, но и других факторов сердечно-сосудистого риска – концепция «polypill» (политаблетки или полипилюли). Этот термин впервые был предложен для ФК «ацетилсалициловая кислота + статин + антигипертензивные препараты + фолиевая кислота».

Общность факторов риска ССЗ и распространенность коморбидных состояний предполагают создание и применение именно «политаблетки», в состав которой, кроме антигипертензивных, даже весьма эффективных компонентов, будут включены и другие компоненты, например статины или антиагреганты, а пациент вместо нескольких препаратов, часто со сложной схемой их приема, будет принимать только одну таблетку.

Таким образом, концепция «polypill» обоснованно становится основной стратегией терапии коморбидного пациента с многочисленными факторами риска развития ССЗ.

Применение «политаблетки» существенно упрощает схемы лечения (в идеале – однократное применение препарата в сутки), уменьшает количество препаратов (1 препарат вместо 3–4), снижает стоимость терапии и, соответственно, повышает ее доступность для большего количества пациентов в результате более широкого применения качественных генериков, входящих в состав «политаблетки», и в конечном итоге это будет способствовать повышению приверженности к лечению. Одними из наиболее востребованных в «политаблетке» компонентов могут стать фиксированные комбинации антигипертензивных и гиполипидемических средств, поскольку АГ и дислипидемия относятся к числу наиболее распространенных в популяции состояний, которые часто сочетаются друг с другом.

Статины (ингибиторы ГМГ-Ко-А-редуктазы) являются основными лекарственными средствами для лечения больных с дислипидемией и атеросклерозом. Эти препараты обратимо ингибируют активность 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы, являющейся ключевым ферментом биосинтеза холестерина в организме человека. Гиполипидемическая эффективность статинов

связана со снижением уровня общего холестерина за счет снижения ХС ЛПНП. В настоящее время из статинов, зарегистрированных в России, наибольшим гиполипидемическим эффектом обладает розувастатин. Его высокая гиполипидемическая эффективность по сравнению с другими препаратами данной группы препаратов продемонстрирована в большом количестве исследований: COMETS, MERCURY-I, STELLAR, URANUS, CORALL, PULSAR, ARIES, DISCOVERY ALPHA, SOLAR, ARIANE, POLARIS, ANDROMEDA, LUNAR, METEOR, ASTEROID, ORION.

Особенно наглядно преимущества розувастатина продемонстрировали результаты исследования STELLAR, в котором сравнивалась эффективность 4 статинов: правастатина, аторвастатина, симвастатина и розувастатина. В этом исследовании целевые значения ХС ЛПНП при использовании 10 мг розувастатина были достигнуты в 82,1% случаев, а при использовании 10 мг аторвастатина только в 58,6%. Был отмечен и дозозависимый положительный эффект на уровень триглицеридов (ТГ). Этот эффект оказался особенно заметен у пациентов с гипертриглицеридемией: снижение ТГ было отмечено в 40% случаев.

Ведущим исследованием эффективности и безопасности статинов в первичной профилактике ССЗ является исследование JUPITER, которое было закончено досрочно (медиана периода наблюдения составила 1,9 года), поскольку в группе, получавшей розувастатин, наблюдалось существенно меньше событий, относящихся к первичной конечной точке (отношение риска составило 0,56; 95% ДИ = 0,46–0,69; $p < 0,00001$). Результаты исследования у пациентов, принимавших розувастатин, показали, что риск инфаркта миокарда уменьшился более чем в 2 раза (54%; $p = 0,0002$), риск инсульта снизился практически в 2 раза (48%; $p = 0,002$), а риск общей смертности снизился на 20% ($p = 0,02$). Эти результаты сопровождались достоверным снижением уровня ХС ЛПНП в среднем на 50% ($p < 0,001$) с достижением среднего уровня ХС ЛПНП, равного 1,4 ммоль/л.

Первым генерическим препаратом розувастатина в РФ был зарегистрирован препарат Мертенил® (компания «Гедеон Рихтер», Венгрия), отвечающий всем требованиям к качественным генерикам и высоким стандартам качества GMP (Good Manufacturing Practice).

Целесообразность применения для пациентов с АГ и дислипидемией фиксированной комбинации, содержащей 3 препарата в одной таблетке (2 антигипертензивных и 1 гиполипидемический) с целью увеличения приверженности к лечению при одновременном воздействии на разные патофизиологические механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений обоснована в целом ряде клинических исследований.

Эффективность и безопасность совместного применения антигипертензивных и гиполипидемического компонентов, входящих в состав препарата Эквамер® (амлодипин + лизиноприл + розувастатин), была изучена в клиническом исследовании ROZALIA, причем амлодипин и лизиноприл назначали в виде фиксированной комбинации (препарат Экватор® в дозах 5/10 мг, 5/20 мг или

10/20 мг), к которой добавляли розувастатин – препарат Мертенил® (в дозе 10 или 20 мг/сут). В исследование были включены 2 452 больных с АГ 1–2 степени, имеющих гиперхолестеринемию и высокий (93,2%) либо очень высокий (6,8%) сердечно-сосудистый риск, о котором судили по наличию у пациентов СД, метаболического синдрома, поражения артерий нижних конечностей. Через 6 месяцев у 91% больных был достигнут целевой уровень АД $< 140/90$ мм рт. ст., причем у 57% больных уровень АД был ниже $130/80$ мм рт. ст. Целевой уровень ЛПНП $< 3,0$ ммоль/л был достигнут у 67%, $< 2,5$ ммоль/л – у 49% больных, $< 1,8$ ммоль/л – у 40% больных. Следует отметить, что эффект был выражен и у 48% больных, которые ранее получали статины, но не достигали целевого уровня ЛПНП. Кроме того, комбинированная терапия вызывала уменьшение концентрации глюкозы, СРБ, мочевой кислоты и микроальбуминурии. Частота нежелательных эффектов была низкой.

В российском исследовании при использовании комбинации препаратов Экватор® и Мертенил® у больных АГ и ИБС также были отмечены выраженные гипотензивный и гиполипидемический эффекты без нежелательных явлений. В другом российском сравнительном исследовании пациенты с АГ и высоким риском получали дополнительно к препарату Экватор® аторвастатин или розувастатин. В обеих группах было отмечено улучшение показателей микроциркуляции и уменьшение жесткости сосудистой стенки, более выраженное в группе розувастатина.

Эффективность комбинированной терапии амлодипином/лизиноприлом (Экватор®) и розувастатином (Мертенил®) изучалась в России в научно-исследовательской программе ТРИУМВИРАТ у 1 165 больных артериальной гипертензией (средний возраст 59,2 года; 59% женщин), сочетавшейся с гиперхолестеринемией. В результате лечения через 3 месяца САД снизилось со $164,7 \pm 14,7$ до $129,8 \pm 8,8$ мм рт. ст. ($p < 0,00001$), диастолическое (ДАД) – с $97,3$ до $80,4$ мм рт. ст. ($p < 0,00001$), а целевое АД ($< 140/90$ мм рт. ст.) было достигнуто у 80% больных. Одновременное применение розувастатина у данных пациентов в дозах 5–20 мг привело к снижению концентрации холестерина ЛПНП на 32–50%, а также благоприятным изменениям других показателей липидного спектра крови.

Проведенные исследования показали перспективность создания новой ФК, состоящей из трех препаратов: антигипертензивных амлодипина и лизиноприла и препарата липидснижающего действия розувастатин в 1-й капсуле. В настоящее время в РФ зарегистрирован препарат Эквамер® (компания «Гедеон Рихтер», Венгрия), в состав которого входят лизиноприл, амлодипин и розувастатин, представленные в различных дозах (10/5/10 мг, 10/5/20 мг, 20/10/10 мг и 20/10/20 мг).

– В чем заключаются основные преимущества препарата Эквамер?

– Эквамер® представляет собой комбинацию двух представителей наиболее популярных классов антиги-

пертензивных средств (ингибитора АПФ лизиноприла и АК амлодипина, хорошо знакомую в качестве препарата Экватор®) и розувастатина – статина, обладающего самой высокой гиполипидемической активностью (в расчете на мг дозы) среди зарегистрированных в нашей стране гиполипидемических препаратов.

Стратегически препарат Экватор® предназначен для эффективной первичной медикаментозной профилактики осложнений АГ. Экватор® назначают по одной капсуле один раз в день. Наличие нескольких вариантов дозировок препарата Экватор® является преимуществом препарата, позволяет гибко дозировать препарат в зависимости от индивидуальных потребностей пациентов и значительно повышает приверженность к терапии, особенно гиполипидемической. Если необходимо увеличить дозу одного из компонентов, то целесообразно перейти на прием другой формы препарата, содержащей соответствующую дозу.

Проведенные исследования позволяют сформировать группы пациентов, которым в реальной клинической практике может быть показан прием препарата Экватор®: 1) с высоким риском ССС, ранним сосудистым старением, высоким уровнем С-реактивного белка; 2) ожирением, метаболическим синдромом, гиперурикемией; 3) АГ, когда монотерапия неэффективна; 4) АГ с исходно высокими значениями АД (> 160/100 мм рт. ст.); 5) множественным поражением органов-мишеней; 6) АГ и ИБС независимо от наличия систолической или диастолической дисфункции левого желудочка; 7) АГ и сахарным диабетом 2-го типа; 8) ХОБЛ и реактивным артритом.

Схема назначения пациентам различных доз препарата Экватор® в зависимости от выраженности АГ и степени сердечно-сосудистого риска может быть представлена следующим образом: 1) при умеренной АГ и высоком сердечно-сосудистом риске (SCORE 5–10%) – 5 мг амлодипина + 10 мг лизиноприла + 10 мг розувастатина; 2) умеренной АГ и очень высоком сердечно-сосудистом риске (SCORE >10%) – 5 мг + 10 мг + 20 мг соответственно; 3) выраженной АГ и высоком сердечно-сосудистом риске (SCORE 5–10%) – 10 мг + 20 мг + 10 мг соответственно; 4) выраженной АГ и очень высоком сердечно-сосудистом риске (SCORE > 10%) – 10 мг + 20 мг + 20 мг соответственно.

Появление на российском фармацевтическом рынке «политаблетки» – препарата Экватор®, в состав которого входят компоненты с доказанной эффективностью, позволит проводить эффективную первичную и вторичную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений у коморбидных пациентов. Одновременный контроль АД и липидных показателей в значительной степени повышает эффективность лечения АГ, при этом существенно повышается приверженность пациентов к назначенной врачом терапии, особенно на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи, что в конечном счете приведет к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений и увеличению продолжительности жизни населения.

В продолжение беседы мы задали вопросы Сергею Руджеровичу Гиляревскому:



Сергей Руджерович ГИЛЯРЕВСКИЙ,
д.м.н., профессор кафедры клинической
фармакологии и терапии РМАНПО Минздрава
России

– Сергей Руджерович, какова эпидемиологическая ситуация с ИБС и ОИМ?

– Осложнения сердечно-сосудистых заболеваний относятся к основным причинам смерти и инвалидности в большинстве стран мира. Между уровнем систолического артериального давления, а также концентрацией холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови и риском развития осложнений ССЗ имеется непрерывная связь, которая определяет около 70% атрибутивного риска развития осложнений ССЗ. Следовательно, одновременное снижение концентрации ХС ЛПНП и артериального давления, по-видимому, может оказывать существенное влияние на снижение риска развития осложнений ССЗ по сравнению с изолированным применением каждого из таких вмешательств. Поскольку большая часть осложнений ССЗ развивается у лиц, имеющих средний риск развития осложнений таких заболеваний и в отсутствие ранее диагностированного ССЗ, тактика снижения концентрации ХС ЛПНП в крови и артериального давления у широкого круга лиц в популяции может быть более эффективной по сравнению с профилактикой только у лиц с высоким риском развития осложнений ССЗ.

– В чем заключается первичная и вторичная профилактика ИБС?

– На сегодняшний день стала очевидной некоторая условность деления на первичную и вторичную профилактику. Не вызывает сомнений тот факт, что у многих людей имеется субклиническое ССЗ, обусловленное атеросклерозом. В частности, снижение риска развития тяжелых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний в исследованиях JUPITER и HOPE-3 за счет применения розувастатина, скорее всего, было связано с положительным влиянием терапии на стабильность атеросклеротических бляшек.

– Если говорить о дополнительных факторах риска ИБС – в чем состоит особенность ведения пациента с сахарным диабетом?

– СД остается одним из важных факторов риска развития осложнений ССЗ. Именно поэтому у всех больных с СД начиная с 40 лет рекомендуется применение статинов.

– Что представляет собой новый подход к терапии коморбидного пациента? Каковы особенности применения Экватора?

– Считается, что концепция «полипилюли», которая подразумевает систематическое применение сочетанной терапии у лиц среднего и пожилого возраста в общей популяции, может привести к существенному снижению риска развития осложнений ССЗ.

При создании комбинированного препарата всегда учитывают два фактора, которые определяют успешность его использования в клинической практике: 1) клиническая обоснованность сочетанного приема лекарственных средств, входящих в такой препарат; 2) фармакологическая обоснованность такого использования, т. е. возможные лекарственные взаимодействия (ЛВ) компонентов комбинированного препарата.

Создание комбинированного препарата, сочетающего два антигипертензивных средства (дигидропиридиновый антагонист кальция амлодипин и ингибитор ангиотензин-превращающего фермента – АПФ лизиноприл) и статин (ингибитор 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А – ГМГ-КоА-редуктазы розувастатин), в дозах, которые соответствуют потребностям конкретного больного, представляет собой новый этап клинической фармакологии средств, применение которых направлено на максимальное снижение риска развития осложнений ССЗ у больных с АГ.

С клинической точки зрения главное преимущество таких трехкомпонентных комбинированных препаратов состоит в обеспечении более высокой степени соблюдения предписанного режима терапии. В ходе выполнения ретроспективного исследования [7], включавшего данные о 8 406 больных, которые начинали принимать антигипертензивную и гиполипидемическую терапию, оценивали факторы, влияющие на степень соблюдения предписанного режима терапии. Степень соблюдения предписанного режима терапии считалась высокой, если больные были обеспечены назначенными лекарственными препаратами, относящимися к обоим классам, хотя бы 80% периода наблюдения. Возможные прогностические факторы соблюдения предписанного режима терапии оценивали с помощью многофакторной регрессионной модели. Результаты исследования свидетельствовали о том, что степень соблюдения предписанного режима сочетанной терапии антигипертензивными и гиполипидемическими препаратами быстро уменьшалась после начала лечения. Так, через 3, 6 и 12 мес. предписанный режим сочетанной терапии соблюдали 44,7; 35,9 и 35,8% больных соответственно. После учета таких факторов, как возраст, пол, и других возможных прогностических факторов степень соблюдения предписанной терапии была высокой, если антигипертензивная и гиполипидемическая терапия начиналась одновременно, а также при наличии в анамнезе коронарной болезни сердца или застойной сердечной недостаточности или применения небольшого числа других лекарственных средств. Таким образом, в случае первичной профилактики наиболее важными факторами, определяющими высокую степень соблюдения предписанного режима терапии, может быть именно возможность одновременного начала приема антигипертензивного и гиполипидемического препарата и сокращение числа применяемых таблеток. Следо-

вательно, возможности трехкомпонентного препарата, содержащего определенные дозы ингибитора АПФ, антагониста кальция и статина, определяются возможностью одновременного начала терапии антигипертензивными препаратами и статином. Не менее важно и сокращение числа назначаемых таблеток. Это особенно значимо еще и потому, что во многих случаях даже при использовании комбинированных препаратов очень трудно избежать полифармакотерапии, при которой существенно увеличивается не только число применяемых лекарственных средств, но и количество нежелательных явлений. Несмотря на негативное отношение к полифармакотерапии в целом, считается, что полифармакотерапия все чаще и чаще должна применяться у многих больных с учетом увеличения как больных с сопутствующими заболеваниями, так и с увеличением числа лекарственных средств с доказанной эффективностью.

– Каковы прогностические ожидания от терапии Эквамером?

– Очевидно, что сочетанный прием дигидропиридинового антагониста кальция (в первую очередь амлодипина), ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла и розувастатина, включенных в один комбинированный препарат, представляется важным подходом к максимальному снижению риска развития осложнений ССЗ у широкого круга больных с АГ. Обоснованность такой терапии имеет надежную доказательную базу. Возможность использования такой терапии в виде комбинированного ЛС, содержащего 3 препарата, расширяет возможности профилактики осложнений у больных с АГ и обеспечивает улучшение приверженности к терапии. Выбор доз, включенных в комбинированный препарат с постоянными дозами амлодипина, лизиноприла и розувастатина (препарат Эквамер®) определяется исходным и целевым уровнем АД у конкретного больного, а также исходным риском развития осложнений ССЗ и возрастом (при среднем риске и у больных 75 лет и старше доза розувастатина может быть 10 мг/сут, а при высоком риске у больных моложе 75 лет – 20 мг).

Очевидно, что оценить эффективность сочетанного приема препаратов, включенных в препарат Эквамер®, в ходе выполнения крупного РКИ не представляется возможным. В связи с этим заслуживают внимания результаты крупного проспективного обсервационного исследования, о котором вкратце уже упоминалось выше. В исследование было включено 2 452 больных с высоким и очень высоким риском развития осложнений ССЗ и АГ I или II степени и гиперхолестеринемией. Исследование выполнялось в условиях реальной клинической практики Венгрии, и в нем участвовало 256 лечебных учреждений.

В исследование включали больных с АГ в возрасте 18 лет и старше, которые либо ранее не принимали антигипертензивные средства, либо у которых предшествующая антигипертензивная терапия была неэффективна. Всех больных, включенных в исследование, можно было разделить на 3 категории: больные с высоким риском осложнений ССЗ и уровнем АД 140/90 мм рт. ст. или более,

больные с сахарным диабетом и уровнем АД 130/80 мм рт. ст. или более и больные старше 79 лет с уровнем АД 150/90 мм рт. ст. и более. Кроме того, для включения в исследование требовалось, чтобы у больных была гиперхолестеринемия, которую диагностировали на основании определенной концентрации ХС ЛПНП в зависимости от исходного риска развития осложнений ССЗ: у больных с высоким риском развития осложнений ССЗ в отсутствие клинических проявлений ССЗ такой уровень составлял 3 ммоль/л и более; для больных с высоким риском развития осложнений ССЗ при наличии диагностированного сахарного диабета, коронарной болезни сердца или заболевания периферических артерий – 2,5 ммоль/л и более, а для больных с очень высоким риском развития осложнений ССЗ – 1,8 ммоль/л и более.

Эффективность терапии оценивали по таким основным показателям, как достигнутый уровень систолического и диастолического АД, концентрация ХС ЛПНП в крови, изменение уровня АД по данным амбулаторного мониторинга в течение 6 мес. наблюдения, а также по шкале клинической оценки изменений общей функциональной способности.

Прием комбинированного препарата, содержащего лизиноприл и амлодипин, начинали с доз 10/5, 20/5 или 20/10 мг 1 раз в сутки. Начальная доза антигипертензивных препаратов выбиралась по усмотрению лечащего врача: при АГ I степени она составляла 10/5 мг, при АГ II степени – 20/5 и 20/10 мг. Прием розувастатина начинали с дозы 10 или 20 мг в зависимости от рассчитанного риска развития осложнений ССЗ; причем у больных с очень высоким риском и/или больных, ранее принимавших статины, начальная доза достигала 20 мг/сут. При необходимости доза розувастатина могла увеличиваться для достижения целевого уровня ХС ЛПНП или изменяться при наличии соответствующих показаний. В случае недостаточного снижения АД и концентрации ХС ЛПНП допускалось применение дополнительных антигипертензивных средств и гиполипидемических средств. После завершения исследования больные продолжали применять терапию в соответствии с клиническими рекомендациями.

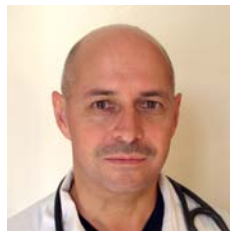
Через 6 мес. после начала терапии целевой уровень АД (менее 140/90 мм рт. ст.) был достигнут у 91% больных, а целевой уровень ХС ЛПНП менее 3,0; 2,5 и 1,8 ммоль/л у 67, 49 и 40% больных соответственно. Нежелательные явления были только слабовыраженными, а их частота составляла лишь 4,4%.

Таким образом, полученные результаты позволили сделать вывод о хорошей переносимости и эффективности сочетанного применения лизиноприла, амлодипина и розувастатина у больных со слабовыраженной и умеренной АГ и гиперхолестеринемией, имеющих высокий или очень высокий риск развития осложнений ССЗ.

Необходимо добавить, что полученные в последние годы доказательные данные в целом подтверждают обоснованность более выраженного снижения уровня АД и концентрации ХС ЛПНП в крови, что обуславливает необходимость создания и широкого внедрения в клиниче-

скую практику комбинированных препаратов, содержащих постоянные дозы антигипертензивных препаратов и статинов, т. е. уменьшение числа принимаемых таблеток остается одним из основных подходов к повышению приверженности к терапии. В настоящее время потребность в таком комбинированном препарате может быть удовлетворена за счет применения препарата Эквамер®, в состав которого входят лизиноприл, амлодипин и розувастатин.

В продолжение беседы мы задали несколько вопросов Андрею Викторовичу Фоякину:



Андрей Викторович ФОНЯКИН, д.м.н., профессор, руководитель Лаборатории кардионеврологии отделения острых нарушений мозгового кровообращения, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

– Андрей Викторович, насколько сегодня распространен инсульт? Какова статистика смертности от этого заболевания?

– Сосудистые заболевания головного мозга являются актуальной медицинской и социальной проблемой. Инсульт ежегодно поражает от 5,6 до 6,6 млн человек и уносит 4,6 млн жизней. В свою очередь перенесенный инсульт значительно увеличивает риск развития повторного инсульта по сравнению с общей популяцией лиц того же возраста и пола. Кроме того, у пациентов с инсультом кумулятивный риск инфаркта миокарда и сосудистой смерти на протяжении последующих пяти и более лет неуклонно повышается, что диктует необходимость широкого внедрения превентивных мероприятий, нацеленных на предотвращение церебральных и кардиальных осложнений. При этом основополагающие стратегии профилактики инсульта и ИБС обнаруживают тесную параллель и включают модификацию поведенческих факторов риска и лечение сахарного диабета, антигипертензивную, антитромботическую и гиполипидемическую терапию и интервенционные вмешательства на артериях.

– Насколько важно проводить антигипертензивную терапию для профилактики инсульта?

– Независимо от пола и возраста, АГ всегда выступает мощным, но потенциально устранимым фактором риска, оказывающим существенное влияние на показатели заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых осложнений. При рассмотрении совокупных результатов рандомизированных исследований показано, что длительное лечение повышенного АД снижает относительный риск (ОР) первого инсульта примерно на 40%, причем профилактическая эффективность в отношении инсульта выше, чем для ИБС. С целью первичной профилактики инсульта одинаково приемлемым является применение любых современных препаратов – представителей пяти основных классов антигипертензивных средств.

Антигипертензивная терапия также является основой рекомендаций по профилактике повторного инсульта у пациентов с АГ. Благодаря гипотензивному лечению ОР повторного инсульта может уменьшиться на 20%. Оптимальным с точки зрения вторичной профилактики является использование в схеме лечения тиазидных/тиазидоподобных диуретиков, в т. ч. в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.

– Что можно сказать о целесообразности антитромботической терапии при инсульте?

– С целью профилактики ишемического инсульта в терапевтической практике используется широкий спектр антитромботических препаратов, составляющих две основные группы: пероральные антикоагулянты (ПОАК) и тромбоцитарные антиагреганты. ПОАК как в первичной, так и вторичной профилактике ишемического инсульта рекомендуются только при наличии потенциальных кардиальных источников церебральной эмболии, таких как фибрилляция предсердий (ФП), протезированные клапаны сердца, ревматический митральный стеноз, острый инфаркт миокарда и кардиомиопатия со снижением фракции выброса левого желудочка ниже 40% с признаками тромбоза левого желудочка. Долгое время препаратом выбора среди ПОАК являлся варфарин. За последние годы в клиническую практику для профилактики инсульта при неклапанной ФП при умеренном и высоком риске тромбоэмболических осложнений внедрены прямые ПОАК – дабигатран этексилат, ривароксабан, апиксабан и эдоксабан, которые превосходили варфарин по суммарной клинической эффективности.

Тромбоцитарные антиагреганты, в основном ацетилсалициловая кислота (АСК), рекомендованы для первичной профилактики инсульта и всех сердечно-сосудистых осложнений лицам с 10-летним кардиоваскулярным риском $\geq 5\%$. При этом АСК в небольших дозировках 75–150 мг в день может быть эффективна для профилактики первого инсульта среди женщин 65 лет и старше и профилактики инфаркта миокарда среди мужчин 55 лет и старше, у которых риск сердечно-сосудистых осложнений превышает риск геморрагических осложнений. Тромбоцитарные антиагреганты не рекомендуются для профилактики инсульта при низком риске сердечно-сосудистых осложнений. Для вторичной профилактики инсульта больным, которым не показано назначение ПОАК, рекомендовано применение тромбоцитарных антиагрегантов. Наиболее изученным антитромбоцитарным средством является АСК. В качестве альтернативы АСК может выступать клопидогрел либо комбинация дипиридамола медленного высвобождения в комбинации с АСК.

– Какой вклад в профилактику инсульта вносит гиполипидемическая терапия?

– В последние десятилетия в клиническую практику были широко внедрены статины, лечение которыми привело не только к уменьшению ОР коронарных катастроф, но и цереброваскулярных нарушений. В одном из круп-

ных метаанализов (2013 г.) [8] по первичной профилактике было показано, что лечение статинами сопровождается снижением общей смертности на 14%, фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений – на 27% и фатальных и нефатальных инсультов – на 22%. В рамках первичной профилактики статины рекомендованы лицам с высоким 10-летним риском смертельных сердечно-сосудистых осложнений, больным с АГ со средним и высоким добавочным сердечно-сосудистым риском, при выраженной гиперхолестеринемии.

Назначение статинов пациентам, перенесшим ишемический инсульт, также сопровождается существенным снижением риска возникновения повторного инсульта и серьезных коронарных осложнений. Имеющиеся данные позволяют рассматривать ишемический инсульт как самостоятельное показание к назначению статинов для улучшения выживаемости больного. Более того, повышенный уровень холестерина не должен считаться обязательным параметром для назначения гиполипидемической терапии. Можно предположить, что, помимо снижения уровня холестерина, польза от терапии статинами определяется множественностью их действия: улучшением эндотелиальной функции, антиагрегантными эффектами.

– Каким образом сегодня можно оптимизировать медикаментозную профилактику инсульта?

– В последнее время обсуждается возможность применения более сложных фиксированных комбинаций лекарственных средств, в состав которых входят не только антигипертензивные препараты, но и лекарства для коррекции других ФР. Было рассчитано, что применение медикаментозных форм, содержащих 2–3 антигипертензивных препарата, статин и АСК, у всех лиц, достигших 55-летнего возраста, позволит снизить частоту ИБС на 88% и инсульта на 80%. Однако широкое использование АСК в рамках первичной профилактики является дискуссионным, может увеличить риск кровотечений и нивелировать пользу от назначения антигипертензивной и липидснижающей терапии.

С позиции снижения общего сердечно-сосудистого риска и повышения приверженности к лечению одними из наиболее востребованных могут быть фиксированные комбинации антигипертензивных и гиполипидемических средств, исходя из того, что АГ и дислипидемия относятся к числу наиболее распространенных в популяции состояний, часто сочетающихся друг с другом. Так, в России появилась возможность применения препарата Эквамер®, представляющего собой комбинацию лизиноприла, амлодипина и розувастатина. Лизиноприл и амлодипин не только образуют рациональное сочетание и хорошо исследованы в клинических испытаниях, но и оказывают длительный (более 24 ч) терапевтический эффект, поэтому их назначают один раз в сутки. Розувастатин обладает высокой активностью (в расчете на 1 мг дозы) и имеет наиболее длительный период полувыведения, что позволяет принимать его в составе препарата Эквамер® даже утром. Эквамер® (лизиноприл/амлодипин/розувастатин) выпускается в различных дозах: 10/5/10 мг, 10/5/20 мг,

20/10/10 мг и 20/10/20 мг соответственно, поэтому при необходимости увеличения дозировки одного из компонентов препарата можно перейти на прием другой формы препарата.

Эффективность и приверженность терапии препаратом Эквамер® была изучена в России в открытом наблюдательном исследовании ТРИУМВИРАТ у 1 165 больных АГ в сочетании с гиперхолестеринемией. В результате лечения через 3 месяца целевое АД (< 140/90 мм рт. ст.) было достигнуто у 80% пациентов, а снижение концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности составило 32–50% в соответствии с дозировкой розувастатина. Переносимость и приверженность комбинированной терапии была хорошей. Досрочно по разным причинам лечение было прекращено всего у 2,6% больных.

Таким образом, основой профилактики инсульта является обязательное долгосрочное соблюдение рекомендаций, базирующихся на данных доказательной медицины, что должно поддерживаться и контролироваться амбулаторным звеном здравоохранения. На сегодняшний день общепризнана концепция, рассматривающая ишемический инсульт не как ишемическую болезнь головного мозга, а как синдром поражения головного мозга, являющийся, по существу, исходом различных заболеваний сосудов, сердца или крови. Поэтому вполне логичным выглядит доминирование терапевтических принципов профилактики повторного ишемического инсульта. Актив-

ная стратегия с применением антитромботических, антигипертензивных и гиполипидемических препаратов, в том числе в рациональных фиксированных комбинациях, может существенно уменьшить риск инсульта, сведя его к минимуму.



ЛИТЕРАТУРА

1. Демографический ежегодник России. 2013. URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/B13_16/Main.htm.
2. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Оптимизация лекарственной терапии ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии: выбор ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. *Системные гипертензии*, 2014, 1: 73–7.
3. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал*, 2006, 4: 45–50.
4. Шальнова С., Кукушкин С., Манюшкина Е., Тимофеева Т. Артериальная гипертензия и приверженность терапии. *Врач*, 2009, 12: 39–42.
5. World Health Organisation (2003): Adherence to long-term therapies, evidence for action. URL: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf>
6. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension*, 2010, 55: 399–407.
7. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med*, 2005, 165: 1147–1152.
8. Taylor F, Huffman MD, Bacedo AF et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 1: CD004816.

ЭКВАМЕР®

АМЛОДИПИН | ЛИЗИНОПРИЛ | РОЗУВАСТАТИН

**1 капсула 1 раз в день
УВЕРЕННОСТЬ ВРАЧА,
УДОБСТВО ПАЦИЕНТА!**

Эквамер® – единственная тройная фиксированная комбинация для комплексной терапии пациентов с артериальной гипертензией и дислипидемией^{1,2}



ГЕДЕОН РИХТЕР



ВЕСОМЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА

- Суточный контроль артериального давления и холестерина²⁻⁴
- Благоприятный профиль безопасности⁴
- Увеличение приверженности к терапии благодаря однократному приему⁵

1. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS>

2. См. инструкцию по медицинскому применению препарата Эквамер®.

3. Карпов Ю.А. Кардиология, 2015; 55(9): 10–15.

4. Карпов Ю.А. РМЖ. 2015; 27: 1581–83.

5. Mancini G. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2013; 34: 2194.

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский переулок, 8. Тел.: +7 (495) 987 15 55, факс: +7 (495) 987 15 56. www.g-richter.ru

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК:

ФАКТОРЫ РИСКА, РАННЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ, ПРИНЦИПЫ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

В обзорной статье представлены сведения о распространенности хронической болезни почек (ХБП) в мире и в Российской Федерации, основных причинах роста числа лиц с ХБП. Особое внимание уделено критериям ранней диагностики ХБП и современным подходам к замедлению темпов прогрессирования, основанным на результатах ключевых международных контролируемых клинических исследований. Представлено обоснование строгого контроля артериального давления и применения в первую очередь классов антигипертензивных средств, воздействующих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему для целей нефропротекции.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, альбуминурия, антигипертензивная терапия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

A.M. EASYAN, MD., Prof., Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University

CHRONIC RENAL DISEASE: RISK FACTORS, EARLY DETECTION, PRINCIPLES OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

The review article provides data on prevalence of the chronic renal disease in the world and in the Russian Federation, major growth factors of persons with chronic renal disease (CRD). Special attention is focused on criteria of early CRD diagnostics and modern approaches to deceleration of progression rates based on results of key international clinical studies. A justification of the strict control of the arterial pressure and application of the antihypertensive agents affecting rennin-angiotensin-aldosterone system for the purposes of nephroprotection is demonstrated.

Keywords: chronic renal disease, glomerular filtration rate, albuminuria, antihypertensive therapy, rennin-angiotensin-aldosterone system.

ВВЕДЕНИЕ

В 2002 г. медицинское сообщество впервые пришло к соглашению о единой системе дефиниций и стадирования хронической болезни почек (ХБП) [1]. ХБП – наличие любых признаков повреждения почек (патологическая альбуминурия/протеинурия, патологический осадок мочи, гистологические признаки поражения почек, отклонения по результатам лучевой диагностики) и/или клубочковая фильтрация < 60 мл/мин/1,73 м², сохраняющиеся в течение 3-х и более месяцев. Концепция ХБП получила дальнейшее развитие в клинических рекомендациях международной организации KDIGO [2], а также ряда национальных ассоциаций, в т. ч. Научного общества нефрологов России [3]. Стадия ХБП оценивается по величине расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) (табл. 1).

Обновленные клинические рекомендации по ХБП KDIGO 2012 были дополнены тремя значимыми нововведениями:

- включена причина развития ХБП (нозология);
- стадия ХБП С3 была разделена на категории С3а и С3б (табл. 1);
- добавлена категория «альбуминурия» (А) (табл. 2).

В новой редакции классификации KDIGO 2012 были выделены подстадии для ХБП С3: С3а (рСКФ 45–59 мл/мин/1,73 м²) и С3б (рСКФ 30–44 мл/мин/1,73 м²). Это обосновывается тем, что почечный и сердечно-сосудистый прогнозы существенно разнятся: если у лиц с ХБП

С3а весьма высоки сердечно-сосудистые риски при умеренных темпах прогрессирования ХБП, то у пациентов с ХБП С3б высока вероятность дожить до начала заместительной почечной терапии (ЗПТ), не погибнув от сердечно-сосудистых осложнений [2].

Выделяются 3 категории альбуминурии (табл. 2): А1 – нормальная или умеренно повышенная (< 30 мг/сут), А2 – высокая (30–300 мг/сут), А3 – очень высокая (> 300 мг/сут) [2]. Суточную экскрецию альбумина с мочой можно оценить, определив концентрации альбумина (мг) и креатинина (г) в разовой пробе мочи (предпочтительно утренней). Величина отношения этих показателей (альбумин/креатинин) высокодостоверно коррелирует с суточной

Таблица 1. Классификация ХБП KDIGO 2012

Категория СКФ	Описание	СКФ (мл/мин)
C1	Поражение почек с нормальной или повышенной СКФ	≥ 90 (Т) **
C2	Легкая степень снижения СКФ	60–89 (Т) **
C3а	Средняя степень снижения СКФ	45–59 (Т) **
C3б		30–44 (Т) **
C4	Тяжелая степень снижения СКФ	15–29 (Т) **
C5	Хроническая почечная недостаточность	< 15 (Д) * или (Т) **

* (Д) – диализная терапия; ** (Т) – трансплантация почки

альбуминурией (коэффициент корреляции приближается к единице).

К решению о включении категории альбуминурии в стратификацию ХБП эксперты пришли на основании результатов ряда крупных исследований. Сведения о значимости патологической альбуминурии как фактора высокого риска кардиальной и ренальной заболеваемости и смертности при сахарном диабете (СД), артериальной гипертензии (АГ), у пожилых были достаточно хорошо изучены [4–6]. Однако оказалось, что это справедливо также для общей популяции людей без явных признаков хронических заболеваний.

Так, в крупном метаанализе, включавшем когорту из более чем 100 тыс. участников, которым определяли отношение альбумин/креатинин в разовой порции мочи (14 публикаций), и 1 128 310 участников с определением протеинурии с помощью тест-полосок (7 публикаций) было показано, что рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² и альбуминурия 10 мг/л и более являются независимыми и строгими предикторами риска смерти в общей популяции людей [7].

В исследовании PREVEND [8] жителям г. Гренингем (Нидерланды) в возрасте 28–75 лет (n = 85 421) в период с 1997 по 1998 г. по почте были разосланы опросники, позволявшие получить информацию о наличии у них факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а также контейнер для сбора мочи с целью определения альбуминурии. Более половины респондентов откликнулись на предложение. За период наблюдения (около 3-х лет) умерло 516 человек. Результаты анализа причин смертей показали, что существует прямая и строгая корреляция между выраженностью альбуминурии и смертностью (кардиальной и некардиальной) в общей популяции людей. Причем наиболее значимая корреляция была установлена с кардиоваскулярной летальностью.

Причины такой закономерности до настоящего времени являются предметом изучения. Следует отметить, что единственный путь поступления альбумина в конечную мочу – проникновение через гломерулярную базальную мембрану, поэтому патологическая альбуминурия, несомненно, является следствием повреждения стенок капилляров клубочка. Она может возникнуть вследствие повышения внутриклубочкового давления (например, при гипергликемии, АГ, олигонефронии и т. д.) [9, 10]. Но патологическая альбуминурия – это также проявление эндотелиальной дисфункции [11–13]. Таким образом, стойкую альбуминурию, превышающую 30 мг/сут, можно рассматривать как интегральный показатель повреждения эндотелия сосудов, что объясняет тесную корреляцию с кардиоваскулярными рисками.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ХБП

Благодаря разработке четких критериев диагностики ХБП и оценки степени выраженности почечного повреждения удалось получить унифицированный инструмент для проведения крупных эпидемиологических исследований с использованием обширных баз данных, охваты-

Таблица 2. Классификация ХБП KDIGO 2012.

Категории альбуминурии

Категория	Экскреция альбумина (мг/24 ч)	Отношение альб./креат.		Описание
		мг/ммоль	мг/г	
A1	<30	<3	<30	Норма или умеренно повышенная
A2	30–300	3–30	30–300	Высокая
A3	>300	>30	>300	Очень высокая

вающих различные регионы мира [14]. Выводы оказались впечатляющими – более 10% людей имеют ХБП, что примерно равно количеству больных с СД [15]. При этом в старших возрастных группах данный показатель существенно выше – 20% у лиц старше 60 лет и 35% – после 70 лет [16].

В 1990 г. среди всех причин преждевременной смерти летальность от ХБП занимала 27-е место (15,7 случая на 100 тыс. населения в год), но переместилась на 18-е место в 2010 г. – 16,3% на 100 тыс. населения [17]. По темпам нарастания за последние 20 лет этот показатель (82%) уступает только ВИЧ/СПИД у (+396%) и СД – +93%. Однако при анализе баз данных США и Австралии определенная часть лиц, умерших от СД, имели почечную недостаточность, но при кодировании причины смерти был отмечен только СД, без учета почечного осложнения [18]. Исходя из этого, авторы справедливо допускают, что показатели фактически зарегистрированной смертности от почечного заболевания, связанного с диабетом, в 4–9 раз меньше реальной.

Распространенность ХБП С3–С5 стадий в среднем в мире составляет 10,6%. Если же включать всех пациентов (ХБП С1–С5), то цифра достигнет 13,4% [19]. Такие оценки дали возможность авторам этого крупнейшего исследования полагать, что распространенность ХБП, возможно, даже выше, чем распространенность СД, составляющая 8,2% [20].

ОСНОВНЫЕ ПРИЧИНЫ ХБП

АГ, СД и ожирение – неинфекционные заболевания с наибольшими темпами роста в мире. В то же время это важнейшие факторы риска развития ХБП.

Распространенность ожирения в прошлом столетии значительно увеличилась. Например, в США число лиц с ожирением (ИМТ >30 кг/м²) у лиц старше 60 лет возросло с 3,4% в 1980 г. до 30% в 2000 г. [21]. Не менее серьезная ситуация с ожирением и в развивающихся странах [22]. В свою очередь рост числа людей с ожирением коррелирует с увеличением числа гипертоников и больных с СД [23].

В развитых и развивающихся странах ведущими причинами ХБП являются СД и АГ [14]. Эти две нозологии вносят самый существенный вклад в рост числа пациентов с ХБП, нуждающихся в диализном лечении или трансплантации почки. В настоящее время в США почти поло-

вину всех диализных пациентов составляют диабетики и около 27% – больные с АГ [24].

По данным регистра РФ по терминальной хронической почечной недостаточности (ТХПН) [25], в нозологической структуре диализных пациентов в среднем по стране больные с диабетической нефропатией составляли 13,8%, а с гипертоническим нефросклерозом – всего 7,2%. Преобладал диагноз «хронический гломерулонефрит» (37,8%). При этом его удельный вес был существенно ниже в Москве и Санкт-Петербурге по сравнению с другими федеральными округами. Это можно объяснить двумя факторами: (1) преобладанием в нашей стране диализных пациентов более молодого возраста и (2) относительно редким применением методов морфологической верификации диагноза почечного заболевания (за исключением нескольких крупных нефрологических центров). На наш взгляд, играет роль также необоснованная постановка диагноза «хронический гломерулонефрит». Строго говоря, термин «хронический гломерулонефрит» – это не нозологическая категория, а клинический синдром (эквивалент хронического нефритического синдрома). В то же время в повседневной клинической практике термин часто используют для описания даже минимальной протеинурии в сочетании с АГ и прогрессирующей почечной недостаточностью – симптомокомплекс, который может наблюдаться, например, при гипертоническом нефросклерозе, тубуло-интерстициальном нефрите и т. д. Согласно нашим данным, полученным на основании изучения результатов нефробиопсий пациентов с минимальной протеинурией и умеренной АГ, поступивших на обследование с диагнозом «хронический гломерулонефрит», частота гипертонического нефроангиосклероза составила 12,1% [26].

Следует отметить, что доля диализных пациентов с СД с 2000 по 2013 г. увеличилась почти в 3 раза – с 5 до 14%, с «гипертензивным нефросклерозом» – в 3,5 раза (с 2 до 7,2%).

К сожалению, на сегодняшний день обеспеченность столь дорогостоящими методами ЗПТ в России существенно уступает таковой в развитых странах. Тем не менее, учитывая тренд к существенному росту количества диализных мест в стране, а также успехи в области кардиологии и эндокринологии, повышение продолжительности жизни населения, надо ожидать дальнейшего увеличения числа диабетиков и гипертоников на ЗПТ. Ведь, по данным регистра 2015 г., в России было зарегистрировано более 4 млн лиц с СД [27], а АГ в России страдает 40 млн человек, что составляет около 40% всего взрослого населения [28].

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК И КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ РИСКИ

Актуальность проблемы ХБП еще больше возросла, когда ряд крупных исследований показал, что даже ранняя стадия заболевания связана с увеличением распространенности и тяжести многочисленных нарушений и неблагоприятных исходов. В частности, ХБП признана важным и независимым фактором риска ССЗ [29].

В популяционном исследовании с включением 1 120 295 лиц с имеющимися у них данными о рСКФ Goa et al. [30] установили практически линейную обратную зависимость между рСКФ и риском общей летальности, кардиоваскулярных событий и госпитализаций по причине ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, заболеваний периферических артерий. Эта зависимость становилась еще более значимой у пациентов с рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м².

Сведения о значимости патологической альбуминурии как фактора высокого риска кардиальной и ренальной заболеваемости и смертности оказались справедливыми для общей популяции людей без явных признаков хронических заболеваний

У больных с ХБП С2 частота новых сердечно-сосудистых событий составляет 4,8% и увеличивается почти вдвое при ХБП С3–С4 [31], а вероятность развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов на диализе или у реципиентов почечного трансплантата в десятки раз выше, чем в общей популяции.

Результаты изучения прогноза ХБП (Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium) продемонстрировали достоверную и самостоятельную связь рСКФ и альбуминурии с общей и сердечно-сосудистой смертностью, прогрессированием ХБП и риском развития острого повреждения почек (ОПП) [32].

Таким образом, ХБП – не просто медицинская, но и важная социальная и экономическая проблема, в которую основной вклад вносят СД и АГ. Впрочем, пациенты с СД почти всегда имеют также повышенное артериальное давление (АД).

Очевидно, что предпочтительным подходом для воздействия на такие глобальные негативные тренды являются раннее выявление ХБП и терапевтические вмешательства, направленные на лечение основного заболевания, снижение темпов прогрессирования почечной дисфункции, а в идеале – стабилизация либо обратное развитие ее.

ПОДХОДЫ К НЕФРОПРОТЕКЦИИ

Стратегии подходов к терапии ХБП разнообразны и зависят в первую очередь от основного почечного заболевания, выраженности почечной дисфункции, осложнений и сопутствующей патологии. В случае с СД – это, конечно, контроль уровня гликемии в пределах целевых значений [2].

Контроль артериального давления. Однако контроль АД является важнейшим подходом для вторичной профилактики прогрессирования почечной дисфункции у подавляющего большинства пациентов с ХБП. Очень крупное 16-летнее эпидемиологическое наблюдение MRFIT (с участием 332 544 мужчин) показало, что у лиц с высоким нормальным АД риск ТХПН в 1,9 раза выше, чем

у лиц с оптимальным АД (<120/80 мм рт. ст.) [33]. На основании этих и других данных в середине 1990-х гг. был выдвинут тезис: чем ниже АД, тем меньше риск ТХПН. После публикации результатов известного клинического исследования MDRD [34] были предложены рекомендации по целевым уровням АД: 130/80 мм рт. ст. при суточной протеинурии < 1 г и 125/75 мм рт. ст. – при суточной протеинурии более 1 г. Однако указанные рекомендации основывались на результатах нескольких обсервационных исследований и только одного, указанного выше, рандомизированного исследования (MDRD). Последующие интервенционные исследования не подтвердили преимущества более строгого контроля АД (<125–130/75–80 мм рт. ст.) для замедления прогрессирования ХБП [35, 36]. Более того, post hoc-анализ, выполненный после исследования IDNT [37], показал, что более строгий контроль систолического АД (120 мм рт. ст.) ассоциировался с более высокой частотой кардиоваскулярных событий.

По этой причине в клинических рекомендациях KDIGO 2012 [2] верхний порог целевых значений АД был смещен до уровня ≤140/90 мм рт. ст. при альбуминурии ≤ 30 г/сут и до 130/80 мм рт. ст. при альбуминурии, превышающей 30 мг/сут.

Недавно были опубликованы результаты исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) [38], куда были включены пациенты (n = 9361) с уровнем АД ≥ 130 мм рт. ст. и высоким кардиоваскулярным риском. Пациенты были поделены на 2 группы: интенсивная терапия (целевой уровень АД <120 мм рт. ст.) и стандартная терапия (целевой уровень АД <140 мм рт. ст.). Исходный уровень АД в группах был сопоставим (139,7/78,2 мм рт. ст. и 139,7/78,0 мм рт. ст. соответственно). Через 1 год наблюдения АД в группе интенсивной терапии составляло 121,4/68,7 мм рт. ст., в группе стандартной терапии – 136,2/76,3 мм рт. ст.

Исследование было досрочно прекращено, т. к. пациенты из группы интенсивной терапии после среднего срока наблюдения 3,3 года имели на 25% меньше случаев больших кардиоваскулярных событий (острый инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, кардиальная смерть). Относительный риск летальности от любой причины в этой группе также был существенно ниже (- 27%).

Авторы также специально изучали вторичные конечные точки, касающиеся почечных исходов: (1) в группе пациентов с ХБП с исходной рСКФ в пределах 20–60 мл/мин/1,73 м² – вероятность снижения рСКФ на ≥50% или развитие терминальной почечной недостаточности; (2) у участников исследования без ХБП – вероятность снижения рСКФ на ≥30% (со снижением рСКФ до уровня < 60 мл/мин/1,73 м²); (3) у пациентов с ХБП или без ХБП – относительный риск нарастания альбуминурии.

Результаты анализа вторичных конечных точек по почечным исходам:

- у лиц, исходно имевших ХБП, – отсутствие отличий по почечным исходам;
- у лиц с ХБП или без ХБП – отсутствие отличий по частоте нарастания альбуминурии.

Однако у лиц без предшествующей ХБП существенно большей оказалась частота снижения рСКФ – на ≥30% в группе интенсивной терапии (127 vs. 37; p < 0,0001).

В дополнение к этому частота некоторых серьезных побочных эффектов, включая гипотензию, острое повреждение почек или почечную недостаточность, была выше в группе интенсивной терапии.

Похожие результаты получили D. Ettehad et al. [39]. При проведении систематического и метаанализа в базе MEDLINE был выполнен поиск масштабных исследований по оценке терапии, направленной на снижение АД, которые были опубликованы в период с 1 января 1966 г. по 7 июля 2015 г. В метаанализ были включены 123 исследования с участием 613 815 пациентов. Снижение систолического АД на каждые 10 мм рт. ст. сопровождалось значимым снижением относительного риска (ОР) основных сердечно-сосудистых событий (0,80), ишемической болезни сердца (0,83), инсульта (0,73) и сердечной недостаточности (0,72). В изученных популяциях это привело к значимому (13%) снижению смертности от всех причин (ОР – 0,87; ДИ 0,84–0,91). Однако эффект в отношении почечной недостаточности оказался незначимым (0,95, 0,84–1,07).

Таким образом, при более жестком контроле АД результаты по кардиоваскулярным исходам были вполне обнадеживающими, однако в отношении нефропротекции полученные данные оказались не столь однозначными – в лучшем случае нейтральными, а в определенных ситуациях – даже отрицательными. Следовательно, при выборе тактики строгого контроля АД с целью кардиопротекции необходимо тщательно мониторировать показатели функционального состояния почек – в первую очередь оценку рСКФ.

Важнейшим компонентом нефропротективной терапии является воздействие на активность *ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС)*. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) замедляют темпы прогрессирования ХБП благодаря снижению внутриклубочкового давления, тем самым предотвращая гемодинамический удар, который приводит в конечном итоге к гломерулосклерозу [40, 41].

Одним из наиболее исследованных препаратов с очень надежной доказательной базой является нолипрел А («Лаборатории Сервье», Франция) – фиксированная комбинация периндоприла аргинина и индапамида

Эффективность подавления РААС для замедления темпов прогрессирования ХБП и снижения протеинурии/альбуминурии подтверждена рядом крупных проспективных рандомизированных исследований (REIN, BENEDICT, IDNT, RENAAL, MARVAL и др.), этому также посвящено большое количество метаанализов и оригинальных исследований [42]. Однако проблема в том, что достижение целевых уровней АД – достаточно серьезная проблема. Так, по данным NHANES (The National Health

and Nutrition Examination Surveys) за 1988–2008 гг. [43], в США в общей популяции только 40% гипертоников имели целевые уровни АД, у остальных уровень АД был выше 140/90 мм рт. ст.

Еще хуже обстоят дела в России, где целевой уровень АД имели только 24% лиц с АГ [44].

Намного сложнее контролировать АД у пациентов с ХБП. Многие из них имеют так называемую резистентную АГ, и частота ее встречаемости обратно коррелирует со степенью снижения клубочковой фильтрации: 22,3%, 39,4% и 54,2% при уровнях рСКФ > 60 мл/мин/1,73 м², 30–60 мл/мин/1,73 м² или < 30 мл/мин/1,73 м² соответственно [45].

Практически всегда для достижения целевого АД у лиц с ХБП приходится назначать 2–3 (иногда и более) антигипертензивных препарата.

С учетом эффективности как иАПФ, так и БРА для органопroteкции напрашивается предположение об аддитивном эффекте одновременного назначения этих двух классов препаратов. Однако результаты ряда РКИ не подтвердили данное допущение.

В исследовании ONTARGET [46] пациенты с поражением коронарных, периферических артерий, цереброваскулярными заболеваниями или СД с поражением органов-мишеней были распределены на прием телмисартана, рамиприла или их комбинации. Терапия комбинацией телмисартана с рамиприлом не имела преимуществ по всем исследуемым конечным точкам (общая и кардиоваскулярная летальность, острый инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация в связи с развитием застойной сердечной недостаточности) по сравнению с монотерапией рамиприлом или телмисартаном, но была сопряжена с существенно большей частотой случаев гипотензии, синкопе и почечной дисфункции. Исследование было досрочно прекращено по решению наблюдательного совета из соображений безопасности для пациентов.

В другом исследовании – VANEPHRON-D [47] были изучены уже почечные исходы (прогрессирование ХБП, риск развития ОПП, гиперкалиемии, а также кардиоваскулярные события) при назначении БРА (лозартан) или комбинации БРА и иАПФ (лозартан + лизиноприл). Данное исследование также показало отрицательный результат комбинированной терапии в связи с большей частотой серьезных нежелательных явлений (ОПП, гиперкалиемия) при отсутствии каких-либо преимуществ по воздействию на течение нефропатии.

Таким образом, представленные РКИ указывают на нецелесообразность одновременного назначения иАПФ и БРА для целей кардио- и/или нефропротекции.

Результаты исследования ALTITUDE [48] с применением прямого ингибитора ренина – алискирена в комбинации с иАПФ или БРА также оказались негативными.

Блокада другого компонента РААС – альдостерона, по-видимому, в определенных ситуациях может быть рассмотрена для усиления антигипертензивной терапии. В британском исследовании PATHWAY-2 [49] пациентам с резистентной АГ к трехкомпонентной терапии по схеме А + К + Д (где А – иАПФ или БРА, К – блокатор кальциевых

каналов, Д – тиазидовый или тиазид-подобный диуретик) методом двойной слепой перекрестной рандомизации добавляли доксазозин (4–8 мг), бисопролол (5–10 мг), спиронолактон (25–50 мг) или плацебо. Из соображений безопасности пациенты с рСКФ ≤ 45 мл/мин/1,73 м² исключались из исследования. Из 285 пациентов, включенных в исследование, 230 последовательно получили каждый из 4-х вариантов терапии по 12 нед. Через 6 нед. при недостаточной эффективности лечения дозу препарата удваивали. В результате наиболее эффективным препаратом оказался спиронолактон, который значимо превосходил по эффективности все остальные. Авторы объясняют такой феномен натрийуретическим действием спиронолактона, полагая, что ретенция натрия является одним из важнейших факторов резистентности АГ. Однако блокада рецепторов альдостерона не ограничивается только выведением натрия почками. Уже давно известен так называемый «феномен ускользания», когда после некоторого снижения уровня альдостерона в крови после блокады РААС уровень его постепенно нарастает, несмотря на дальнейший прием иАПФ или БРА [50]. Установлено усиление антипротеинурического эффекта при назначении селективных и неселективных антагонистов альдостерона в дополнение к стандартной терапии иАПФ или БРА у людей и экспериментальных животных [51]. Нами показано значительное улучшение показателей ремоделирования сердца у диализных пациентов с анурией после 6-месячного приема спиронолактона в дозе 25–50 мг 1 р/сут [52]. При выборе такого подхода исходили из того, что при полном нефросклерозе риск гиперкалиемии практически сводится к нулю, т. к. отсутствуют минералокортикоидные рецепторы, ответственные за транспорт калия в нефроне. У пациентов отмечалось также существенное улучшение параметров, характеризующих функцию эндотелия [53].

Результаты изучения прогноза ХБП (Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium) продемонстрировали достоверную и самостоятельную связь рСКФ и альбуминурии с общей и сердечно-сосудистой смертностью, прогрессированием ХБП и риском развития острого повреждения почек

Сочетание иАПФ либо БРА с диуретиками в 1,5 раза увеличивает их антигипертензивный и антипротеинурический эффект, поэтому на рынке существует множество фиксированных комбинаций, содержащих диуретик.

Одним из наиболее исследованных препаратов с очень надежной доказательной базой является нолипрел А («Лаборатории Сервье», Франция) – фиксированная комбинация периндоприла аргинина и индапамида. В одном из самых значимых рандомизированных клинических исследований – ADVANCE [54] у больных с СД добавление фиксированной комбинации периндоприла и индапамида к обычной антигипертензивной терапии ассоциировалось со снижением общей и сердечно-сосу-

наблюдения среди участников, получавших в предыдущем рандомизированном исследовании антигипертензивную терапию нолипрелом А в течение примерно 4,5 года, на этапе наблюдения был достоверно ниже, чем в группе плацебо (на 9% и 12% соответственно). В период наблюдения пациенты заполняли опросник, где отмечалась прописанная им терапия, в т. ч. и антигипертензивная. Отметим, что не все пациенты продолжали принимать нолипрел А в наблюдательный период. Таким образом, имел место долгосрочный положительный эффект предшествующей антигипертензивной терапии фиксированной комбинацией периндоприл аргинин и индапамид в отношении летальности (общей и кардиальной), продолжающийся в течение последующих 5,5 года наблюдения.

Наиболее эффективным подходом к нефро- и кардиопротекции наряду со специфической терапией основного почечного заболевания (нозологии) являются контроль АД с достижением целевых уровней и подавление негативных эффектов РААС

Интересно, что у пациентов, включенных в когорту гипогликемической терапии диабетом («Лаборатории Сервье», Франция), не отмечено преимуществ строгого контроля гликемии по указанным конечным точкам, хотя наблюдался положительный эффект в отношении развития терминальной почечной недостаточности. Тем не менее, по мнению авторов, к этим результатам надо относиться с осторожностью, т. к. выборка пациентов, достигших ТХПН, была слишком мала (из общей когорты 8494 пациентов в группе интенсивного контроля гликемии – 29 пациентов, в группе стандартного контроля гликемии – 53 пациента).

По материалам упомянутого выше исследования ADVANCE J. Chalmers et al. [67] провели субанализ результатов среди пациентов, получавших, в дополнение к терапии нолипрелом А (периндоприл/индапамид), БКК амлодипин (исследование ADVANCECCB). Отметим, что паци-

енты, принимавшие БКК ($n = 3427$), изначально относились к группе более высокого риска, чем те, которые БКК не принимали. Тем не менее активное лечение с включением БКК снизило относительный риск летальности на 28%, по сравнению с теми, кто не принимал БКК (всего – 5%). Среди тех, кто принимал амлодипин, увеличения частоты нежелательных явлений авторы не отмечают.

Исследование PIANIST [68] также подтвердило эффективность и безопасность терапии периндоприлом и индапамидом в комбинации с амлодипином для популяции пациентов с АГ высокого и очень высокого риска, не достигших целевых уровней АД на предшествующей терапии. В настоящее время на рынке появился препарат с фиксированной комбинацией амлодипин/индапамид/периндоприла аргинин – Трипликсам («Лаборатории Сервье», Франция) с разным сочетанием дозировок.

Все же необходимо отметить, что приведенные данные об эффективности терапии нолипрелом А в сочетании с амлодипином являются наблюдательными и по своей достоверности не могут быть сопоставимы с РКИ ADVANCE. Поэтому выбор такой тактики, на наш взгляд, целесообразен только при резистентной гипертензии, когда возможности достижения целевых уровней АД с помощью обычных схем уже исчерпаны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХБП встречается примерно у 10% населения Земли и является фактором, существенно повышающим риск общей и, особенно, кардиоваскулярной летальности и коморбидности.

Основной вклад в рост числа пациентов с ХБП вносят почечные осложнения сахарного диабета и артериальной гипертензии.

Наиболее эффективным подходом к нефро- и кардиопротекции наряду со специфической терапией основного почечного заболевания (нозологии) являются контроль АД с достижением целевых уровней и подавление негативных эффектов РААС.



ЛИТЕРАТУРА

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39: S1-266.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int., Suppl.*, 2013, 3: 1-150.
3. Рабочая группа Научного общества нефрологов России. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные положения, определение, диагностика, скрининг, подходы к профилактике и лечению. СПб.: Левша, 2012. 52 с.
4. Rossing P, Hougaard P, Borch-Johnsen K et al. Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 year observational follow up study. *BMJ*, 1996, 313: 779-784.
5. Jager A, Kostense PJ, Ruhe HG et al. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects: five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999, 19: 617-624.
6. Gerstein HC, Mann JF, Pogue J et al. Prevalence and determinants of microalbuminuria in high-risk diabetic and nondiabetic patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study: the HOPE Study Investigators. *Diabetes Care*, 2000, 23(suppl 2): B35-B39.
7. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*, 2010, 375: 2073-2081.
8. Hillege HL, Fidler V, Diercks GFH et al. Urinary Albumin Excretion Predicts Cardiovascular and Noncardiovascular Mortality in General Population. *Circulation*, 2002, 106: 1777-1782.
9. Мосина Н.В., Есаян А.М. Артериальная гипертензия и протеинурия – важнейшие факторы прогрессирования почечной недостаточности. *Нефрология*, 2004, 8(1): 22-28.
10. Palatini P. Glomerular hyperfiltration: a marker of early renal damage in pre-diabetes and pre-hypertension. *NDT*, 2012, 27(Issue 5): 1708-1714.
11. Карабаева А.Ж., Есаян А.М., Каюков И.Г. Дисфункция эндотелия в патогенезе кардиоренальной патологии. *Клинико-лабораторный консилуим*, 2007, 17: 15-21.
12. Clausen P, Feldt-Rasmussen B, Jensen G et al. Endothelial haemostatic factors are associated with progression of urinary albumin excretion in clinically healthy subjects: a 4-year prospective study. *Clin Sci (Colch)*, 1999, 97: 37-43.
13. Ochodnický P, Henning RH, van Dokkum RPE, de Zeeuw D. Microalbuminuria and endothelial

- dysfunction: Emerging targets for primary prevention of end-organ damage. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2006, 47: S151-S162.
14. Jha V, Garcia-Garci G, Iseki K et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*, 2013, 382(7): 260-272.
15. James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. *Lancet*, 2010, 375: 1296-1309.
16. Coresh J, Selvin E, Stevens LA et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*, 2007, 298: 2038-2047.
17. Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2013, 380: 2095-2128.
18. Rao C, Adair T, Bain C, Doi SA. Mortality from diabetic renal disease: a hidden epidemic. *Eur J Public Health*, 2012, 22: 280-284.
19. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL et al. Global prevalence of chronic kidney disease - a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2016, 11: e0158765. doi: 10.1371/journal.pone.0158765.
20. IDF IDF. IDF Diabetes Atlas. 6th ed, 2013.
21. Helmschen LA and Henderson RM. Changes in the distribution of body mass index of white US men, 1890–2000. *Ann Hum Biol*, 2004, 31: 174-181.
22. Dinsa GD, Goryakin Y, Fumagalli E, Sührcke M. Obesity and socioeconomic status in developing countries: a systematic review. *Obes Rev*, 2012, 13: 1067-1079.
23. United States Renal Data System. Atlas of end-stage renal disease in the United States. National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Annual Data Report, 2004.
24. USRDS, 2015.
25. Бикбов Б.Т., Томила Н.А. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998–2013 гг. *Нефрология и диализ*, 2016, 18(2): 98-164.
26. Ничик Т.Е., Каюков И.Г., Есаян А.М. Морфологические изменения почек при артериальной гипертензии в сочетании с умеренной протеинурией. *Нефрология*, 2006, 10(4): 66-71.
27. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. *Сахарный диабет*, 2015, 18(3): 5-23.
28. Чирин А.С. Артериальная гипертензия как социальнозначимая проблема современной России. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*, 2016, 6(1).
29. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*, 2011, 80: 572-586.
30. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med*, 2004, 351: 1296-1305.
31. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol*. 2003, 41(1): 47-55.
32. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*, 2010, 375(9731): 2073-2081.
33. MRFIT study. *JAMA*, 2008, 300(11): 1343-1345.
34. Peterson JC, Adler S, Burkart JM et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease study. *Ann Intern Med*, 1995, 123: 754-762.
35. Appel LJ, Wright JT, Jr, Greene T et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med*, 2010, 363(37): 918-929.
36. Sarnak MJ, Greene T, Wang X et al. The effect of a lower target blood pressure on the progression of kidney disease: long-term follow-up of the modification of diet in renal disease study. *Ann Intern Med*, 2005, 142: 342-351.
37. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16: 2170-2179.
38. The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*, 2015, 373: 2103-2016.
39. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 2016, 387(5): 957-967.
40. Есаян А.М., Титова В.А. Влияние ингибитора ангиотензин-1 конвертирующего фермента (эналаприла) на функцию почки при экспериментальном уменьшении массы действующих нефронов у спонтанно гипертензивных крыс. *Физиол. Журнал*, 1993, 8: 76-78.
41. Turner JM, Bauer C, Abramowitz MK, Melamed ML, Hostetter TH. Treatment of chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2012, 81: 351-362.
42. Есаян А.М. Эссенциальная гипертензия с нефропатией: насколько это актуально в наши дни? *Нефрология*, 2008, 12(2): 16-20.
43. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988–2008. *JAMA*, 2010, 303: 2043-2050.
44. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и соавт. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. *КВТИТ*, 2012, 10(1): 8-12.
45. Thomas G, Xie D, Chen H et al. Prevalence and Prognostic Significance of Apparent Treatment Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease. Report from the CRIC Study. *Hypertension*, 2016, 67(2): 387-396.
46. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*, 2008 Aug 16, 372(9638): 547-553.
47. Fried LF, Duckworth W, Zhang JH et al. Design of combination angiotensin receptor blocker and angiotensin-converting enzyme inhibitor for treatment of diabetic nephropathy (VA NEPHRON-D). *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4: 361-368.
48. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2012, 367: 2204-2213.
49. Williams B, MacDonald ThM, Morant C et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*, 2015, 386(10080): 2059-2068.
50. Navaneethan SD, Bravo E. Aldosterone Breakthrough during Angiotensin Receptor Blocker Use: More Questions than Answers? *CJASN*, 2013, 10: 1637-1639.
51. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, Strippoli GFM. Aldosterone Antagonists for Preventing the Progression of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *CJASN*, 2009, 3: 542-551.
52. Карабаева А.Ж., Есаян А.М., Каюков И.Г. Характеристика ремоделирования левого желудочка у больных с хронической болезнью почек по данным эхокардиографии и влияние на него терапии спиронолактоном. *Клиническая медицина*, 2007, 12: 44-48.
53. Карабаева А.Ж., Есаян А.М., Каюков И.Г., Эммануэль В.Л., Кадинская М.И. Влияние спиронолактона на показатели системы гемостаза и эндотелиальной функции у больных на программном гемодиализе. *Вестник Санкт-Петербургского университета*, 2007, 4(серия 11): 47-53.
54. De Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T et al. ADVANCE Collaborative Group. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *JASN*, 2009, 20: 883-892.
55. PROGRESS Collaborative Group. *Lancet*, 2001, 358: 1033-1041.
56. Bruining N et al. *Coron Artery Dis*, 2009, 20: 409-414.
57. Ceconi C, Francolini G, Bastianon D et al. Differences in the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the endothelial cell apoptosis: in vivo and in vitro studies. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2007, 21: 423-429.
58. Ferrari R. Preserving bradykinin or blocking angiotensin II: the cardiovascular dilemma. *Dialog Cardiovasc Med*, 2004, 9: 71-89.
59. Roush GC, Ernst ME, Kostis JB et al. Head-to-Head Comparisons of Hydrochlorothiazide With Indapamide and Chlorthalidone. *Hypertension*, 2015, 65: 1041-1046.
60. Di Nicolantonio JJ. Hydrochlorothiazide: is it a wise choice? *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2012, 13(6).
61. Calhoun DA, Jones D, Textor S et al. American Heart Association Professional Education Committee. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*, 2008, 117: e510-e526.
62. Acchiardo SR, Skoutakis VA. Clinical efficacy, safety, and pharmacokinetics of indapamide in renal impairment. *Am Heart J*, 1983, 106(1 Pt 2): 237-244.
63. Zoungas S et al. September 19, 2014, at NEJM. org. doi: 10.1056/NEJMoa1407963.
64. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Ходорович Н.А. Оптимизация лечения больных артериальной гипертензией в реальной клинической практике: роль фиксированной комбинации периндоприла А/амлодипина (результаты российской наблюдательной программы КОНСТАНА). *Тер. архив*, 2015, 87(3): 66-70.
65. Jamerson K, Weber MA, Barkis GL et al. ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2008, 359: 2417-2428.
66. Assaad-Khalil SH, Nashaat N. Real-life Effectiveness and Safety of Amlodipine/ Valsartan Single-pill Combination in Patients with Hypertension in Egypt: Results from the EXCITE Study. *Drugs Real World Outcomes*, 2016 Sep, 3(3): 307-315.
67. Chalmers J, Arima H, Woodward M et al. Effects of Combination of Perindopril, Indapamide, and Calcium Channel Blockers in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Results From the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Controlled Evaluation (ADVANCE) Trial. *Hypertension*, 2014, 63: 259-264.
68. Toth H. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovascular Drugs*, 2014, 14(2): 137-145.

О.А. КИСЛЯК¹, д.м.н., профессор, А.В. СТАРОДУБОВА^{1,2}, д.м.н., профессор, Ю.Б. ЧЕРВЯКОВА¹, к.м.н.

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

² Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, Москва

ЛЕЧЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИНЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С МИГРЕНЬЮ

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

Разбирается клинический случай артериальной гипертензии в сочетании с мигренью у женщины репродуктивного возраста. Обсуждается тактика антигипертензивной терапии с позиций лечения артериальной гипертензии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и предотвращения приступов мигрени. Проводится анализ существующих рекомендаций по профилактике кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний у женщин и предлагается алгоритм медикаментозной терапии, основанный на имеющихся данных об общности патофизиологических механизмов развития артериальной гипертензии и мигрени и результатах клинических исследований.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, мигрень, молодой возраст, сердечно-сосудистые заболевания, блокаторы рецепторов ангиотензина, кандесартан.

О.А. KISLYAK¹, MD, Prof., A.V. STARODUBOVA^{1,2}, MD, Prof., Y.B. CHERVYAKOVA¹, PhD in medicine

¹ Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow

² Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow

THERAPY OF ARTERIAL HYPERTENSION AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN WOMAN OF REPRODUCTIVE AGE SUFFERING FROM MIGRAINE. CLINICAL REVIEW

A clinical case of the arterial hypertension in combination with migraine is considered in a woman of a reproductive age. The tactics of the antihypertensive therapy is discussed from the point of view of therapy of arterial hypertension and prevention of cardiovascular diseases and prevention of migraine attacks. Existing recommendations on prevention of cardiovascular and cerebrovascular diseases in women are analyzed and an algorithm of the drug therapy based on the available data about the general nature of pathophysiological mechanism of development of arterial hypertension and migraine is provided.

Keywords: arterial hypertension, migraine, young age, cardiovascular disease, angiotensin blocking receptors, Candesartan.

Согласно последним доступным европейским статистическим данным, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются причиной более 4 млн смертей в Европе ежегодно, что составляет около 45% всех смертей [1]. Известно, что эффективными мерами снижения преждевременной смертности от болезней системы кровообращения являются не только лечение, но также первичная и вторичная профилактика. В связи с этим огромное внимание уделяется выявлению факторов риска (ФР) ССЗ и поражений органов-мишеней (ПОМ) на ранних этапах развития сердечно-сосудистой патологии. Хотя список традиционных ФР ССЗ у мужчин и у женщин одинаков, но многие авторы отмечают, что некоторые из них, прежде всего курение, сахарный диабет 2 типа (СД) и артериальная гипертензия (АГ), у женщин имеют большую значимость, чем у мужчин [2]. У молодых женщин при отсутствии 5 основных ФР (курения, АГ, СД, гиперхолестеринемии и избыточной массы тела) коронарная

болезнь и другие ССЗ встречаются редко. Но только 20% женщин моложе 40 лет удовлетворяют этим критериям низкого риска, в то время как 48% женщин имеют три или более ФР ССЗ [3].

Существуют гендерные различия в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В течение жизни риск возникновения ССЗ у мужчин выше, чем у женщин [2], но за последние десятилетия эти различия уменьшаются за счет снижения риска у мужчин и повышения его у женщин [3]. Более того, в настоящее время в Европе количество смертей женщин от ССЗ выше у женщин (2,2 млн), чем у мужчин (1,8 млн), причем ССЗ являются причиной смерти женщин в 49% случаев, а мужчин – только в 40% случаев [1]. Отмечается также, что эти гендерные различия во многом обусловлены более высоким числом женщин, умирающих от цереброваскулярных заболеваний, прежде всего от мозгового инсульта (МИ) [1].

В крупном исследовании, проведенном в Великобритании, в котором были проанализированы дебюты ССЗ у почти 2 млн пациентов и в задачи которого входило выявление возрастных и гендерных отличий первого проявления ССЗ у мужчин и женщин в возрасте 30–80 лет, было выявлено, что несмотря на то, что ассоциации между полом и первым проявлением ССЗ довольно вариabельны, мужской пол демонстрирует наименьшую ассоциацию с субарахноидальным кровоизлиянием, транзиторной ишемической атакой, геморрагическим инсультом, а наибольшую – с инфарктом миокарда, внезапной сердечной смертью и аневризмой аорты [4]. Соответственно, у женщин обнаружены противоположные ассоциации, которые, однако, максимально выражены в молодом возрасте, а к наступлению менопаузы различия стираются.

Интерес к цереброваскулярной патологии у женщин, в т. ч. мерам профилактики цереброваскулярных событий у женщин, и в репродуктивном возрасте высок. Так, в США опубликованы рекомендации по профилактике инсульта у женщин [5], основанием создания которых стали факты, выявленные во Фрамингемском исследовании, исследованиях NHANES (National Health and Nutrition Examination Study), INTERSTROKE Trial и некоторых других [6–8]. В этих исследованиях было обнаружено, что у женщин риск смерти от МИ выше, чем у мужчин, при АД 160/90 мм рт. ст. у женщин чаще имеется > 3 ФР ССЗ (53 vs 41%), женщины чаще получают антигипертензивную терапию (61,4 vs 56,8%), но реже комбинированную терапию, особенно в пожилом возрасте (старше 60 лет), неконтролируемая АГ чаще встречается у женщин (55,9 vs 50,8%), достижение целевого АД < 140/90 мм рт. ст., особенно в пожилом возрасте реже у женщин, чем у мужчин (23 vs 38%) [5].

Существуют гендерные различия в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В течение жизни риск возникновения ССЗ у мужчин выше, чем у женщин, но за последние десятилетия эти различия уменьшаются за счет снижения риска у мужчин и повышения его у женщин

Сегодня предлагается оценивать факторы риска ССЗ у женщин с позиций их большей или одинаковой с мужчинами значимости в отношении развития инсульта. Помимо «чисто женских» факторов риска мозгового инсульта (беременность, преэклампсия, гестационный диабет, прием оральных контрацептивов и др.), называются факторы риска мозгового инсульта, равные по значению для мужчин и женщин (предшествующее ССЗ, возраст, ожирение, курение и др.). Но что особенно важно – выделяются факторы, имеющие либо большую распространенность в женской популяции пациенток с инсультом, либо вносящие больший вклад в развитие мозгового инсульта у женщин. К таким факторам относятся артериальная гипертензия, сахарный диабет, фибрилляция предсердий

(ФП), психосоциальный стресс, депрессия и мигрень с аурой [5]. Отмечается, что одной с наиболее угрожающих комбинаций факторов риска у молодых женщин является комбинация артериальной гипертензии, приема оральных контрацептивов, курения и мигрени с аурой [5].

Значение такого ФР ССЗ, в т. ч. ФР мозгового инсульта, как артериальная гипертензия, не вызывает сомнений, поэтому неконтролируемая АГ является важнейшим состоянием, требующим коррекции и адекватной медикаментозной терапии для достижения целевого артериального давления с учетом особенностей функционирования сердечно-сосудистой системы у женщин в разных возрастных группах и особенностей действия различных антигипертензивных препаратов [9].

В системе первичной и вторичной профилактики значительно меньше внимания уделяется такому фактору риска ССЗ, прежде всего фактору риска МИ, как мигрень, даже несмотря на то, что в настоящее время доказано, что риск ишемического инсульта достоверно повышается у молодых женщин с мигренью в сочетании с курением и приемом оральных контрацептивов

В системе первичной и вторичной профилактики значительно меньше внимания уделяется такому фактору риска ССЗ, прежде всего фактору риска МИ, как мигрень, даже несмотря на то, что в настоящее время доказано, что риск ишемического инсульта достоверно повышается у молодых женщин с мигренью в сочетании с курением и приемом оральных контрацептивов [10]. И хотя в качестве фактора риска не только МИ, но и инфаркта миокарда и других проявлений коронарной болезни называется определенная форма мигрени, а именно мигрень с аурой, имеются работы, в которых повышение риска кардиоваскулярной патологии отмечено и при мигрени без ауры [11]. Анализ характера головных болей и выявление проявлений мигрени, равно как и диагностика данного состояния, у женщин с артериальной гипертензией репродуктивного возраста проводится крайне редко, хотя известно, что мигренью страдает 10–12% в популяции, а у женщин она встречается в 2–3 раза чаще, чем у мужчин [12].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Женщина, 41 год. Обратилась к врачу в связи со стойким повышением АД до 160/90 мм рт. ст. (однократно регистрировалось АД 170/100 мм рт. ст.), сопровождающимся головными болями, с целью подбора антигипертензивной терапии.

Больная связывает головные боли с подъемами АД, даже несмотря на то, что головные боли у нее были с подросткового возраста, а с момента наступления менархе в возрасте 14 лет головные боли стали отмечаться в основном в перименструальный период, а с 19 лет ей стали говорить о наличии у нее менструальной формы мигрени.

Ее заболевание характеризовалось наличием приступов умеренной степени тяжести, легко купирующихся анальгетиками. В подростковом и молодом возрасте повышения АД не было. На фоне приема оральных контрацептивов существенной динамики приступов не было. Во время первой беременности в возрасте 25 лет после первого триместра беременности приступов мигрени не было, артериальной гипертензии не было. В период между двумя беременностями оральные контрацептивы не принимала, приступы мигрени были редкими и неинтенсивными. АД не повышалось. Во время второй беременности в возрасте 31 года была выявлена гестационная артериальная гипертензия с подъемами АД до 160/90 мм рт. ст., приступов мигрени после первого триместра беременности не было, но за время беременности у больной была выраженная прибавка массы тела – 16 кг. После этой беременности больной не удалось снизить вес (в настоящее время у больной избыточная масса тела, индекс массы тела (ИМТ) 28 кг/м²), а артериальное давление периодически повышалось, в связи с чем она нерегулярно принимала антигипертензивные препараты (в основном диуретики и бета-блокаторы).

Анализ характера головных болей и выявление проявлений мигрени, равно как и диагностика данного состояния, у женщин с артериальной гипертензией репродуктивного возраста проводится крайне редко, хотя известно, что мигренью страдает 10–12% в популяции, а у женщин она встречается в 2–3 раза чаще, чем у мужчин

В течение последних трех лет атаки менструальной мигрени стали более продолжительными и интенсивными, а недавно появились приступы головных болей с тошнотой и иногда с рвотой сначала 3–4 раза в месяц, а последние полгода до 10 раз в месяц, плохо купирующиеся анальгетиками и нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), которые пациентка принимает в большом количестве, при измерениях артериальное давление было повышенным. Постоянно принимает оральные контрацептивы, курит 5–7 сигарет в сутки (при попытках отказаться от курения больная набирала вес).

При осмотре по органам патологии не выявлено, окружность талии (ОТ) 84 см. При обследовании у больной было выявлено: общий холестерин – 4,9 ммоль/л, триглицериды 1,8 ммоль/л, креатинин 75 мкмоль/л, калий 4,2 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) 91 мл/мин/1,73 м², глюкоза натощак 4,7 ммоль/л, однако при оральном глюкозотолерантном тесте уровень глюкозы был 8,9 ммоль/л. При ЭхоКГ данных за гипертрофию миокарда левого желудочка (ГЛЖ) и диастолическую дисфункцию не обнаружено, на ЭКГ изменений не найдено, толщина интимы-медиа сонной артерии (ТИМ ОСА) 0,7 мм. Осмотр невропатолога патологии не выявил.

ДИАГНОЗ И ОЦЕНКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА У ПАЦИЕНТКИ

У пациентки была диагностирована артериальная гипертензия первой степени. Проведенное обследование не выявило сахарного диабета, поражения органов-мишеней. Оценка 10-летнего фатального риска ССЗ по шкале SCORE (System of Coronary Risk Estimation), которая учитывает лишь пол, уровень систолического АД (САД), курение, возраст и уровень общего холестерина, показала низкий (<1%) риск смерти от сердечно-сосудистого заболевания в течение 10 лет у данной пациентки.

Однако у пациентки обнаружены множественные факторы риска (> 3 ФР) ССЗ: курение, избыточная масса тела, абдоминальное ожирение (АО), дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, метаболический синдром (МС), что даже при АГ первой степени согласно Рекомендациям Европейского общества по артериальной гипертензии (2013) и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (2010) свидетельствует об умеренном/высоком общем сердечно-сосудистом риске (риск 2–3) [13, 14].

Степень сердечно-сосудистого риска (особенно риска МИ) у пациентки повышается и в связи с наличием у нее мигрени в сочетании с курением [5], т. к. курение, особенно у женщин в комбинации с самыми разными ФР, в т. ч. при метаболическом синдроме, ухудшает прогноз заболеваемости и смертности [15]. Диагноз мигрени у пациентки может быть установлен на основании последней версии рекомендаций Международного общества заболеваний, протекающих с головными болями (2013) [16]. Согласно предложенной в этих рекомендациях классификации и приведенным критериям диагноза, у пациентки длительное время была менструальная мигрень без ауры, а в настоящее время состояние можно оценить как хроническую мигрень. Современный взгляд на хроническую мигрень заключается в том, что данное состояние считается осложнением эпизодической мигрени, преимущественно у женщин вследствие усиления и утяжеления симптоматики.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И МИГРЕНЬ

Прежде всего, следует отметить, что головные боли, которые пациентка связывала с повышением артериального давления, в действительности, по-видимому, являлись проявлением хронической мигрени. Действительно, долгое время поддерживалась точка зрения, что головная боль является одним из самых важных клинических симптомов повышения АД. Однако в настоящее время по результатам многочисленных исследований сделан обоснованный вывод о том, что умеренное повышение АД не может быть причиной головных болей у пациентов с АГ, только некоторые тяжелые формы АГ в редких случаях могут проявляться головными болями [10]. В рекомендациях Международного общества заболеваний, протекающих с головными болями (2013), указываются возможные

причины АГ, вызывающей головные боли: феохромоцитомы, гипертонический криз с острой гипертензивной энцефалопатией, преэклампсия [16]. Характер этих болей пульсирующий, а локализация, как правило, затылочная, редко лобная область.

В настоящее время по результатам многочисленных исследований сделан обоснованный вывод о том, что умеренное повышение АД не может быть причиной головных болей у пациентов с АГ, только некоторые тяжелые формы АГ в редких случаях могут проявляться головными болями

Что касается взаимосвязи АГ и мигрени, то все еще нет ясности в вопросе о том, может ли АГ усиливать проявления мигрени. Существующие данные противоречивы: так, считается, что между мигренью и САД существует обратная корреляция, а диастолическое артериальное давление (ДАД) демонстрирует прямую корреляцию с интенсивностью болей при мигрени, в то же время есть исследования, в которых показано, что неконтролируемая АГ может приводить к усилению проявлений мигрени [17]. Определенный вклад в формирование стабильной АГ у пациентки мог внести неконтролируемый избыточный прием НПВС, т. к. ряд препаратов этой группы могут усиливать АГ и поддерживать более высокий уровень АД. Одним из объяснений этих разноречивых данных является предположение о том, что оба состояния являются проявлением общей системной патологии с минимумом взаимных влияний, но при наличии выраженной эндотелиальной дисфункции, периферической вазоконстрикции, повышении сосудистой жесткости [10, 17].

Помимо артериальной гипертензии, у пациентки был выявлен симптомокомплекс метаболического синдрома, включающий абдоминальное ожирение, гипертриглицеридемию и нарушение углеводного обмена. Возникновение метаболических нарушений в рамках МС у пациентки было связано с прибавкой массы тела во время беременности. Ранее нами было показано, что избыточная прибавка массы тела во время беременности у женщин с нормальной массой тела ассоциирована с высоким риском развития избыточной массы тела и ожирения, дислипидемии, прежде всего гипертриглицеридемии, постпрандиальной гликемии в отдаленные сроки после родов (5 лет и более) [18].

Ожирение является одним из наиболее важных ФР ССЗ у женщин. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2008 г., более 1,4 млрд взрослых людей в возрасте 20 лет и старше страдали от избыточной МТ, из них ожирением – свыше 200 млн мужчин и почти 300 млн женщин. По последним данным, в период с 1980 по 2013 г. в мире отмечено увеличение доли взрослых, имеющих индекс массы тела (ИМТ) выше 25 кг/м², с 28,8 до 36,9% у мужчин и с 29,8 до 38% у женщин. Хотя после 2006 г. темпы роста числа взрослых пациентов с ожирением в развитых странах замедлились, но ни в

одной стране мира на настоящий момент не удалось остановить этот рост [19].

По последним данным, характеристики АО (ОТ) лучше позволяют предсказывать риск ССЗ у женщин, чем ИМТ. В клинических исследованиях установлено, что у женщин ОТ более тесно связана с повышенным риском возникновения СД, чем ИМТ. Ассоциация мигрени, ожирения и метаболического синдрома активно обсуждается в медицинской литературе. Показано, что пациенты с мигренью часто имеют множественные метаболические нарушения, включающие инсулинорезистентность, снижение выработки адипонектина, дислипидемию и висцеральное ожирение, но в отличие от артериальной гипертензии развитие ожирения у пациентов с мигренью является важным фактором риска трансформации эпизодической мигрени в хроническую мигрень [20].

Нельзя исключить, что абдоминальное ожирение в структуре метаболического синдрома, возникшее у пациентки с мигренью, стало, с одной стороны, причиной утяжеления у нее мигрени с переходом менструальной мигрени в хроническую мигрень. С другой стороны, оно повлияло на развитие стабильной гипертензии и возрастанию сердечно-сосудистого риска до умеренного/высокого. Общность патогенеза МС и мигрени подтверждается тем, что многие трансмиттеры и гормоны, включая адипонектин, лептин, орексин-А, вовлечены в патогенез мигрени, метаболически активные адипоциты и макрофаги продуцируют многие медиаторы мигрени, которые повышаются на пике острого приступа мигрени [20].

ВРАЧЕБНАЯ ТАКТИКА

С целью проведения первичной профилактики сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности и в связи с вероятностью взаимовлияний имеющихся у нее коморбидных состояний пациентке необходимо рекомендовать комплексный подход к терапии с учетом наличия у нее АГ, метаболического синдрома, дислипидемии, нарушений углеводного обмена и хронической мигрени.

Профилактические мероприятия должны включать полный отказ от курения, дозированное (но не чрезмерное) увеличение физических нагрузок, рационализацию питания и адекватную медикаментозную терапию для достижения целевых цифр АД и коррекции дислипидемии.

В Европейских рекомендациях по лечению дислипидемии (2016) приводятся целевые цифры липопротеинов низкой плотности (ЛНП), которые необходимо достичь при лечении пациентов очень высокого риска (< 1,8 ммоль/л), у пациентов высокого риска (< 2,6 ммоль/л) и у пациентов умеренного риска (< 3,0 ммоль/л) [21]. Учитывая, что у пациентки нами был определен сердечно-сосудистый риск 2–3, ей необходимо снизить уровень ЛНП как минимум до уровня менее 3,0 ммоль/л. В недавно завершеном исследовании HOPE 3 в течение 5,6 года как раз наблюдались пациенты умеренного риска [22]. В двух группах проводилась гиполипидемическая терапия розувастатином 10 мг (n = 6,361) или плацебо (n = 6,344).

При терапии розувастатином была достигнута первая первичная конечная точка: «сердечно-сосудистая смерть/инфаркт миокарда/мозговой инсульт (розувастатин vs плацебо, 3,7 vs 4,8%, $p = 0,002$) и вторая первичная конечная точка: «сердечно-сосудистая смерть/инфаркт миокарда/мозговой инсульт/внезапная смерть/сердечная недостаточность/ревааскуляризация (розувастатин vs плацебо, 4,4 vs 5,7%, $p < 0.001$), что, по сути, позволяет рекомендовать эту терапию широкому кругу пациентов умеренного риска, в т. ч. нашей пациентке.

Однако основой лечебной тактики у данной пациентки является лечение АГ и достижение целевых цифр АД. Сегодня целевыми цифрами АД для всех пациентов с АГ считаются цифры менее 140/90 мм рт. ст. (для пациентов с АГ и СД менее 140/85 мм рт. ст.) [13]. Несмотря на появление результатов исследования SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), которые предполагают применение более низкого уровня систолического АД – менее 120 мм рт. ст., т. к. достижение такого уровня в данном исследовании приводило к уменьшению частоты развития смертельных и несмертельных тяжелых осложнений ССЗ, а также результаты недавно опубликованного метаанализа [23], снижение САД менее 120 мм рт. ст. и даже менее 130 мм рт. ст. у большинства пациентов с АГ не представляется целесообразным. Косвенным подтверждением этого являются результаты исследования HOPE-3, в котором? помимо оценки влияния на конечные точки розувастатина, пациентам умеренного риска назначалась терапия кандесартаном в дозе 16 мг + гидрохлоротиазидом в дозе 12,5 мг ($n = 6,356$) или плацебо ($n = 6,349$) [22]. Результаты исследования свидетельствуют о том, что назначение гипотензивной терапии пациентам умеренного риска с САД менее 140 мм рт. ст. (т.е. при отсутствии артериальной гипертензии) не приводит к достоверному снижению риска ССЗ и улучшению прогноза у таких больных. Только у пациентов с АД $> 143,5$ мм рт. ст. было получено снижение сердечно-сосудистого риска на 27%. В данном случае пациентке показана антигипертензивная терапия для достижения АД менее 140/90 мм рт. ст. Учитывая наличие у нее мигрени, нежелательно снижать уровень САД ниже 120 мм рт. ст., т. к. при таком уровне АД риск развития мигрени на 56% выше, чем при САД 140 мм рт. ст., что должно отразиться на применяемых у нее дозировках антигипертензивных препаратов (АГП) [10].

Ожирение является одним из наиболее важных ФР ССЗ у женщин. По данным Всемирной организации здравоохранения за 2008 г., более 1,4 млрд взрослых людей в возрасте 20 лет и старше страдали от избыточной МТ, из них ожирением – свыше 200 млн мужчин и почти 300 млн женщин

Для лечения АГ рекомендуется использование пяти основных классов АГП: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов АТ II

(БРА), антагонисты кальция (АК), β -адреноблокаторы (ББ) и диуретики, для которых способность предупреждать развитие ССЗ доказана в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях [13]. Все эти классы препаратов подходят для стартовой и поддерживающей терапии как в виде монотерапии, так и в составе определенных комбинаций.

На выбор препарата оказывают влияние многие факторы, наиболее важными из которых являются факторы риска ССЗ, ПОМ, наличие различных ССЗ, сопутствующие состояния, в данном случае метаболический синдром, нарушение толерантности к глюкозе и хроническая мигрень. Именно данное сочетание и должно повлиять на выбор класса АГП, а также конкретного представителя класса при назначении лечения.

В Европейских рекомендациях по лечению дислипидемии (2016) приводятся целевые цифры липопротеинов низкой плотности, которые необходимо достичь при лечении пациентов очень высокого риска ($< 1,8$ ммоль/л), у пациентов высокого риска ($< 2,6$ ммоль/л) и у пациентов умеренного риска ($< 3,0$ ммоль/л)

Среди препаратов, продемонстрировавших способность оказывать положительное влияние на разных стадиях сердечно-сосудистого континуума как при наличии АГ, так и без нее, особое место занимают препараты, блокирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). Ренин-ангиотензин-альдостероновая система играет центральную роль как в возникновении АГ, так и в реализации патофизиологических процессов, которые в конечном итоге приводят к серьезным сердечно-сосудистым осложнениям, таким как мозговой инсульт, инфаркт миокарда, сосудистое ремоделирование, нефропатия, застойная сердечная недостаточность и др. Неблагоприятные эффекты ангиотензина II выражаются в вазоконстрикции, пролиферации, задержке натрия и воды, формировании ГЛЖ, повышении АД и др. Большое значение имеет тот факт, что в ряду состояний, при которых рекомендуются блокаторы РААС, важное место занимают нарушения липидного, углеводного обмена, сахарный диабет и метаболический синдром. Показано, что при инсулинорезистентности СД 2 типа и МС повышается активность РААС, повышается продукция системного и локального ангиотензина (АТ) II, а также отмечается увеличение экспрессии генов рецепторов АТ₁, что, по-видимому, способствует усилению реализации отрицательных эффектов АТ II. Эти данные свидетельствуют в пользу необходимости использования блокаторов РААС у таких больных, причем все больше данных свидетельствуют о наибольшей эффективности в случае МС применения БРА. Практически для всех БРА характерно положительное влияние на метаболические процессы и способность предотвращать развитие СД. Так, в исследовании ALPINE БРА кандесартан не только продемонстрировал свою антигипертензивную эффективность, но и метаболиче-

скую нейтральность и способность предотвращать развитие сахарного диабета типа 2 и ССЗ. СД типа 2 был диагностирован у 4,1% пациентов контрольной группы, в группе кандесартана – всего 0,5% [24].

Основными свойствами AT1-рецепторов являются медиация вазоконстрикции и повышение АД, реабсорбции натрия в почечных канальцах, пролиферации клеток, в т. ч. гладкомышечных клеток в сосудах и сердце, что приводит к ремоделированию сосудистой стенки, гипертрофии миокарда, а также снижение эндотелиальной функции и усиление транспорта липопротеинов низкой плотности в сосудистую стенку. Для AT1-рецепторов также характерна активация симпатико-адреналовой системы, повышение чувствительности барорецепторов, задержка жидкости в организме. Свойства AT2-рецепторов во многом противоположны. Они способствуют дифференцировке клеток, регенерации тканей, апоптозу и, возможно, вазодилатации, подавляют клеточный рост. Применение блокаторов рецепторов ангиотензина II позволяет осуществлять блокаду AT1-рецепторов при сохранении способности циркулирующего ангиотензина II взаимодействовать с AT2.

Наибольшую прочность связывания с AT1-рецепторами продемонстрировал представитель группы БРА кандесартан. Он не только прочно связывается с AT1-рецепторами, но и медленно диссоциирует из образовавшейся связи с ними. Блокаду AT1-рецепторов кандесартаном не может преодолеть даже значительное количество AII. Медленная диссоциация кандесартана из связи с рецепторами (диссоциация полувыведения из AT1-рецепторов составляет 152 мин для кандесартана) способствует его накоплению и повторному связыванию с AT1-рецепторами. По способности вытеснять AII из связи с AT1-рецепторами человека кандесартан также превосходит другие БРА [24].

Этот же класс АГП продемонстрировал церебропротективные эффекты у пациентов с острым мозговым инсультом после МИ, а также положительное влияние на когнитивную функцию у пациентов с мигренью. Из всех сартанов наибольшие церебропротективные эффекты продемонстрировал кандесартан, в т. ч. в исследованиях ACCESS (Acute Candesartan Cilexetil Evaluation in Stroke Survivors) и SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) [25, 26].

Существует экспериментальное подтверждение церебропротективных свойств кандесартана. Так, было показано, что низкие дозы кандесартана, не снижающие АД, способны предотвращать МИ у гипертензивных крыс, а также были продемонстрированы преимущества кандесартана, несмотря на его гидрофильность, перед другими БРА при проникновении через гематоэнцефалический барьер, что позволяет этому препарату снижать неврологический дефицит и уменьшать размер очага инсульта [25]. Экспериментально было доказано, что кандесартан обеспечивает длительный ангиогенный эффект, что, по мнению ряда авторов, играет определяющую роль в нейровосстановительном процессе после инсульта, т. к. способствует нейрогенезу и синаптогенезу [26].

Применительно к данной пациентке особый интерес представляет анализ возможностей терапии кандесартаном пациентов с мигренью в целях предотвращения приступов мигрени и уменьшения симптоматики. В одном из исследований 60 пациентов с мигренью были рандомизированы в группы пациентов 18–65 лет, получающих кандесартан в дозе 16 мг и плацебо [25]. Лечение проводилось в течение 12 недель. Анамнез заболевания включал длительность заболевания как минимум 1 год, количество атак 2–6 в месяц, средний возраст на момент возникновения мигрени 19,2 года. В анализ вошли результаты лечения 12 мужчин и 45 женщин (средний возраст 43,8 года). Первичной конечной точкой было число дней с головной болью, а разнообразные вторичные конечные точки включали в себя число ней с мигренью и индекс тяжести головной боли.

Характеристики АО (ОТ) лучше позволяют предсказывать риск ССЗ у женщин, чем ИМТ. В клинических исследованиях установлено, что у женщин ОТ более тесно связана с повышенным риском возникновения СД, чем ИМТ

В группе пациентов, получавших кандесартан, отмечалось снижение первичной конечной точки на 26% ($p = 0,001$). Среднее число дней с мигренью в этой группе было 9,0 vs 12,6 в группе плацебо ($p < 0,001$). Вторичные конечные точки (среднее число часов с головной болью, среднее число часов с мигренью, средние дозы анальгетиков и триптанов и др.) снизились еще более значительно и высокодостоверно – на 64%. Число нежелательных эффектов в группе кандесартана было сопоставимо с группой плацебо. Это и другие исследования позволили включить единственный БРА кандесартан в дозе 16 мг в перечень препаратов, рекомендованных для профилактики мигрени [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При выборе антигипертензивной терапии пациентки 41 года умеренного/высокого риска с артериальной гипертензией первой степени, метаболическим синдромом и мигренью можно рекомендовать использование блокатора рецепторов ангиотензина кандесартана в дозе 16 мг в виде монотерапии. Обоснованность данного выбора определяется тем, что кандесартан, являясь АГП из группы БРА, способен реализовать все положительные свойства данной группы (стойкий антигипертензивный эффект с минимумом побочных эффектов и высокой приверженностью пациентов к лечению, метаболическая нейтральность, способность снижать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, предотвращать развитие СД), проявив и свои особые свойства (максимальная прочность связывания с AT1-рецептором, медленная диссоциация из связи с рецептором, церебропротективные свойства, в т. ч. в отношении профилактики МИ, свободное проникновение через гематоэнцефалический

барьер и, наконец, уникальное профилактическое влияние на мигрень, частоту и интенсивность приступов мигрени). Наряду с оригинальным препаратом, всеми перечисленными свойствами обладает препарат Ордисс® (Teva) – генерический кандесартан цилексетил, высокое качество которого подтверждается производством в соответствии со стандартами GMP, а полное соответствие оригинатору – исследованиями на терапевтическую и биоэквивалентность.

При необходимости, если целевое АД менее 140/90 мм рт. ст. у пациентки не будет достигнуто, кандесартан может быть рекомендован в комбинированной терапии с другими АГП. В этих случаях предпочтительны фиксированные комбинации для повышения приверженности пациентов к лечению [13, 14]. Фиксированные комбинации могут вклю-

чать тиазидные диуретики (при метаболическом синдроме предпочтителен гидрохлоротиазид в дозе 12,5 мг). Именно комбинация кандесартана в дозе 16 мг и гидрохлоротиазида в дозе 12,5 мг в исследовании HOPE-3 у пациентов умеренного риска доказала свою эффективность при наличии АГ и САД >143 мм рт. ст. [22]. С 2016 г. имеется возможность использовать единственную высокоэффективную генерическую фиксированную комбинацию кандесартана и гидрохлоротиазида Ордисс® Н (Teva).

Антигипертензивная терапия у данной пациентки может, помимо БРА или комбинации БРА с тиазидным диуретиком, включать и ББ (метопролол в дозе 47,5–200 мг/сут или небиволол 5 мг/сут), т. к. эти препараты, так же как кандесартан, рекомендованы для профилактики мигрени [27].



ЛИТЕРАТУРА

- Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *European Heart Journal*, 2016, 0: 1–14. doi:10.1093/eurheartj/ehw334.
- Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation*, 2011, 123: 1243–62.
- Towfighi A, Zheng L, Ovbiagele B. Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence. *Arch Intern Med*, 200, 169: 1762–1766.
- George J, Rapsomaniki E, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, Herrett E, Smeeth L, Timmis A, Hemingway H. How Does Cardiovascular Disease First Present in Women and Men? Incidence of 12 Cardiovascular Diseases in a Contemporary Cohort of 1 937 360 People. *Circulation*, 2015, 132: 1320–1328. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013797.
- Guidelines for the Prevention of Stroke in Women A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2014, 45: 1545–1588. DOI: 10.1161/01.str.0000442009.06663.48.
- O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusuf K, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S, INTERSTROKE Investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*, 2010, 376: 112–123.
- National Center for Health Statistics. Health, United States, 2011. Hyattsville, MD: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, 2012. <http://www.cdc.gov/nchs/hus/contents2011.htm#031>. Accessed December 31, 2012.
- Seshadri S, Beiser A, Kelly-Hayes M, Kase CS, Au R, Kannel WB, Wolf PA. The lifetime risk of stroke: estimates from the Framingham Study. *Stroke*, 2006, 37: 345–350.
- Подзолков В.И., Брагина А.Е. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: фокус на лечение женщин. *Лечебное дело*, 2013, 2: 31–38.
- Табеева Г.Р., Муранова А.В., Кострыгина Е.Н., Сергеев А.В. Мигрень и артериальная гипертензия. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*, 2015, 7(4): 4–10.
- Kurth T, Diener HC. Current views of the risk of stroke for migraine with and migraine without aura. *Curr Pain Headache Rep*, 2006, 10(3): 214–20.
- Boubacar S, Assadeck H, Diallo IM, Cisse O, Ntenga P, Adjii DB, Diagne NS, Maiga DD, Adehossi EO, Maiga Y, Toure K, Ndiaye M, Diop AG, Ndiaye MM. Migraine in women: what specificities? A review. *J Womens Health Care*, 2017, 6: 1, doi: 10.4172/2167-0420.1000349.
- 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*, 2013, 31: 1281–1357.
- Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии*, 2010, 3: 5–26.
- Keto J, Ventola H, Jokelainen J, Linden K, Keinänen-Kiukkaanniemi S, Timonen M, Ylisaukko-oja T, Auvinen J. Cardiovascular disease risk factors in relation to smoking behaviour and history: a population-based cohort study. *Open Heart*, 2016, 3: e000358. doi: 10.1136/openhrt-2015-000358.
- The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). *Cephalalgia*, 2013, 33(9): 629–808. International Headache Society 2013 Reprints and permissions: sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav DOI: 10.1177/0333102413485658.
- Hamed SA. Blood pressure changes in patients with migraine: evidences, controversial views and potential mechanisms of comorbidity. *J Neurology and Neuroscience*, 2010, 2: 2. doi:10.3823/306.
- Стародубова А.В., Драенкова О.В., Кисляк О.А., Копелев А.М., Косюра С.Д., Хаутиева Ф.М., Сергиенко В.И., Говорун В.М., Джеджева Л.В. Особенности жирового обмена у молодых женщин с избыточным и нормальным приростом массы тела во время беременности. *Вестник Российского государственного медицинского университета*, 2009, 2: 10–15.
- Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, Rayner M. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. European Heart Network, Brussels, European Society of Cardiology, Sophia Antipolis, 2012. 122 p.
- Sachdev A, Marmura MJ. Metabolic syndrome and migraine. *Frontiers in Neurology*, 2012, 3: 8. DOI: 10.3389/fntr.2012.00161.
- 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016 Aug 27. pii: ehv272. [Epub ahead of print]. *Eur Heart J*, 2016, 37(39): 2999–3058.
- Cushman WC, Goff DC. More HOPE for prevention with statins. *New Engl J Med*, 2016, DOI: 10.1056/NEJMe1603504. Copyright © 2016 Massachusetts Medical Society.
- Bundy J D, Li C, Stuchlik P, Bu X, Kelly TN, Mills KT, He H, Chen J, Whelton PK, He J. Systolic Blood Pressure Reduction and Risk of Cardiovascular Disease and Mortality A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. doi: 10.1001/jamacardio.2017.1421 Published online May 31, 2017.
- Zheng Z, Shi H, Jia J, Li D, Lin S. A systematic review and meta-analysis of candesartan and losartan in the management of essential hypertension. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 2011, Published online March 18, 1470320310391503.
- Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003, 289(1): 65–69.
- Soliman S, Ishrat T, Pillai A, Somanath P R, Ergul A, El-Remessy AB, Fagan SC. Candesartan Induces a Prolonged Proangiogenic Effect and Augments Endothelium-Mediated Neuroprotection after Oxygen and Glucose Deprivation: Role of Vascular Endothelial Growth Factors A and B. *J Pharmacol Exp Ther*, 349: 444–457.
- The 2012 AHS/AAN Guidelines for Prevention of Episodic Migraine: A Summary and Comparison With Other Recent Clinical Practice Guidelines. *Headache*, 2012, 52: 930–945.

Н.А. МОРИНА, О.Д. САВКОВА, Е.А. ФЕДОРОВА, И.Л. ЦАРЕВ, А.Б. ФРОЛКОВА, А.Э. ЦЫГАНКОВА, А.А. СОКОЛОВА, к.м.н.,
Д.А. НАПАЛКОВ, д.м.н., профессор, В.В. ФОМИН, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

ОСОБЕННОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ, НАЗНАЧАЕМОЙ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ И ХИРУРГИЧЕСКОМ ОТДЕЛЕНИЯХ УНИВЕРСИТЕТСКОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ

Лечение артериальной гипертензии (АГ), несмотря на большой выбор антигипертензивных препаратов, в настоящее время остается одной из актуальнейших проблем в современной кардиологии. Однако схемы, применяемые в реальной клинической практике, не всегда соответствуют существующим рекомендациям, в частности, Европейского общества по борьбе с гипертонией (European Society of Hypertension, ESH) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC). Так, пациенты с 2–3 степенью повышения артериального давления (АД) и высоким или очень высоким добавочным риском часто не получают требующуюся в данных клинических ситуациях комбинированную терапию.

Согласно рекомендациям ESH и ESC, пациентам, имеющим АГ низкого/среднего риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смерти от них, возможно назначение монотерапии при достижении целевых значений АД [1]. Пациентам с высоким или очень высоким риском ССО и/или АГ 2–3-й степени сразу должна назначаться комбинация из двух препаратов. Если же целевые значения АД не достигаются, то применяется либо комбинация из двух препаратов в максимальных терапевтических дозах, либо производится смена комбинации препаратов, либо добавляются 3-й, 4-й и так далее антигипертензивный препарат [2, 3]. Комбинированная терапия также может быть назначена и пациентам, имеющим АГ с низким/средним риском развития ССО при недостижении целевых значений АД [3, 4].

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые осложнения, антигипертензивная терапия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, блокаторы «медленных» кальцевых каналов.

N.A. MORINA, O.D. SAVKOVA, E.A. FEDOROVA, I.L. TSAREV, A.B. FROLKOVA, A.E. TSYGANKOVA, A.A. SOKOLOVA, PhD in medicine, D.A. NAPALKOV, PhD in medicine, Prof., V.V. FOMIN, corresponding member of RAS, MD, Prof.

Sechenov First Moscow State Medical University

PECULIARITIES OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY INDICATED IN THERAPEUTIC AND SURGICAL DEPARTMENTS OF THE UNIVERSITY CLINICAL HOSPITAL

Treatment of arterial hypertension (AH) despite the large variety of antihypertensive drugs currently remains one of the most urgent problems in modern cardiology. However, the scheme used in clinical practice does not always correspond to existing recommendations, in particular, of the European Society of Hypertension, ESH, and the European Society of Cardiology, ESC. Thus, patients with 2–3 degree increase blood pressure (BP) and high or very high added risk often do not get the combination therapy that is required for them in this clinical environment.

According to the recommendations of the ESH and ESC patients with hypertension of low/medium risk of development of cardiovascular complications (CVC) and death from them a monotherapy can be prescribed if targeted AP values are achieved [1]. Patients with high or very high risk of CCO and/or AG of Degree 2 and 3 immediately must be prescribed a combination of the two drugs. If the target blood pressure values are not attained, either a combination of two drugs at the maximum therapeutic doses, or replacement of the combination of drugs is prescribed or the 3d, 4th and so on antihypertensive drug is added [2, 3]. Combination therapy may also be administered to patients with hypertension with low/medium risk of development of CVC if the target AP are not reached [3, 4].

Keywords: arterial hypertension, cardiovascular complications, antihypertensive therapy, angiotensin converting enzyme inhibitors, renin-angiotensin-aldosterone system blockers, slow calcium channel blockers.

Цель данного исследования – сопоставить антигипертензивную терапию (АГТ), назначаемую пациентам с АГ в ходе рутинной клинической практики терапевтического и хирургического отделений Университетской клинической больницы, и АГТ, рекомендуемую экспертами ESH и ESC.

Материал и методы. На базе Университетской клинической больницы № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова было проведено ретроспективное одномоментное поперечное исследование пациентов с АГ на предмет наличия или отсутствия адекватной АГТ. Всего было проанализировано 904 истории болезни пациентов, выписанных из терапевтического и хирургического отделений

Университетской клинической больницы одного из крупнейших медицинских вузов страны за период 2011–2015 гг. По полученным данным проводилась ретроспективная оценка АГТ у пациентов с АГ различной степени и разного добавочного риска. Статистическая обработка выполнена с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics 21.

Результаты. Было проанализировано 904 истории болезни; из их числа у 351 пациента (у 237 – в терапевтическом отделении (ТО) и у 114 – в хирургическом отделении (ХО)) была диагностирована АГ. Среди пациентов ТО женщин оказалось больше, чем мужчин (56,5% vs. 43,5%), средний возраст составил 68,2 года. В ХО, напротив, преобладали мужчины (89,5% vs. 10,5%), средний

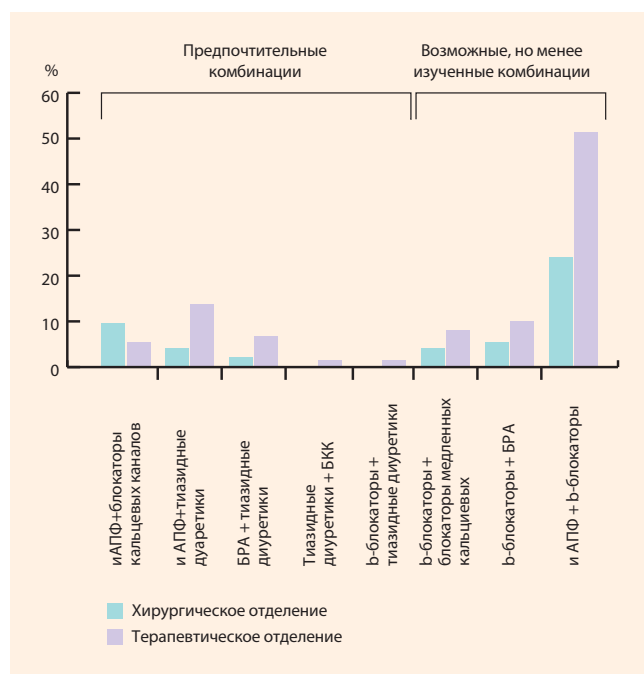
возраст – 64,9 года. По данным анамнеза, чаще всего отмечалась 3 степень повышения АД ($> 180/100$ мм рт. ст.): у 73,8% ($n = 175$) в ТО и у 79,8% ($n = 91$) в ХО. Существенно реже встречалась АГ 2 степени повышения АД: в ТО – в 21,9% ($n = 52$), в ХО – в 20,2% ($n = 23$) случаев. АГ 1 степени была выявлена у 4,2% пациентов из общего числа гипертоников только в ТО, что может быть связано с тем, что реальная выявляемость умеренно повышенного АД в хирургическом стационаре существенно ниже.

При сравнении структуры монотерапии в отделениях стоит отметить, что хирурги отдают предпочтение ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (46,7%; $n = 14$), а терапевты – β -блокаторам (49%; $n = 24$)

Наиболее часто в обоих отделениях для лечения АГ применялась двойная комбинированная АГТ: у 42,2% ($n = 100$) в ТО и у 39,5% ($n = 45$) в ХО. Пациентам с АГ различной степени чаще не назначалась должная терапия в ХО (9,6% vs. 1,3% в ТО), а комбинации из 3 препаратов, наоборот, чаще использовались в ТО (29,5% vs. 21,6% в ХО).

При сравнении структуры монотерапии в отделениях стоит отметить, что хирурги отдают предпочтение ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (46,7%; $n = 14$), а терапевты – β -блокаторам (49%; $n = 24$). Блокаторы кальциевых каналов (БКК) в обоих отделениях назначаются с одинаковой частотой.

Рисунок 1. Комбинированная антигипертензивная терапия у пациентов, находящихся в терапевтическом и хирургическом отделениях одного из стационаров г. Москвы



Предпочтительными комбинациями, имеющими наилучшую доказательную базу по влиянию на конечные точки, по мнению экспертов ESC/ESH, считаются блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (БРА) (иАПФ или сартан) + тиазидные (тиазидоподобный) диуретики / антагонисты кальция. При подробном анализе двойной комбинированной АГТ следует отметить, что предпочтительные комбинации в ТО и ХО пациенты с АГ получали приблизительно с одинаковой частотой: в ТО – в 31% ($n = 31$) случаев, в ХО – в 28,9% случаев. Нежелательная комбинация (иАПФ + сартан) не назначалась ни в одном из отделений.

При выборе комбинации из двух антигипертензивных препаратов и в ТО, и в ХО предпочтение отдавалось сочетанию иАПФ и β -блокатора (52%, $n = 52$ и 53,3%, $n = 24$ соответственно) (рис. 1).

При назначении 3 антигипертензивных препаратов в ТО наиболее часто применялись комбинации: β -блокатор + иАПФ + диуретик – 45% ($n = 31$), β -блокатор + иАПФ + БКК – 17,4% ($n = 12$), с одинаковой частотой применялись сочетания: БРА + β -блокатор + диуретик и иАПФ + БКК + диуретик (по 11,6%, $n = 8$). Комбинация β -блокатор + БРА + БКК встречалась реже – в 4,3% случаев ($n = 3$). В ХО картина была несколько иной: комбинация β -блокатор + иАПФ + БКК применялась в 32% случаев ($n = 8$), как и комбинация β -блокатор + иАПФ + диуретик. Комбинация β -блокатор + БРА + БКК встречалась с той же частотой, что и комбинация БРА + β -блокатор + диуретик (у 4% пациентов; $n = 1$).

Следует обратить внимание на то, что в комбинациях, состоящих из 4–5 антигипертензивных препаратов, как в ХО, так и в ТО встречалось сочетание иАПФ + БРА, которое обозначено ESC как «крайне нежелательное», являющееся потенциально опасным из-за риска развития побочных эффектов со стороны почек. Данная нежелательная комбинация в составе многокомпонентной АГТ была отмечена у двух пациентов в ХО и у одного пациента в ТО.

Предпочтительными комбинациями, имеющими наилучшую доказательную базу по влиянию на конечные точки, по мнению экспертов ESC/ESH, считаются блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иАПФ или сартан) + тиазидные (тиазидоподобный) диуретики/антагонисты кальция

Обращает на себя внимание отсутствие лечения у пациентов с АГ 3 степени, которые даже без учета дополнительных факторов риска уже обладают высоким добавочным риском. При этом одному пациенту с АГ 3 степени в ТО АГТ не была назначена, а в ХО таких пациентов оказалось девять (!). В терапевтическом отделении также наблюдалось 10 человек с АГ 1 степени, из которых четверо имели очень высокий риск развития ССО и смерти от них по шкале SCORE (40%): возраст старше 65 лет, наличие курения в анамнезе и высокие цифры

Следует обратить внимание на то, что в комбинациях, состоящих из 4–5 антигипертензивных препаратов, как в ХО, так и в ТО встречалось сочетание иАПФ + БРА, которое обозначено ESC как «крайне нежелательное», являющееся потенциально опасным из-за риска развития побочных эффектов со стороны почек

холестерина позволяют отнести таких больных, несмотря на 1 степень повышения АД, к группе высокого или очень высокого риска. Однако из них трое получали лишь монотерапию β -блокаторами, а один пациент не принимал антигипертензивные препараты, что также противоречит рекомендациям ESC/ESH.

ОБСУЖДЕНИЕ

В нашей работе было показано, что назначение АГТ пациентам с АГ в ТО и ХО не в полной мере соответствует рекомендациям ESC и ESH. Предпочтение в отделениях и терапевтического, и хирургического профиля отдается комбинациям с недостаточно доказанной эффективностью в плане влияния на прогноз, а часть пациентов, которым, согласно рекомендациям ESC и ESH, необходимо назначение комбинированной терапии, получали один препарат или вовсе не получали должного лечения [1, 4]. В ТО пациентам с АГ 3 степени монотерапия назначалась в 17,7% случаев ($n = 31$), не получал никакой фармакотерапии один пациент. При АГ 2 степени монотерапия была назначена 26,9% ($n = 14$) пациентов, ни одного препарата не получал один пациент. В ХО пациентам с АГ 3 степени монотерапия назначалась в 23% случаев ($n = 21$), а не получали никаких препаратов 9,9% ($n = 9$). Пациенты с АГ 2 степени получали 1 препарат в 39,1% случаев ($n = 9$), терапия не назначалась вовсе в 8,7% случаев ($n = 2$). По данным некоторых авторов [6],

в Саратове ситуация несколько хуже, чем в столице России: 6% пациентов с АГ не получают АГТ. Также примечательно, что структура монотерапии АГ схожа: иАПФ составляют 35%, β -блокаторы – 31%.

Как показывают результаты нашей работы, лишь половина назначавшихся комбинаций отвечала требованиям ESC. Однако остается не совсем ясной причина таких несоответствий. С одной стороны, это может быть связано с недостаточным обеспечением клиник надлежащими лекарственными средствами. Но в то же время нельзя исключить и отсутствие навыков у ряда врачей практического применения клинических рекомендаций.

ВЫВОДЫ

1. Назначение антигипертензивной терапии пациентам с АГ в терапевтическом и хирургическом отделениях не в полной мере соответствует рекомендациям ESC и ESH. В ТО 51 пациент из 237 не получал должного лечения (21,5%), в ХО – 41 из 114 (35,9%): вместо комбинированной терапии назначался 1 препарат или не назначался вовсе.

Предпочтение в отделениях и терапевтического, и хирургического профиля отдается комбинациям с недостаточно доказанной эффективностью в плане влияния на прогноз, а часть пациентов, которым, согласно рекомендациям ESC и ESH, необходимо назначение комбинированной терапии, получали один препарат или вовсе не получали должного лечения

2. Неадекватное лечение АГ 3 степени осуществлялось в 18,3% случаев в ТО и в 33% случаев в ХО.
3. У небольшого числа пациентов (в 1,2% случаев в ТО и в 7,1% случаев в ХО) встречалось назначение нежелательной комбинации препаратов: иАПФ + БРА. 

Проект выполнен в рамках научной работы «Школы мастерства по терапии» Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

ЛИТЕРАТУРА

1. 2013 European society of hypertension/ European society of cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension.
2. Алгоритмы ведения пациента с артериальной гипертензией. Общероссийская общественная организация содействия профилактике и лечению артериальной гипертензии «Антигипертензивная лига». СПб., 2015: 5–54.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. *Кардиологический вестник*, 2015, 1(X): 3–30.
4. Карпов Ю.А. Комбинированная антигипертензивная терапия – приоритетное направление в лечении артериальной гипертензии. *РМЖ*, 2011, 26: 1568–1571.
5. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии*, 2010, 3: 5–26.
6. Соколов А.В., Садыкова В.З., Решетько О.В. Анализ врачебных назначений антигипертензивной терапии при выписке из стационара больным с метаболическим синдромом. *Современная медицина: актуальные вопросы*, 2015, 38–39: 113–118.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МИОКАРДИАЛЬНЫЕ ЦИТОПРОТЕКТОРЫ

В ТЕРАПИИ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА: ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОСТИ И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

В обзоре обсуждаются механизмы действия метаболитических миокардиальных цитопротекторов и рекомендации по их применению в составе фармакотерапии стабильной ишемической болезни сердца. На основании результатов клинических исследований, посвященных изучению эффективности триметазидина, уточняются показания к применению и определяется терапевтическая ниша этого препарата в лечении больных ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стенокардия, метаболитические миокардиальные цитопротекторы, триметазидин.

N.B. PEREPECH, MD, Prof. Saint-Petersburg State University

METABOLIC MYOCARDIAL CYTOPROTECTORS IN THERAPY OF STABLE ISCHEMIC HEART DISEASE: EVIDENCE OF EFFECTIVENESS AND USE RECOMMENDATIONS

The review describes mechanisms of action of metabolic myocardial cytoprotectors and recommendations on their use within the pharmacotherapy of stable ischemic heart disease. On the basis of results of clinical studies devoted to study of the trimetazidine effectiveness indications of use are specified and a therapeutic niche of this drug in therapy of patients with ischemic heart disease.

Keywords: ischemic heart disease, angina, metabolic myocardial cytoprotectors, trimetazidine.

На заре применения хирургических, а позднее и эндоваскулярных методов лечения стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) предполагалось, что успешная реваскуляризация миокарда обеспечит если не излечение больного, то по меньшей мере исчезновение стенокардии и уменьшение риска развития инфаркта миокарда (ИМ). Анализ накопленного за несколько десятилетий клинического материала показал, что методы реваскуляризации миокарда не исключают применения фармакотерапии. Наряду со средствами, препятствующими тромботической и нетромботической окклюзии стентов и коронарных шунтов, в лечении больных, перенесших вмешательства на коронарных артериях, нередко применяются антиангинальные лекарственные препараты. Основной причиной их назначения является стенокардия, которая, по данным рандомизированных клинических исследований, после реваскуляризации миокарда либо сохраняется, либо в первые 3–5 лет возобновляется у 20–30% больных [1–3]. Результаты метаанализов, подтверждая важную роль коронарного шунтирования (КШ) и чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), особенно с применением стентов последнего поколения в лечении стабильной ИБС, в то же время показывают, что эти методы далеко не во всех случаях позволяют устранить стенокардию [4, 5].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по оказанию медицинской помощи больным стабильной ИБС [6] улучшение качества жизни и улучшение про-

гноза рассматриваются как равнозначные лечебные задачи. Лекарственные средства, рекомендуемые для устранения стенокардии/ишемии миокарда, разделены на две группы. К препаратам первой линии относятся нитраты короткого действия, бета-адреноблокаторы, недигидропиридиновые и дигидропиридиновые антагонисты кальция. В случаях недостаточной эффективности или непереносимости препаратов первой линии в дополнение к ним или вместо них рекомендуется назначать препараты второй линии: пролонгированные нитраты, ивабрадин, никорандил, ранолазин, триметазидин (рис. 1, 2). Многообразие

Рисунок 1. Фармакотерапия стабильной ИБС

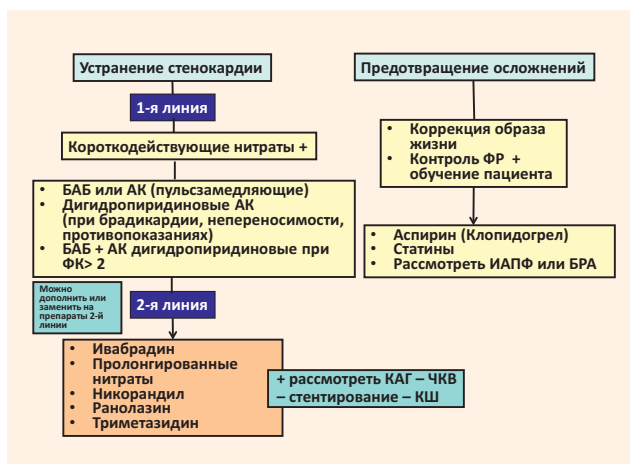


Рисунок 2. Фармакотерапия стабильной ИБС (препараты, влияющие на симптомы)

Показания: устранение стенокардии/ишемии	Класс	Уровень
Короткодействующие нитраты	I	B
Лечение первой линии: бета-блокаторы и/или антагонисты кальция для контроля ЧСС и симптомов	I	A
Лечение второй линии: присоединение пролонгированных нитратов или ивабрадина, никорандила, ранолозина в зависимости от ЧСС, АД, переносимости	IIa	B
В качестве лечения второй линии может рассматриваться триметазидин	IIb	B
В зависимости от сопутствующих заболеваний/переносимости возможно использовать лечение второй линии как терапию первого выбора у отдельных пациентов	I	C
У бессимптомных пациентов с большой площадью ишемии (> 10%) должно быть рассмотрено назначение бета-блокаторов	IIa	C
У пациентов с вазоспастической стенокардией должны использоваться антагонисты кальция и нитраты, бета-блокаторов следует избегать	IIa	B

антиангинальных препаратов с различными механизмами действия, с одной стороны, увеличивает вероятность успешного устранения стенокардии, но, с другой стороны, создает проблему выбора.

Какие факторы следует учитывать при индивидуализации фармакотерапии стабильной ИБС?

Среди многочисленных индивидуальных особенностей пациента со стабильной ИБС для выбора антиангинальных препаратов наиболее важное значение имеют два фактора: артериальное давление (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС).

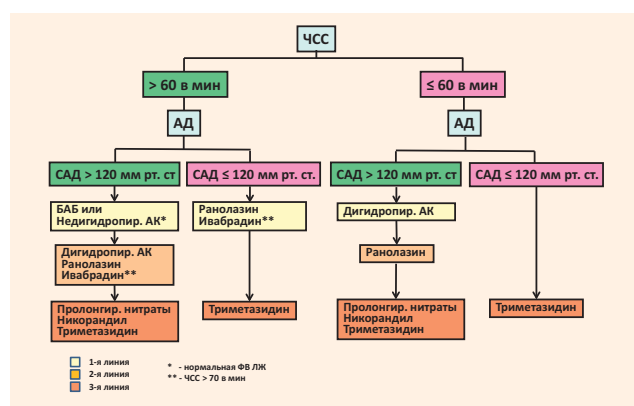
Связь риска сердечно-сосудистых событий с повышением АД хорошо известна. Но и избыточное снижение АД также сопряжено с увеличением частоты неблагоприятных исходов. Наличие феномена J-кривой было подтверждено данными регистра CLARIFY, который включал результаты наблюдения за 22 672 пациентами со стабильной ИБС: значимое увеличение риска сердечно-сосудистых событий отмечалось при повышении систолического и диастолического АД соответственно до значений более 140 и 80 мм рт. ст. и снижении до значений менее 120 и 70 мм рт. ст. [7]. Результаты широко обсуждаемого в настоящее время исследования SPRINT не противоречат точке зрения о нецелесообразности снижения систолического АД у больных стабильной ИБС до уровня менее 120 мм рт. ст. В этом исследовании было показано, что у больных артериальной гипертензией без сахарного диабета (СД), но с высоким сердечно-сосудистым риском интенсивный контроль АД сопровождается снижением частоты фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий. Однако в подгруппе лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, большинство из которых было представлено больными ИБС, снижение систолического АД до значений менее 120 мм рт. ст. не приводило к уменьшению риска кардиоваскулярных событий. Кроме того, интенсивный контроль АД сочетался со значительным возрастанием частоты побочных эффектов антигипертензивной терапии: гипотензии, обмороков, электролитных нарушений, острой почечной недостаточности [8].

Основным негативным следствием повышения ЧСС для больных ИБС является увеличение потребности миокарда в кислороде. Помимо этого, при увеличении ЧСС в

связи с укорочением диастолы возможно уменьшение доставки кислорода к миокарду. Указанные патогенетические механизмы лежат в основе возникновения или усиления ишемии миокарда при тахикардии. Брадикардия, уменьшая потребность миокарда в кислороде, в то же время приводит к развитию или прогрессированию расстройств центральной гемодинамики. Чрезмерное уменьшение ЧСС у больных стабильной стенокардией ассоциируется с повышением риска основных сердечно-сосудистых событий и фибрилляции предсердий [9]. Поэтому рекомендуемая ЧСС в покое для больных стабильной ИБС составляет около 60 в минуту [6].

С учетом влияния антиангинальных препаратов на АД и ЧСС предложен алгоритм их применения у больных стабильной ИБС с различными сочетаниями значений этих параметров [10] (рис. 3).

Рисунок 3. Алгоритм выбора фармакотерапии стабильной ИБС в зависимости от ЧСС и АД



Каков механизм антиишемического действия метаболических миокардиальных цитопротекторов?

Кардиомиоцит производит необходимую для сокращения миокарда энергию путем окисления в основном двух субстратов – длинноцепочечных жирных кислот и глюкозы. В состоянии физиологического покоя из длинноцепочечных жирных кислот образуется около 70%, а из глюкозы – около 20% аденозинтрифосфата (АТФ). Длинноцепочечные жирные кислоты поступают в цитоплазму кардиомиоцита путем пассивного транспорта через сарколемму и с помощью транспортных белков. В цитоплазме клеток нерастворимые в воде длинноцепочечные жирные кислоты преобразуются в водорастворимый комплекс ацил-коэнзим А. С помощью специального механизма – так называемого «карнитинового челнока», ключевую роль в действии которого играет фермент карнитин-пальмитоил трансфераза-1 (КПТ-1), ацил-коэнзим А переносится внутрь митохондрий, где подвергается бета-окислению, вследствие чего образуется ацетил-коэнзим А.

Глюкоза переносится в цитоплазму кардиомиоцитов через сарколемму по градиенту концентрации с помощью молекул-переносчиков. В цитоплазме происходит анаэробное окисление глюкозы – гликолиз, в результате которого образуется пируват. При достаточном поступле-

нии кислорода пируват переносится внутрь митохондрий, где под воздействием фермента пируватдегидрогеназы (ПДГ) трансформируется в ацетил-коэнзим А. Ацетил-коэнзим А, образовавшийся вследствие окисления субстратов метаболизма миокарда, вступает в цикл Кребса, который завершается образованием АТФ (рис. 4).

Рисунок 4. Метаболизм миокарда в нормальных условиях

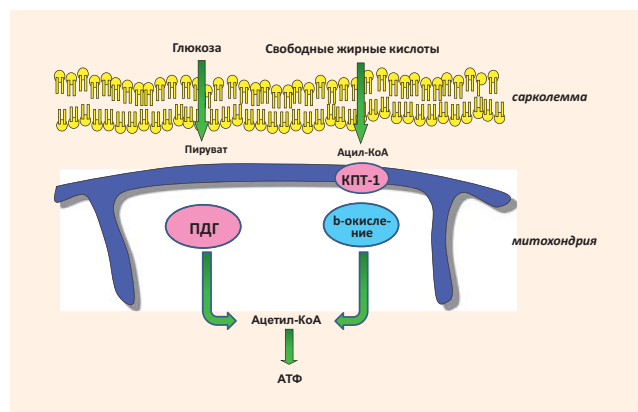
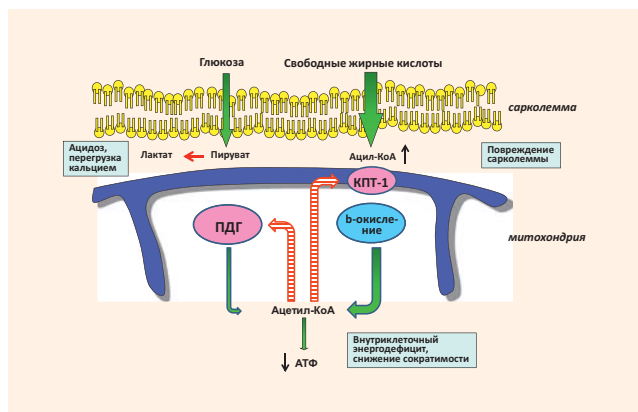


Рисунок 5. Метаболизм миокарда в условиях ишемии



Ишемия миокарда вызывает нарушение регуляции активности ферментов, участвующих в метаболизме энергетических субстратов. В условиях ишемии увеличивается поступление в кардиомиоциты длинноцепочечных жирных кислот, что приводит к избыточному образованию в митохондриях ацетил-коэнзима А, который оказывает тормозящее влияние и на ПДГ, и на КПП-1. Вследствие подавления активности ПДГ замедляется окисление пирувата, он накапливается в цитоплазме и превращается в лактат. Накопление в цитоплазме лактата сопровождается развитием внутриклеточного ацидоза. При недостаточном поступлении кислорода в кардиомиоцитах нарушается баланс между производством и потреблением АТФ. Преобладание гидролиза АТФ над его синтезом приводит к избыточному образованию ионов водорода. Избыток ионов водорода в цитоплазме усиливает ацидоз и запускает каскад нарушений ионного гомеостаза, результатом которого становится увеличение внутриклеточного содержания ионов кальция.

Повышение содержания ионов кальция в кардиомиоцитах приводит к нарушению диастолической релаксации, за счет чего возрастает потребление кислорода миокардом и ухудшается его кровоснабжение, что способствует усугублению ишемии. Вследствие подавления активности КПП-1 нарушается перенос ацил-коэнзима А из цитоплазмы в митохондрии. Накапливающиеся в цитоплазме недоокисленные жирные кислоты, обладая липотоксическим действием, вызывают деструкцию липидного бислоя и ослабление барьерной функции клеточной мембраны, в частности повышение ее проницаемости для ионов кальция. Развитие внутриклеточного энергодефицита и увеличение содержания ионов кальция в кардиомиоцитах приводят к снижению сократимости миокарда, активации процессов некроза и апоптоза (рис. 5).

Реперфузия миокарда, т. е. восстановление доставки кислорода и питательных веществ в ишемизированную область сердечной мышцы, позволяет активизировать синтез АТФ в митохондриях и затормозить процесс гибели кардиомиоцитов. Вместе с тем непосредственно после восстановления коронарного кровотока развивается реперфузионное повреждение миокарда, в основе которого лежит образование большого количества свободных радикалов кислорода. Количество кардиомиоцитов, погибших в связи с реперфузией, зависит от тяжести и продолжительности предшествующей ишемии. Кардиопротекция при ИБС предполагает защиту миокарда как от ишемического, так и от реперфузионного повреждения.

Метаболические миокардиальные цитопротекторы – это антиангинальные препараты, механизм действия которых не связан с влиянием на АД и ЧСС. Антиишемический эффект метаболических миокардиальных цитопротекторов обусловлен прямым воздействием на энергетический обмен и изменением метаболизма кардиомиоцитов, вследствие которого обеспечивается защита миокарда от негативных последствий ишемии/реперфузии. Общим принципом действия метаболических миокардиальных цитопротекторов является частичное переключение пути образования энергии в кардиомиоцитах с окисления длинноцепочечных жирных кислот на окисление глюкозы. Это позволяет оптимизировать использование кислорода в ишемизированном миокарде, т. к. для синтеза равного количества АТФ за счет окисления глюкозы требуется на 10–12% меньше кислорода, чем при окислении длинноцепочечных жирных кислот.

Дихлорацетат – прямой активатор пируватдегидрогеназного комплекса, ингибирующий окисление длинноцепочечных жирных кислот. В связи с тем, что концентрация дихлорацетата, обеспечивающая защитный эффект в условиях эксперимента, оказалась близка к токсической, в клинике этот препарат не применяется.

Этомоксир, оксфеницин и пергексилин – это препараты, подавляющие активность КПП-1, вследствие чего в митохондриях кардиомиоцитов уменьшается образование ацетил-коэнзима А, что приводит к повышению активности ПДГ и усилению окисления глюкозы. Вместе с

тем перечисленные соединения вызывают накопление в цитоплазме кардиомиоцитов недоокисленных жирных кислот, обладающих липотоксическим действием и способствующих развитию гипертрофии миокарда. Как известно, увеличение массы миокарда сопряжено с повышением его потребности в кислороде и возрастанием риска неблагоприятных исходов ИБС. Эти негативные свойства указанных препаратов существенно ограничивают их применение в клинической практике.

Милдронат представляет собой структурный аналог предшественника карнитина – гамма-бутиробетаина. Под воздействием милдроната уменьшается количество синтезируемого в печени карнитина. Вследствие этого снижается концентрация карнитина в плазме крови, уменьшается его поступление в кардиомиоциты. При недостатке карнитина снижается производительность «карнитинового челнока», уменьшается поступление ацил-коэнзима А в митохондрии, вследствие чего возрастает активность ПДГ и усиливается окисление пирувата. Однако милдронат, так же как и препараты, подавляющие активность КПТ-1, вызывает накопление в цитоплазме кардиомиоцитов недоокисленных жирных кислот с описанными выше негативными последствиями. Кроме того, в условиях эксперимента на крысах было показано, что ежедневное введение милдроната в течение 6 нед. вызывает развитие стеатоза печени [11].

Метаболический эффект экзогенного L-карнитина обусловлен главным образом тем, что это соединение способствует выведению из митохондрий ацетил-коэнзима А, вследствие чего повышается активность ПДГ и усиливается окисление пирувата.

Триметазидин тормозит процесс бета-окисления длинноцепочечных жирных кислот за счет подавления активности последнего фермента, участвующего в этом процессе – 3-кетоацил-коэнзим А-тиолазы (3-KAT). Под действием триметазидина в условиях дефицита кислорода уменьшается образование ацетил-коэнзима А, за счет этого активизируется ПДГ, восстанавливается сопряжение гликолиза и окисления пирувата, уменьшается внутриклеточный ацидоз и нормализуется ионный гомеостаз [12]. Важным отличием триметазидина от других метаболических миокардиальных цитопротекторов является его способность уменьшать содержание в цитоплазме кардиомиоцитов недоокисленных жирных кислот за счет их встраивания в фосфолипиды клеточной мембраны кардиомиоцитов, благодаря чему на фоне применения триметазидина не развивается гипертрофия миокарда, происходит восстановление структуры и стабилизация барьерных свойств сарколеммы [13, 14].

Ранолазин по механизму действия аналогичен триметазидину – влияние этого препарата на метаболизм кардиомиоцитов также обусловлено ингибированием 3-KAT. Однако данный эффект ранолазина проявляется при его высокой концентрации в плазме крови, что увеличивает вероятность развития побочного действия препарата – удлинения интервала QT. В терапевтических концентрациях лечебное действие ранолазина связано с блокадой поздней фазы тока ионов натрия внутри

клетки, за счет чего уменьшается внутриклеточное содержание натрия, снижается скорость трансмембранного натрий-кальциевого обмена и уменьшается перегрузка кардиомиоцитов ионами кальция [15].

В последние годы были получены новые данные о механизмах кардиопротекторного действия триметазидина у больных ИБС.

Известно, что серия кратковременных повторных эпизодов ишемии/реперфузии позволяет уменьшить размер очага некроза миокарда, образующегося в результате последующей длительной ишемии. Этот феномен получил название «ишемического прекодиционирования». Позднее был описан и феномен «ишемического посткодиционирования», суть которого заключается в том, что кратковременные повторные эпизоды ишемии/реперфузии в начале длительной реперфузии после продолжительной ишемии также обеспечивают уменьшение размеров ИМ. В последующем было установлено, что сокращение объема некротизированного миокарда может быть достигнуто путем введения ряда соединений (циклоспорин А, аденозин, брадикинин, опиоиды и др.) до возникновения продолжительной ишемии и в первые минуты реперфузии, т. е. была продемонстрирована возможность фармакологического пре- и посткодиционирования. В настоящее время полагают, что в основе механизмов защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждений лежит модуляция активности митохондриальной мегапоры [16]. Мегапора – это сложный многокомпонентный комплекс с транзитной проницаемостью, локализованный на внутренней и внешней мембранах митохондрий, состоящий из белков разного типа. Через мегапору осуществляется транспорт различных водорастворимых соединений. С переходом мегапоры в открытое состояние связан запуск процессов апоптоза и некроза кардиомиоцитов. Во время длительной ишемии миокарда мегапора закрыта, но именно в период ишемии формируются факторы, которые вызывают ее активацию при реперфузии: истощение АТФ, накопление в цитоплазме кардиомиоцитов неорганического фосфата и ионов кальция, снижение pH (закисление) цитоплазмы. В самом начале реперфузии на фоне резкого возрастания pH и образования избытка радикалов кислорода в митохондриях мегапора открывается, что ведет к необратимому повреждению кардиомиоцитов. Кратковременные эпизоды ишемии/реперфузии вызывают образование различных нейрогуморальных агентов, препятствующих активации мегапоры, чем объясняют феномены ишемического пре- и посткодиционирования. С воздействием на мегапору лекарственных соединений связывают и феномен фармакологической защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения. Прямым ингибитором мегапоры является циклоспорин А. Триметазидин в условиях эксперимента на кроликах при введении до начала реперфузии продемонстрировал сравнимый с действием этого препарата кардиопротективный эффект, который был обусловлен торможением перехода мегапоры в открытое состояние [17].

Таким образом, триметазидин повышает устойчивость кардиомиоцитов к повреждающему действию ишемии и реперфузии не только за счет влияния на бета-окисление длинноцепочечных жирных кислот, их удаления из цитоплазмы и встраивания в фосфолипиды клеточной мембраны, но и вследствие торможения активности митохондриальной мегапоры, контролирующей жизнеспособность кардиомиоцитов [18].

Какое место в современных рекомендациях по терапии стабильной ИБС занимают миокардиальные цитопротекторы?

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по оказанию медицинской помощи больным стабильной ИБС в качестве препаратов второй линии упоминаются два лекарственных средства, влияющих на метаболизм кардиомиоцитов, – ранолазин и триметазидин [6]. Ранолазин рекомендуется к применению не в качестве метаболического миокардиального цитопротектора, а как «ингибитор позднего тока натрия, обладающий антиишемическими и метаболическими свойствами». Триметазидин рассматривается как «антиишемический препарат, модулирующий метаболизм и обладающий такой же антиангинальной эффективностью, как пропранолол в дозе 20 мг 3 р/сут». Так же как другие препараты второй линии, триметазидин рекомендуется назначать при недостаточной эффективности или непереносимости препаратов первой линии (класс рекомендаций IIB, уровень доказанности B) (рис. 2). В рекомендациях Американского колледжа кардиологов / Американской ассоциации сердца по диагностике и лечению стабильной ИБС указано, что триметазидин недоступен в США, но применяется как антиангинальный препарат в Европе и зарегистрирован более чем в 80 странах мира [19].

В тексте рекомендаций Европейского общества кардиологов отмечается, что триметазидин «не изучали в крупных исследованиях с оценкой исходов у пациентов со стабильной ИБС». В рекомендациях Американского колледжа кардиологов / Американской ассоциации сердца также указывается, что данные о влиянии триметазидина на сердечно-сосудистые исходы и качество жизни больных стабильной ИБС немногочисленны. Между тем из 218 рандомизированных клинических исследований эффективности антиангинальных препаратов, включенных в метаанализ Danchin et al., 24 были посвящены изучению триметазидина [20]. В работе Danchin et al. проводилась сравнительная оценка результатов исследований эффективности непulseурежающих антиангинальных препаратов у больных стабильной стенокардией. Метаанализ показал, что противоишемическое действие триметазидина отчетливо проявляется как в режиме монотерапии, так и в сочетании с другими антиангинальными препаратами. По сравнению с плацебо триметазидин обеспечивает достоверное улучшение переносимости физической нагрузки и клинической симптоматики: увеличение продолжительности нагрузки составило в среднем 55 с, увеличение времени до развития депрессии сегмента ST на 1 мм – 54 с, количество приступов

стенокардии и частота приема короткодействующих нитратов в неделю сократились соответственно в 1,95 и 1,57 раза. При оценке лечебного эффекта других непulseурежающих антиангинальных лекарственных препаратов были получены сходные результаты (рис. 6, 7). Сравнение триметазидина с другими антиангинальными препаратами не выявило существенных различий по критериям переносимости физической нагрузки и клиническим критериям.

Рисунок 6. Сравнение антиангинальных препаратов с плацебо по критериям переносимости физической нагрузки

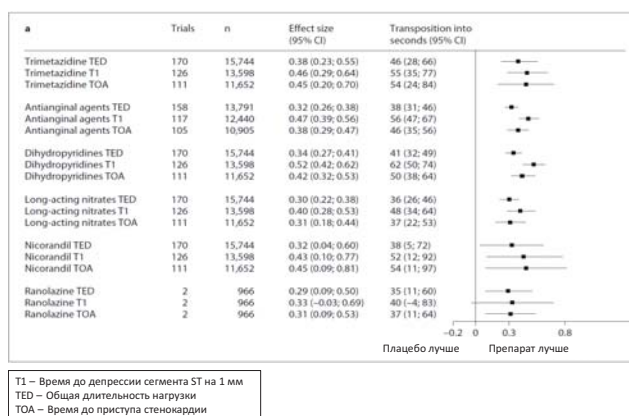
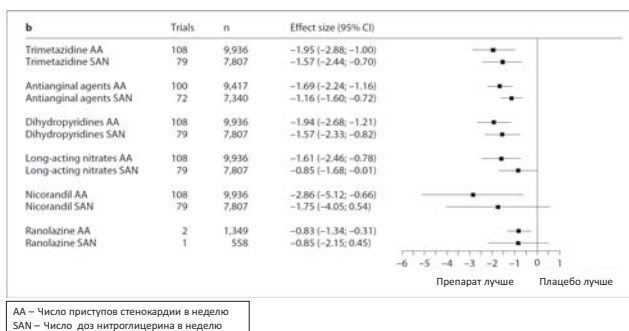


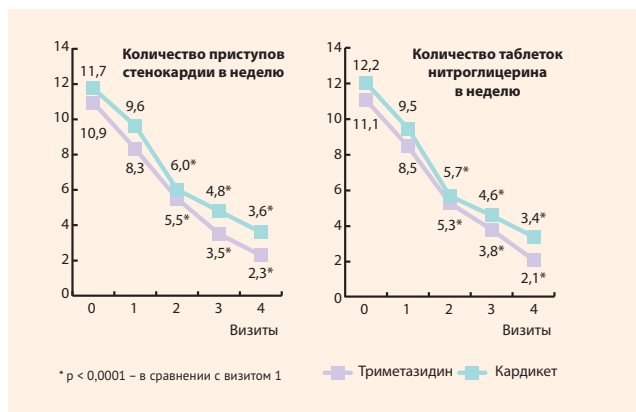
Рисунок 7. Сравнение антиангинальных препаратов с плацебо по клиническим критериям



В Российской Федерации было проведено немало многоцентровых исследований, посвященных изучению противоишемической эффективности триметазидина модифицированного высвобождения, в которых продолжительность наблюдения за пациентами составляла от 3 до 12 мес. (ТРИУМФ, ТАКТ, ПАРАЛЛЕЛЬ, ПРИМА, ПЕРСПЕКТИВА, ЭТАЛОН, ЭФФЕКТ, ВЫБОР-2).

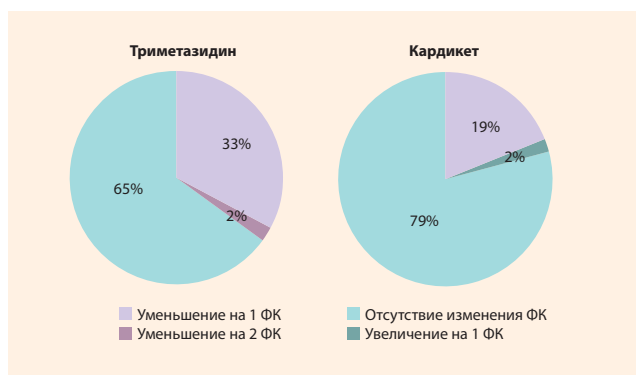
В исследование ПАРАЛЛЕЛЬ [21] были включены 903 пациента со стабильной стенокардией II–III функционального класса и сохраняющимися (более трех в неделю) приступами стенокардии на фоне приема бета-адреноблокатора. Больные были разделены на две группы: пациентам 1-й группы к бета-адреноблокатору добавлялся триметазидин MB в дозе 35 мг 2 р/сут, а пациентам 2-й группы – изосорбида динитрат в дозе 20 мг 2 р/сут. Продолжительность наблюдения за больными после назначения дополнительной терапии составляла 12 нед.

Рисунок 8. Исследование ПАРАЛЛЕЛЬ: динамика количества приступов стенокардии и количества таблеток нитроглицерина в неделю



К окончанию периода наблюдения в группе больных, принимавших триметазидин МВ, количество приступов стенокардии и количество принятых таблеток нитроглицерина достоверно ($p < 0,0001$) уменьшились соответственно на 72% и 76%. Статистически значимое изменение этих показателей происходило уже через 4 нед. лечения. У пациентов, принимавших изосорбида динитрат, отмечался сходный результат: количество приступов стенокардии и количество принятых таблеток нитроглицерина уменьшились соответственно на 63% и 74% ($p < 0,0001$). Однако только в группе триметазида МВ было отмечено усиление антиангинального эффекта от 4-й к 12-й нед. терапии (рис. 8). Улучшение функционального класса стенокардии при лечении триметазидином МВ отмечалось в два раза чаще, чем на фоне терапии изосорбида динитратом, а I функционального класса в группе триметазида МВ достигли в три раза больше больных, чем в группе изосорбида динитрата (рис. 9).

Рисунок 9. Исследование ПАРАЛЛЕЛЬ: изменение функционального класса стенокардии



Клиническая часть программы ПРИМА [22] включала 948 пациентов со стабильной стенокардией II–III функционального класса. Все больные получали антиангинальные препараты (бета-адреноблокаторы, антагонисты

кальция, пролонгированные нитраты). После включения в исследование больные контрольной группы продолжали получать стандартную антиангинальную терапию, а больным группы вмешательства в дополнение к проводимой терапии назначался триметазидин МВ в дозе 35 мг 2 р/сут. Через 6 мес. число приступов стенокардии и количество принимаемых таблеток нитроглицерина в неделю достоверно уменьшились в обеих группах больных, но если на фоне стандартного лечения выраженность этих показателей эффективности терапии снизилась соответственно на 27% и 29%, то в группе вмешательства их снижение составило 68% и 70% (рис. 10). Доля пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II–IV функционального класса уже через 3 мес. лечения в группе триметазида МВ уменьшилась достоверно сильнее, чем в контрольной группе ($p = 0,00034$). К окончанию исследования ХСН II–IV функционального класса отмечалась у 48,2% больных контрольной группы и 25,0% больных группы вмешательства ($p < 0,00001$) (рис. 11).

В клинической части программы ПЕРСПЕКТИВА [23] исследовался 981 больной стабильной стенокардией II–III функционального класса в сочетании с сопутствующими заболеваниями и синдромами – ХСН, СД 2-го типа,

Рисунок 10. Исследование ПРИМА: динамика частоты приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине

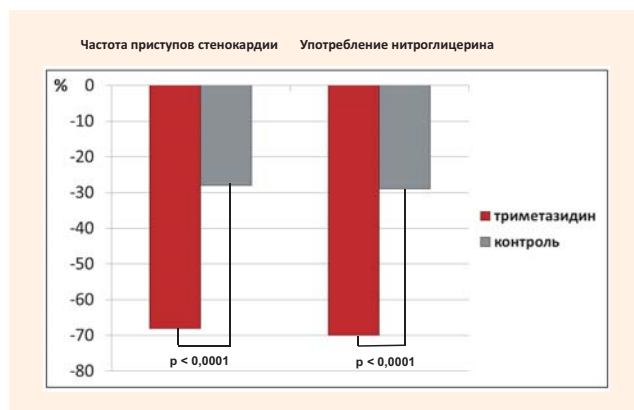
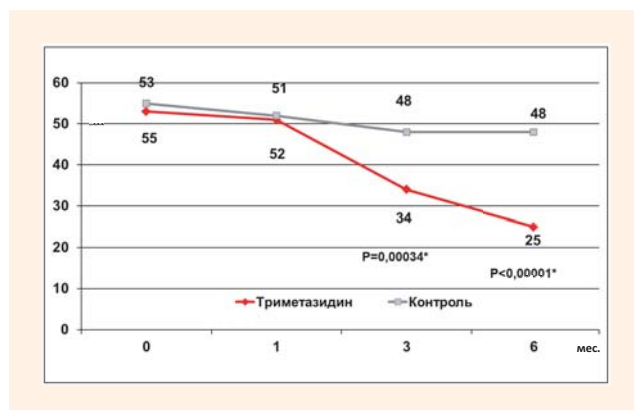
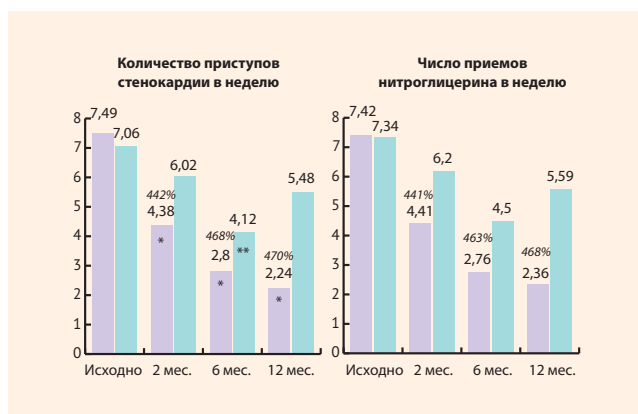


Рисунок 11. Исследование ПРИМА: доля пациентов с ХСН II-IV функционального класса (%)



хронической обструктивной болезнью легких. Пациенты контрольной группы получали стандартную антиангинальную терапию, больным группы вмешательства дополнительно назначался триметазидин МВ по 35 мг 2 р/сут. Продолжительность наблюдения за включенными в исследование больными составляла 12 мес. В группе больных, получавших триметазидин МВ, достоверное ($p < 0,0001$) уменьшение количества приступов стенокардии в неделю отмечалось со 2-го мес. лечения. К окончанию периода наблюдения их количество по сравнению с исходным значением уменьшилось на 70%. Число принятых таблеток нитроглицерина к этому времени сократилось на 68%. В контрольной группе достоверное уменьшение количества приступов стенокардии на 42% отмечалось лишь к 6-му мес. наблюдения. Число принятых таблеток нитроглицерина в неделю к этому времени сократилось на 39%. К окончанию исследования по сравнению с показателями 6-го мес. количество приступов стенокардии и число принятых таблеток нитроглицерина у пациентов контрольной группы несколько увеличились (рис. 12). За 12 мес. лечения в группе вмешательства количество больных со стенокардией I функционального класса увеличилось в 7 раз, а количество больных со стенокардией III функционального класса уменьшилось в 1,8 раза, тогда как в контрольной группе существенных изменений в распределении больных по функциональным классам стенокардии не произошло. Лечение триметазидином МВ сопровождалось достоверным увеличением фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ).

Рисунок 12. Исследование ПЕРСПЕКТИВА: влияние длительной терапии триметазидином на число приступов стенокардии и количество дополнительно принятых таблеток нитроглицерина



В национальную наблюдательную программу ВыБОР-2 [24] было включено 896 пациентов со стабильной ИБС. При включении в исследование проводилась коррекция терапии по усмотрению врача. Всем больным в дополнение к проводимой антиангинальной терапии был назначен триметазидин МВ в дозе 35 мг 2 р/сут. Продолжительность наблюдения за больными составляла 6 мес. Количество приступов стенокардии в неделю

Рисунок 13. Исследование ВыБОР-2: влияние терапии триметазидином на частоту приступов стенокардии и количество приемов нитроглицерина в неделю

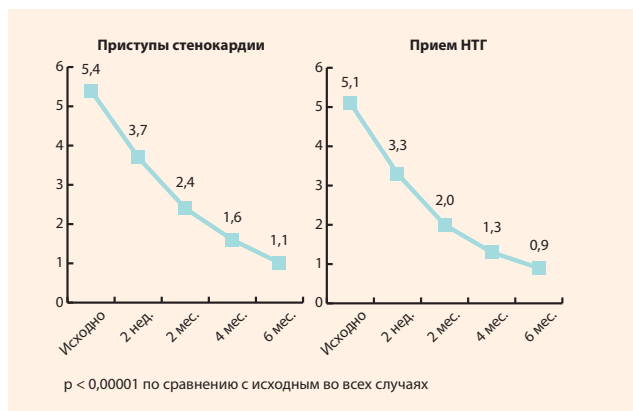
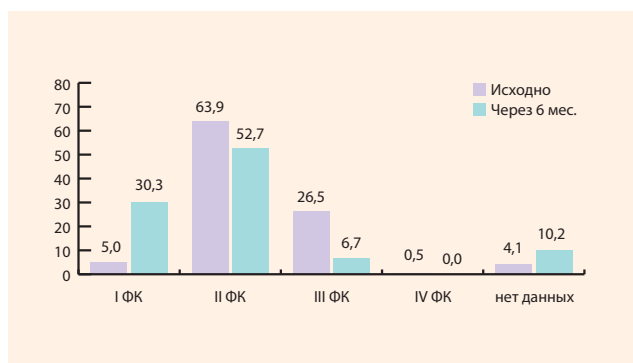


Рисунок 14. Исследование ВыБОР-2: влияние терапии триметазидином на функциональный класс стенокардии



и потребность в приеме нитроглицерина достоверно ($p < 0,00001$) снижались от каждого предыдущего визита к последующему (рис. 13). За время наблюдения число больных с I функциональным классом стенокардии увеличилось в 6 раз, а число больных с III функциональным классом стенокардии уменьшилось почти в 4 раза (рис. 14). Доля больных, обратившихся за скорой медицинской помощью, уменьшилась с 36,4% в течение 6 мес. до включения в программу до 19,4% в течение 6 мес. после изменения терапии. Снизилась и частота госпитализаций: за 6 мес. до включения в программу были госпитализированы 25,9% больных, за 6 мес. после изменения терапии – 7,3% больных. Отмечена регрессия симптомов ХСН, статистически значимо сократилось количество больных с ХСН III функционального класса.

По результатам выполненных исследований можно заключить, что триметазидин обладает отчетливым антиишемическим действием. У больных ИБС, осложненной ХСН, триметазидин уменьшает выраженность клинических проявлений сердечной недостаточности. Препарат усиливает антиангинальное действие других лекарственных средств, применяемых для лечения ИБС, и хорошо переносится.

У каких категорий больных стабильной ИБС применение триметазидина дает наилучший эффект?

Существует мнение о том, что триметазидин, обладающий прямым противоишемическим действием, должен применяться в качестве базовой терапии стенокардии. Эта точка зрения основана на представлении о полиэтиологичности ишемии миокарда [25]. Действительно, недостаточное поступление кислорода к кардиомиоцитам может быть обусловлено не только гемодинамически значимым сужением магистральных коронарных артерий, но также повышением пред- и постнагрузки, вазоспазмом, воспалением, микроваскулярной дисфункцией и другими причинами. В связи с этим наряду с препаратами, избирательно действующими на ту или иную причину ишемии, целесообразно применять средства, повышающие устойчивость кардиомиоцитов к дефициту кислорода, в частности триметазидин, причем назначать его следует в составе комбинированной терапии уже на старте лечения (рис. 15). В пользу целесообразности применения триметазидина у больных стабильной ИБС в качестве средства защиты, обеспечивающего минимизацию риска неблагоприятных последствий возможной острой коронарной недостаточности, свидетельствуют результаты исследования METRO [26]. В данное исследование были включены 353 пациента со стабильной стенокардией, у которых оценивался риск смерти в течение 6 мес. после ИМ в зависимости от типа антиангинальной терапии, проводившейся до его развития. Анализ историй болезни показал, что только у пациентов, принимавших до развития ИМ триметазидин, отмечалось достоверное ($p = 0,02$) снижение риска смерти на 64% (рис. 16).

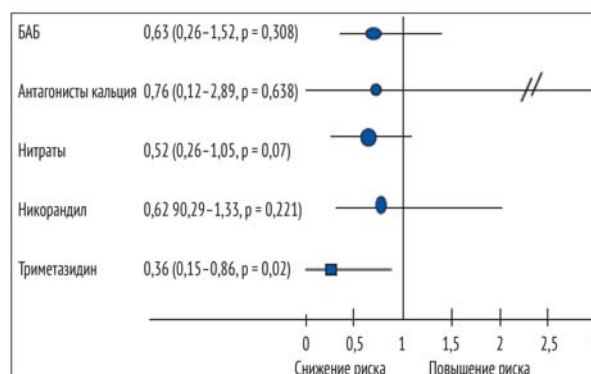
Рисунок 15. Факторы, вызывающие ишемию миокарда, и препараты, препятствующие ее развитию



Точка зрения о целесообразности применения триметазидина у всех больных стабильной ИБС не является бесспорной. Однако применение триметазидина, безусловно, позволяет улучшить результаты лечения по меньшей мере у трех категорий больных – с СД, ХСН и больных, у которых планируется операция реваскуляризации миокарда.

Транспорт глюкозы из межклеточного пространства в цитоплазму кардиомиоцитов зависит от функции

Рисунок 16. Исследование METRO: риск смерти в течение 6 месяцев после ИМ в зависимости от типа антиангинальной терапии в доинфарктном периоде



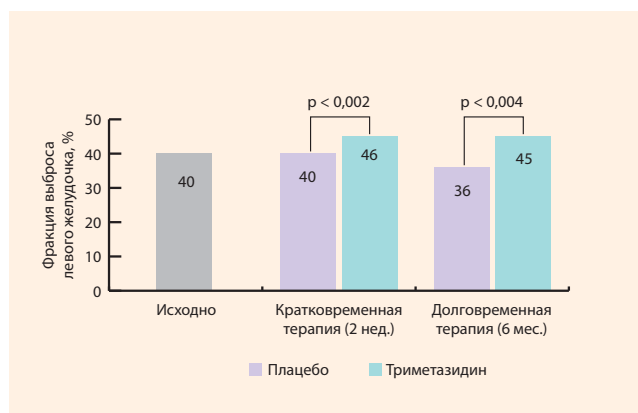
молекул-переносчиков в клеточной мембране. При СД количество и активность молекул-переносчиков снижаются, что затрудняет поступление глюкозы в цитоплазму клеток. В дополнение к этому происходит торможение гликолиза и снижается активность ПДГ, вследствие чего ухудшается окисление пирувата в митохондриях. Кроме того, при СД увеличивается содержание длинноцепочечных жирных кислот в плазме крови, а следовательно, увеличивается и их транспорт в кардиомиоциты. Таким образом, при СД баланс субстратов метаболизма миокарда смещен в сторону длинноцепочечных жирных кислот – невыгодного с позиции расходования кислорода пути образования энергии. В связи с этим развиваются нарушения структуры и функции сердечной мышцы, т. е. формируется диабетическая кардиомиопатия, а при сочетании СД с ИБС усугубляются негативные последствия ишемии миокарда. В то же время при коморбидной патологии создаются условия для усиления положительного эффекта переключения обмена кардиомиоцитов с окисления длинноцепочечных жирных кислот на окисление глюкозы. Это положение подтверждается результатами ряда выполненных исследований.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по оказанию медицинской помощи больным стабильной ИБС улучшение качества жизни и улучшение прогноза рассматриваются как равнозначные лечебные задачи

В исследовании TRIMPOL-1 добавление триметазидина в дозе 20 мг 3 р/сут к стандартной антиангинальной терапии больных с сочетанием ИБС и СД через 4 нед. лечения привело к достоверному ($p < 0,01$) уменьшению количества приступов стенокардии и числа приемов нитроглицерина в неделю – соответственно на 36% и 46%, а также к достоверному ($p < 0,01$) увеличению показателей нагрузочной пробы (общей продолжительности нагрузки, времени до депрессии сегмента ST на

1 мм и времени до возникновения ангинозной боли) [27]. В исследовании ПАРАЛЛЕЛЬ добавление триметазидина МВ к терапии бета-адреноблокаторами у больных ИБС без СД обеспечивало такое же снижение частоты приступов стенокардии, как добавление изосорбида динитрата, а у пациентов с СД антиангинальный эффект триметазидина МВ был выражен достоверно сильнее [21]. Fragasso et al. [28] провели двойное слепое перекрестное плацебо-контролируемое исследование эффективности триметазидина у больных ИБС и СД со сниженной ФВ ЛЖ. Длительность наблюдения за больными составляла 6 мес. Уже через 2 нед. лечения триметазидином отмечалось достоверное увеличение ФВ ЛЖ, которое сохранялось до окончания исследования.

Рисунок 17. Влияние триметазидина на сократительную функцию миокарда у больных с ИБС, СД и ФВ ЛЖ < 40%



У пациентов группы плацебо ФВ ЛЖ в течение периода наблюдения снижалась. Различие между группами по величине ФВ ЛЖ было достоверным через 2 нед. ($p < 0,002$) и через 6 мес. ($p < 0,004$) от начала лечения (рис. 17). Авторы исследования отметили, что на фоне терапии триметазидином происходило улучшение не только систолической, но и диастолической функции сердца, нарушение которой характерно для диабетической кардиомиопатии.

Положительное влияние триметазидина на клиническую симптоматику ХСН и величину ФВ ЛЖ отмечалось во многих исследованиях и нескольких метаанализах. Так, в метаанализе Zhou и Chen [29], который включал данные 19 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований эффективности триметазидина у 994 больных с ХСН, было показано, что лечение триметазидином сопровождается достоверным ($p < 0,001$) увеличением ФВ ЛЖ на 7,29%, достоверным ($p < 0,01$) уменьшением конечно-систолического и конечно-диастолического объемов ЛЖ соответственно на 11,24 и 17,01 мл, а также достоверным ($p < 0,0002$) снижением содержания в крови натрийуретического пептида на 157,08 пг/мл (рис. 18). Однако статистически значимого влияния триметазидина на переносимость физической нагрузки и риск смерти от всех причин в этом метаанализе обнаружено не было. Метаанализ Gao et al. (17 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, 955 пациентов) [30] показал, что лечение триметазидином приводит не только к достоверному увеличению ФВ ЛЖ при ХСН как ишемической, так и неишемической этиологии и достоверному снижению функционального класса ХСН, но также к статистически значимому ($p < 0,006$) увеличению времени пробы с физической

Рисунок 18. Метаанализ 19 РКИ (994 пациента с ХСН): влияние длительной терапии триметазидином на ФВ ЛЖ и концентрацию МНУП в крови

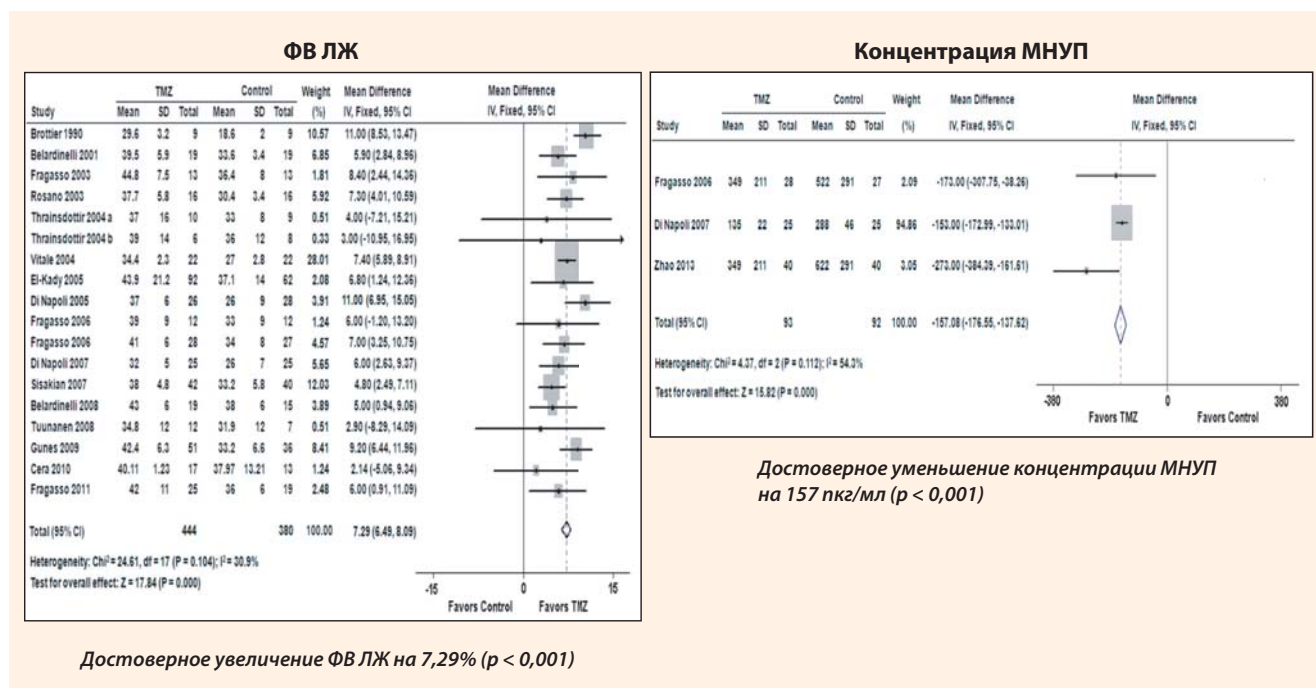
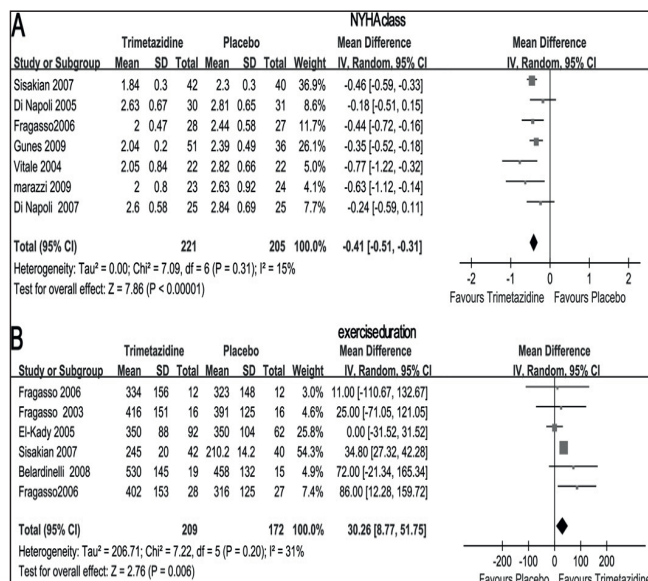


Рисунок 19. Метаанализ 17 РКИ (955 пациентов с ХСН): влияние длительной терапии триметазином на функциональный класс ХСН, продолжительность нагрузочной пробы, риск смерти от всех причин и риск сердечно-сосудистых событий

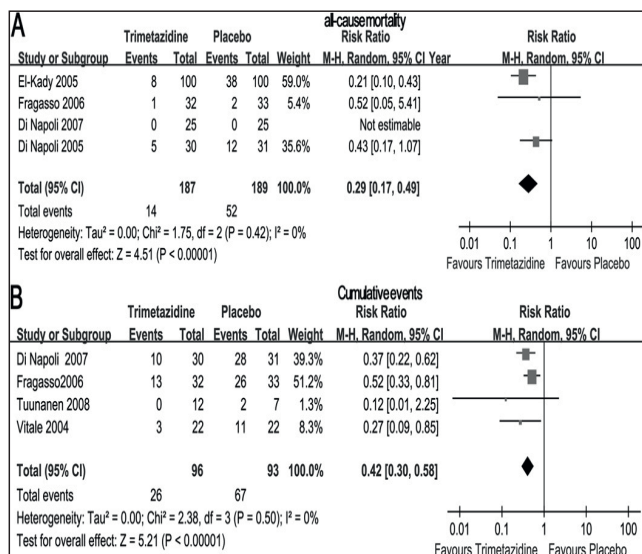
ФК ХСН и продолжительность пробы с ФН



Достоверное снижение ФК ХСН ($p < 0,00001$).

Достоверное увеличение времени ФН на 30,26 с ($p < 0,006$)

Риск смерти и риск ССС



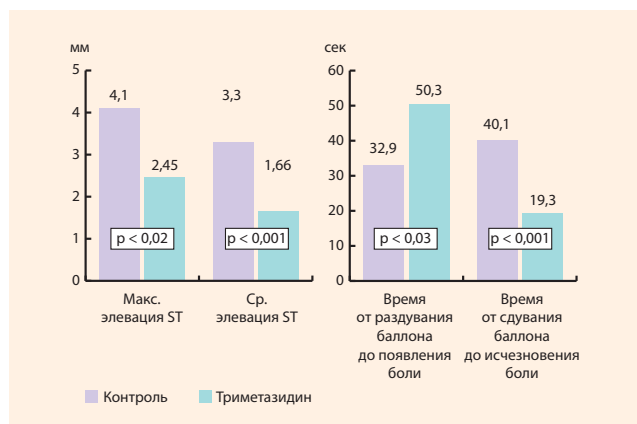
Достоверное уменьшение риска смерти от всех причин на 71% ($p < 0,00001$).

Достоверное уменьшение риска ССС на 58% ($p < 0,00001$)

нагрузкой на 30,26 с, достоверному ($p < 0,00001$) снижению риска смерти от всех причин на 71% и достоверному ($p < 0,00001$) снижению риска сердечно-сосудистых событий на 58% (рис. 19). Положительное влияние триметазида на сократимость миокарда у больных ИБС связывают с уменьшением количества гибернированных сегментов сердечной мышцы [31]. При ХСН неишемической этиологии эффект триметазида, по-видимому, обусловлен торможением апоптоза кардиомиоцитов.

Применение триметазида в период времени, предшествующий проведению операции реваскуляризации миокарда, и в послеоперационном периоде позволяет

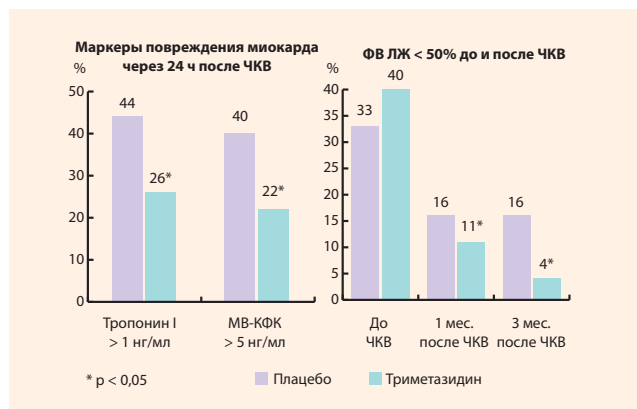
Рисунок 20. Влияние терапии триметазином перед ЧКВ на признаки ишемии миокарда



В условиях ишемии увеличивается поступление в кардиомиоциты длинноцепочечных жирных кислот, что приводит к избыточному образованию в митохондриях ацетил-коэнзима А, который оказывает тормозящее влияние и на ПДГ, и на КПТ-1

уменьшить риск осложнений и улучшить результаты вмешательства. К этому выводу пришли многие исследователи, изучавшие эффекты триметазида у больных ИБС, которым выполнялись ЧКВ и КШ. Например, в работе Polonski et al. [32] на относительно небольшой группе больных было показано, что назначение триметазида в дозе 20 мг 3 р/сут не менее чем за 4 дня до ЧКВ приводило к достоверному уменьшению степени элевации сегмента ST во время выполнения процедуры, а также к достоверному уменьшению времени от раздувания баллона в коронарной артерии до возникновения ангинозной боли и времени от сдувания баллона до исчезновения боли (рис. 20). Кроме того, авторы отметили, что средний уровень тропонина в сыворотке крови через 12 ч после выполнения процедуры у больных, получавших триметазидин, был достоверно меньше, чем в группе контроля: 0,27 и 0,75 нг/мл соответственно ($p < 0,01$). Labrou et al. [33] показали, что у больных, перенесших острый коронарный синдром, применение триметазида в дозе 20 мг 3 р/сут (в течение 2 нед. до ЧКВ и 3 мес. после выполнения процедуры) по сравнению с группой больных, принимавших плацебо, сопровождается достоверно менее выраженным повышением уровня маркеров

Рисунок 21. Влияние терапии триметазидином перед и после ЧКВ на признаки повреждения и функцию миокарда



повреждения миокарда в сыворотке крови и уменьшении доли пациентов с низкой ФВ ЛЖ после реваскуляризации (рис. 21). Ю.М. Лопатин и Е.П. Дронова изучали эффективность длительного применения триметазидина МВ в дозе 35 мг 2 р/сут у больных ИБС, подвергнутых ЧКВ [34]. Препарат назначался за 3 нед. до вмешательства, длительность терапии составляла 3 года. По сравнению с контрольной группой больных, получавших стандартную терапию, у пациентов, принимавших триметазидин МВ, отмечались более выраженное увеличение ФВ ЛЖ (соответственно на 10,2% и 2,8%) и более выраженный прирост времени физической нагрузки (соответственно на 50,5% и 9,9%) (рис. 22). Двумя годами ранее те же авторы опубликовали работу, в которой изучались эффекты триметазидина МВ, назначаемого по той же схеме больным ИБС, которые подвергались КШ [35]. У больных группы вмешательства по сравнению с больными контрольной группы в раннем послеоперационном периоде отмечалось достоверно менее выраженное повышение содержания в сыворотке крови креатинфосфокиназы и МВ-фракции креатинфосфокиназы. В отличие от стандартной терапии лечение триметазидином МВ сопровождалось достоверным повышением ФВ ЛЖ через 1, 2 и 3 года после КШ и статистически

значимым приростом времени физической нагрузки (рис. 23). Осложнения послеоперационного периода (синдром малого сердечного выброса, ИМ, состояния, потребовавшие реторакотомии) реже возникали в группе триметазидина МВ. Возобновление стенокардии в течение 3 лет после КШ отмечалось у 12,4% больных контрольной группы и у 7,2% больных, получавших триметазидин МВ ($p < 0,05$).

В 2015 г. было опубликовано согласованное мнение российских экспертов о роли и месте триметазидина в терапии больных с хроническими формами ИБС [36]. В состав экспертной группы вошли 74 специалиста из различных регионов Российской Федерации. На основе изучения результатов 266 рандомизированных клинических исследований, включавших 22 965 пациентов с ИБС, и 4 метаанализов эксперты пришли к заключению о том, что триметазидин – это эффективный и безопасный антиангинальный и антиишемический препарат, оптимальный компонент комбинации с препаратами гемодинамического действия.

Экспертами были выделены категории больных, у которых достигаются дополнительные преимущества терапии триметазидином:

- пациенты с систолической дисфункцией ЛЖ, в т. ч. после ИМ;
- пациенты, подвергаемые процедурам реваскуляризации миокарда;
- пациенты со стенокардией после перенесенного ИМ (на 2-м и 3-м этапах реабилитации);
- пациенты с сочетанием ИБС и СД.

На каком этапе лечения ИБС и по какой схеме целесообразно применять триметазидин?

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по оказанию медицинской помощи больным стабильной ИБС [6] триметазидин, как и другие препараты второй линии, рекомендован к применению в случаях недостаточной эффективности или при непереносимости препаратов первой линии – соответственно, в дополнение к ним или вместо них. Под «недостаточной эффективностью» следует понимать сохранение приступов

Рисунок 22. Влияние длительной терапии триметазидином на ФВ ЛЖ и переносимость ФН у пациентов, подвергнутых ЧКВ

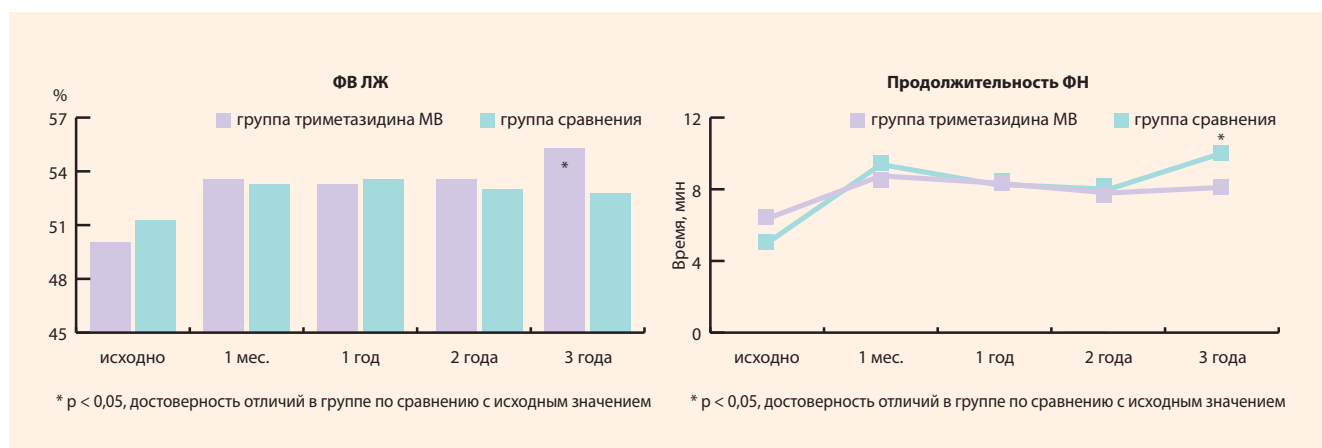
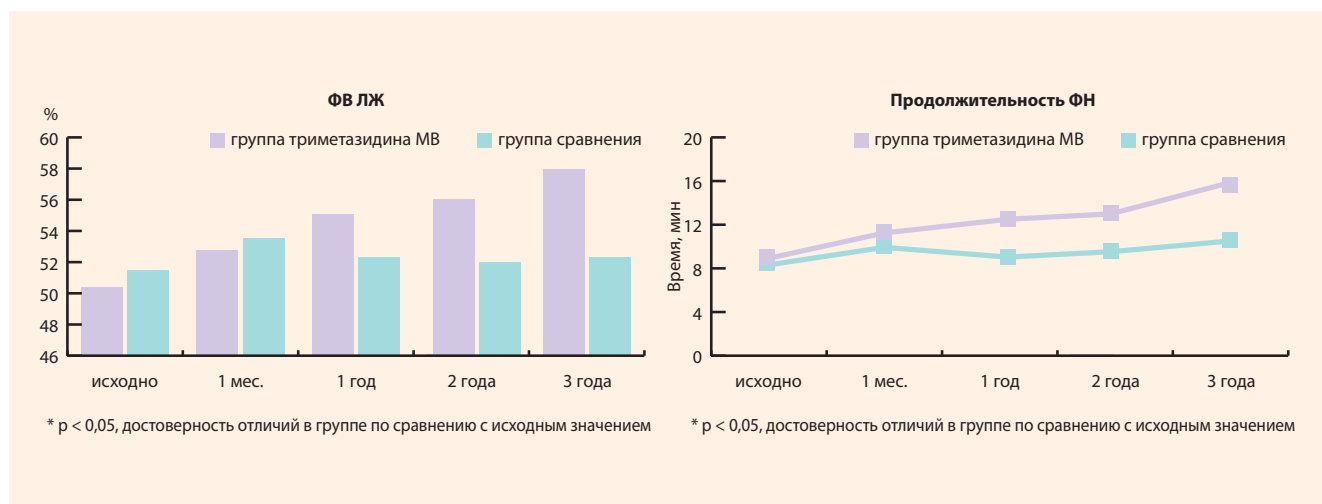


Рисунок 23. Влияние длительной терапии триметазидином на ФВ ЛЖ и переносимость ФН у пациентов, подвергнутых КШ

стенокардии после достижения оптимальных значений АД и ЧСС. По мнению российских экспертов [36], пациентам со стабильной стенокардией триметазидин показан для улучшения качества жизни как препарат второй линии в сочетании с бета-адреноблокаторами и антагонистами кальция. Больным с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений триметазидин может быть назначен в комбинации с препаратами первой линии в качестве стартовой терапии. К критериям высокого риска сердечно-сосудистых осложнений относятся:

- стенокардия III–IV функционального класса;
- безболевая ишемия миокарда;
- выраженная систолическая дисфункция в покое (ФВ ЛЖ < 35%);
- СД;
- стресс-эхокардиографические признаки выраженной ишемии в виде снижения ФВ ЛЖ при нагрузке до значений < 35% и/или появления дисфункции более чем 3-х сегментов миокарда;

■ площадь ишемии > 10% при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии или новые дефекты перфузии более чем в 2-х сегментах миокарда при магнитно-резонансной томографии;

■ значимые стенозы категории высокого риска, выявленные при мультиспиральной компьютерной томографии или коронарной ангиографии (ствол левой коронарной артерии, трехсосудистое поражение с проксимальными стенозами, стеноз передней межжелудочковой артерии).

Триметазидин целесообразно включать в состав фармакотерапии больных стабильной ИБС на этапе подготовки к механической реваскуляризации миокарда и в послеоперационном периоде, а также назначать пациентам, перенесшим ИМ, и больным с ХСН ишемического генеза. Лечение триметазидином должно проводиться неопределенно долгое время, начиная с ранних этапов заболевания. Объективную оценку переносимости физической нагрузки целесообразно проводить через 4–8 нед., а оценку систолической функции – через 12–16 нед. от начала терапии триметазидином.

ЛИТЕРАТУРА

- Hemingway H, Crook AM, Feder G et al. Underuse of coronary revascularization procedures in patients considered appropriate candidates for revascularization. *N Engl J Med*, 2001, 344(9): 645-654.
- Serruys PW, Unger F, Sousa JE et al. Arterial Revascularization Therapies Study Group. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med*, 2001, 344(15): 1117-1124.
- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2007, 356(15): 1503-1516.
- Wijeysundera HC, Nallamothu BK, Krumholz HM et al. Meta-analysis: effects of percutaneous coronary intervention versus medical therapy on angina relief. *Ann Intern Med*, 2010, 152(6): 370-379.
- Windecker S, Stortecky S, Stefanini GG et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: network meta-analysis. *BMJ*, 2014, 348: g3859.
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S 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.
- Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N et al., CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet*, 2016, 388(10056): 2142-2152.
- SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK et al. Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2103-2116.
- Fox K, Ford I, Steg PG et al. SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med*, 2014, 371(12): 1091-1099.
- Manolis AJ, Poulimenos LE, Ambrosio G et al. Medical treatment of stable angina: A tailored therapeutic approach. *Int J Cardiol*, 2016, 220: 445-453.
- Spaniol M et al. Mechanisms of liver steatosis in rat with systemic carnitine deficiency due to treatment with trimethylhydrazine Umpropiate. *J Lipid Research*, 2003, 44: 144-153.
- Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res*, 2000, 86: 580-588.
- Setex E, Sergiel JP, Lucien A, Grynberg A. Trimetazidine increases phospholipids turnover in ventricular myocyte. *Mol Cell Biochem*, 1997, 175: 153-162.
- Tabbi-Anneni I, Lucien A., Grynberg A. Trimetazidine effect on phospholipid synthesis in ventricular myocytes: consequences in adrenergic signaling. *Fundam Clin Pharmacol*, 2003, 17: 51-59.
- Jerling M. Clinical pharmacokinetics of ranolazine. *Clin Pharmacokinet*, 2006, 45: 469-491.
- Halestrap AP et al. Mitochondrial permeability transition pore opening during myocardial

- reperfusion: a target cardioprotection. *Cardiovasc Res*, 2004, 61: 372-385.
17. Argaud L et al. Trimetazidine inhibits mitochondrial permeability transition pore opening and prevents lethal ischemia-reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol*, 2005, 39(6): 893-899.
 18. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Механизмы действия миокардиальных цитопротекторов. Новый взгляд. Энергетический обмен сердца. Вып. 3. М.: Медиком, 2010, 12 с.
 19. Fihn SD et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*, 2012, 126(25): e354-e471.
 20. Danchin N et al. Efficacy comparison of trimetazidine with therapeutic alternatives in stable angina pectoris: a network meta-analysis. *Cardiology*, 2011, 120(2): 59-72.
 21. Оганов Р.Г., Глезер М.Г. Результаты российского исследования ПАРАЛЛЕЛЬ: Программа выявления пациентов с неэффективной терапией бета-адреноблокаторами и сравнительной оценки эффективности добавления к терапии Предуктала МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии. *Кардиология*, 2007, 47(3): 4-13.
 22. Васюк Ю.А. и соавт. Влияние терапии триметазидином модифицированного высвобождения на качество жизни пациентов со стабильной стенокардией, перенесших инфаркт миокарда. Результаты исследования ПРИМА. *Кардиология*, 2010, 50(4): 45-49.
 23. Бубнова М.Г. и соавт. Новые возможности триметазидина МВ в лечении ишемической болезни сердца в условиях реальной клинической практики. Результаты многоцентрового рандомизированного исследования ПЕРСПЕКТИВА (часть II). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2011, 10(6): 70-80.
 24. Глезер М.Г. от лица участников программы ВЫБОР-2. Лечение пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в клинической практике российских врачей. Программа ВЫБОР-2. *Кардиология*, 2016, 56(5): 13-19.
 25. Marzilli M et al. Obstructive coronary atherosclerosis and ischemic heart disease: an elusive link! *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(11): 951-956.
 26. Iyengar S, Rosano G. Effect of antianginal drugs in stable angina on predicted mortality risk after surviving myocardial infarction. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2009, 9(5): 293-297.
 27. Szwed H et al. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-1. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1999, 13(30): 217-222.
 28. Fragasso G et al. A short- and long-term beneficial effects of trimetazidine in patients with diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J*, 2003, 146(5): e18-e25.
 29. Zhou X, Chen J. Is Treatment with trimetazidine beneficial in patients with chronic heart failure? *PLoS One*, 2014, 9(5): e94660.
 30. Gao D et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomized controlled trials in heart failure. *Heart*, 2011, 97(4): 278-286.
 31. Belardinelli R, Purcaro A. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to low dose dobutamine in ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J*, 2001, 22(23): 2164-2170.
 32. Polonski L et al. Trimetazidine limits the effects of myocardial ischemia during percutaneous coronary angioplasty. *Curr Med Res Opin*, 2002, 18(7): 389-396.
 33. Labrou A et al. Trimetazidine administration minimizes myocardial damage and improves left ventricular function after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2007, 7(2): 143-150.
 34. Лопатин Ю.М., Дронова Е.П. Клинико-фармакоэкономическая оценка длительного применения триметазидина модифицированного высвобождения у больных ишемической болезнью сердца, подвергнутых чрескожным коронарным вмешательствам. *Сердце*, 2011, 10(2): 68-72.
 35. Лопатин Ю.М., Дронова Е.П. Клинико-фармакоэкономические аспекты применения триметазидина модифицированного высвобождения у больных ИБС, подвергнутых коронарному шунтированию. *Кардиология*, 2009, 49(2): 1-7.
 36. Аронов Д.М. Консенсус экспертов о роли и месте миокардиального цитопротектора триметазидина (Предуктала МВ) в терапии больных с хроническими формами ишемической болезни сердца. *Сердце*, 2015, 14(4): 256-260.

Московская городская ассоциация эндокринологов
Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) РФ
ФГБОУ ВО «МГМСУ им.А.И.Евдокимова» МЗ РФ

Общими усилиями и многофакторным подходом в борьбе против диабета!

**ШКОЛЫ
ЭНДОКРИНОЛОГОВ**

05 декабря

МЕДЗНАНИЯ⁺

Здание Правительства Москвы,
Новый Арбат 36

+7(495)699 14 65, 699 81 84
www.medQ.ru info@medQ.ru

Г.И. НЕЧАЕВА¹, д.м.н., профессор, С.Д. КУРОЧКИНА², к.м.н., Е.В. СЕМЕНОВА¹, Ю.В. ТЕРЕЩЕНКО¹, к.м.н., А.А. СЕМЕНКИН¹, д.м.н., профессор

¹ Омский государственный медицинский университет Минздрава России

² Поликлиника Клинического кардиологического диспансера, Омск

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА ГРУППЫ АНТИГИПОКСАНТОВ

У БОЛЬНЫХ СО СТЕНОКАРДИЕЙ И ВЫСОКИМ УРОВНЕМ ТРЕВОГИ

Изучалась эффективность этилметилгидроксипиридина сукцината у больных стенокардией ФК II в зависимости от уровня тревоги. Была доказана положительная высокая корреляционная связь между количеством приступов стенокардии и высоким уровнем тревоги. Выявлены особенности воздействия этилметилгидроксипиридина сукцината на симптомы личностной тревоги, количество приступов стенокардии, уровень АД, а также частоту и характер нарушений ритма сердца, показатели вариабельности сердечного ритма, качество жизни и, как следствие, частоту обращений за медицинской помощью.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стенокардия, тревожность, этилметилгидроксипиридина сукцинат.

G.I. NECHAEVA¹, MD, Prof., S.D. KUROCHKINA², PhD in medicine, E.V. SEMENOVA¹, Yu.V. TERESCHENKO¹, PhD in medicine, A.A. SEMENKIN¹, MD, Prof.

¹ Omsk State Medical University

² Omsk State Clinical Cardiology Hospital

COMPLEX ASSESSMENT OF EFFECTIVENESS OF THE DRUG GROUP ANTIHYPOXANTSIN PATIENTS WITH ANGINA AND HIGH LEVEL ANXIETY

It has been studied the efficiency of ethylmethylhydroxypyridine succinate in patients with angina FC II, depending on the level of anxiety. There was high positive correlation between the number of angina attacks and high level of anxiety in patients with angina FC II. Also, there were some special effects of ethylmethylhydroxypyridine succinate as quantity of attacks, blood pressure level, and the frequency and nature of cardiac arrhythmias, heart rate variability, life quality and, as a consequence, frequency of seeking care.

Keywords: ischemic heart disease, angina, anxiety, ethylmethylhydroxypyridine succinate.

В последние годы накапливается все больше доказательств, особенно для России, что на фоне высоких уровней традиционных факторов риска (курение, злоупотребление алкоголем, артериальная гипертензия и др.) значительное влияние на здоровье населения оказывают психосоциальные факторы (Оганов Р.Г., 2002; Гарганеева Н.П., 2008). По данным крупнейшего международного исследования INTERHEART, проведенного в 52 странах мира с участием более 29 тыс. пациентов, психосоциальные факторы, в т. ч. тревога, являются независимыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), увеличивают заболеваемость и смертность от ишемической болезни сердца (ИБС), значительно отягощают клиническое течение ССЗ. Частота распространения субсиндромальной тревоги почти в два раза выше, чем клинически значимой (Погосова Г.В., 2007).

Важность коррекции психологического статуса при лечении кардиологических больных не вызывает сомнения. Деадаптация, обусловленная снижением или полной утратой трудоспособности, неизбежно приводит к снижению качества жизни (КЖ) и в конечном итоге к уменьшению как эффективности основной терапии, так и приверженности приему основных антиангинальных,

гиполипидемических препаратов, которые больные стабильной стенокардией напряжения вынуждены принимать годами.

Высокая распространенность тревожных расстройств в кардиологической и терапевтической практике, негативное влияние их на клиническое течение и прогноз ССЗ, показатели социального функционирования и КЖ, а также уровни кардиальной и общей смертности ставят перед врачами общемедицинской сети здравоохранения новые задачи [1–5].

Коррекция психосоциальных факторов способствует улучшению КЖ пациентов, приверженности их медикаментозному лечению и изменению образа жизни в позитивном направлении [6–8]. Накапливаются доказательства того, что психосоциологические вмешательства снижают уровень психосоциального стресса, способствуют формированию здорового образа жизни и вносят вклад в профилактику ССЗ [9].

У пациентов со стенокардией выявлена повышенная напряженность большинства механизмов психологической защиты по сравнению со здоровой популяцией, что снижает, по данным А.А. Новик и Т.И. Ионовой, их КЖ [10, 11]. Стенокардия – хроническое заболевание, при котором больные часто пожизненно должны получать тера-

пию, включающую препараты нескольких групп [12–16]. Ограничение физических возможностей, постоянный прием многочисленных лекарственных средств не могут не оказывать влияния на различные стороны эмоционального, интеллектуального и социального благополучия больных, т. е. на их КЖ [17–21]. В связи с этим эффективность лечения больных следует оценивать не только по динамике клинических, лабораторных и инструментальных показателей, но и по влиянию на КЖ [22–24].

В современных условиях, когда лечение хронических больных требует все более увеличивающихся затрат как со стороны страховых компаний, так и со стороны самих пациентов, для анализа соотношения затрат и эффективности лечения больного в мировой практике все шире используется показатель КЖ [10–11, 18–20, 25–28].

На сегодняшний день нет однозначных данных о влиянии большинства традиционных антиангинальных препаратов на КЖ больных стенокардией. Поэтому улучшение КЖ пациентов со стенокардией является одной из актуальных проблем сегодняшнего дня [29–32].

Применение традиционной терапии анксиолитиками в кардиологической практике, особенно препаратов бензодиазепинового ряда, имеет ряд ограничений, т. к. эти препараты обладают общеизвестными недостатками, вызывая психомоторную заторможенность, сонливость, вялость, головокружение, миорелаксацию, ухудшение когнитивных функций, развитие толерантности и привыкания при длительном приеме (свыше 1–2 мес.), синдром отмены и т. д. Кроме того, включение подавляющего большинства представителей бензодиазепинов в список психотропных средств с соответствующими жесткими требованиями к их назначению существенно ограничивает их доступность (Воронина Т.А., Серединин С.Б., 2002).

**Антистрессорное действие этилметил-
гидроксипиридина сукцината проявляется
в нормализации постстрессового поведения,
соматовегетативных нарушений, восстано-
влении цикла сон – бодрствование, снижении
дистрофических и морфологических изменений
в различных структурах головного мозга**

В связи с этим был рассмотрен отечественный препарат этилметилгидроксипиридина сукцинат, сочетающий транквилизирующие и другие компоненты психотропного действия с минимальным проявлением побочных эффектов. Препарат обладает антигипоксическим, стресс-протективным, ноотропным, противосудорожным и анксиолитическим действием. Он ингибирует перекисное окисление липидов, повышает активность супероксиддисмутазы, повышает соотношение липид – белок, уменьшает вязкость мембраны, увеличивает ее текучесть. Препарат модулирует активность мембраносвязанных ферментов (кальций независимой фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы), рецепторных комплексов (бензодиазепинового, ГАМК, ацетилхолинового), что усиливает их способность связывания с лиган-

дами, способствует сохранению структурно-функциональной организации биомембран, транспорта нейромедиаторов и улучшению синаптической передачи. Он повышает содержание в головном мозге дофамина. Вызывает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижение степени угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением содержания АТФ и креатинфосфата, активацию энерго-синтезирующих функций митохондрий, стабилизацию клеточных мембран [33, 34].

Препарат улучшает метаболизм и кровоснабжение головного мозга, микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Стабилизирует мембранные структуры клеток крови (эритроцитов и тромбоцитов) при гемолизе. Обладает гиполипидемическим действием, уменьшает содержание общего холестерина и липопротеидов низкой плотности.

Антистрессорное действие этилметилгидроксипиридина сукцината проявляется в нормализации постстрессового поведения, соматовегетативных нарушений, восстановлении цикла сон – бодрствование, снижении дистрофических и морфологических изменений в различных структурах головного мозга [33, 34].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 130 пациентов в возрасте от 43 до 60 лет с диагнозом «ИБС, стенокардия ФК II». Диагностику стабильной стенокардии осуществляли в соответствии с рекомендациями Российского кардиологического общества [35]. У всех пациентов наблюдалось стабильное течение заболевания за последний месяц, отсутствовали на начало исследования острые или обострения хронических воспалительных заболеваний.

Медиана возраста пациентов групп наблюдения и контроля составила 54 года. В зависимости от уровня тревоги пациенты были разделены на 2 группы: с высоким уровнем тревоги – 1-я группа (n = 66), с низким уровнем тревоги – 2-я группа (n = 64). Пациенты с высоким и низким уровнями тревоги были рандомизированы методом закрытых конвертов на 2 подгруппы: 1А (n = 37) и 1Б (n = 29), 2А (n = 39) и 2Б (n = 25). Пациентам подгруппы А к стандартной при стенокардии II ФК терапии был добавлен этилметилгидроксипиридин сукцинат, пациенты подгруппы Б получали только стандартную терапию. Стандартная терапия включала дезагреганты (аспирин 75–100 мг), β-блокаторы (биспролол 5–10 мг), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (периндоприл 5–10 мг), статины (симвастатин 40 мг/сут). При необходимости больные сублингвально принимали нитроглицерин или нитроспрей (изокет). Этилметилгидроксипиридина сукцинат был назначен в суточной дозе 375 мг в 3 приема. В период наблюдения у пациентов сохранялись выбранная ранее суточная доза антиангинальных препаратов, кратность и время их приема, все пациенты придерживались прежнего образа жизни, включая физическую активность и характер питания. Оценка клинической

эффективности лекарственной терапии проводилась в динамике: исходно и через 12 нед. наблюдения.

Для решения поставленных задач исследование проводилось в несколько этапов: сбор анамнеза, исследование клинико-функциональных особенностей с помощью записи электрокардиограммы (ЭКГ), эхокардиографии (Эхо КГ), нагрузочных проб (велозергометрии), личностной тревожности (I. Teylor). Для изучения состояния вегетативной нервной системы проводилось суточное мониторирование ЭКГ с определением показателей variability ритма сердца (BPC) (SDNN, RMSSD, PNN50) и циркадного индекса, суточное мониторирование артериального давления (АД) (СМАД) с определением среднедневных и средненочных систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), индекса времени, variability САД и ДАД, суточного профиля АД, показателей утренней динамики САД и ДАД. Для оценки психического статуса применяли личностную шкалу тревоги, адаптированную Т.А. Немчиновым.

КЖ исследовалось с помощью адаптированного русифицированного специализированного опросника – краткой формы оценки здоровья, разработанной на основе Medical Outcomes Study-Short Form (MOS-SF-36).

Оценка выборки и проверка нормальности распределения проводились с использованием метода Шапиро – Уилка, проверка гипотез о равенстве генеральных дисперсий – с помощью критерия Левене. Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программ Statistica 6.0, «Биостатистика», Microsoft Excel. Средние выборочные значения количественных признаков приведены в тексте в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее выборочное, σ – стандартное отклонение. При распределении, отличном от нормального, указывали медиану ($V_{0,5}$), 25-й процентиль ($V_{0,25}$) и 75-й процентиль ($V_{0,75}$). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Для проверки статистических гипотез применялись непараметрические критерии: для сравнения двух независимых групп – z -критерий Манна – Уитни, для сравнения двух связанных групп – критерий Вилкоксона, для сравнения качественных данных двух групп – критерий χ^2 Пирсона. Причинно-следственные связи определялись в ходе корреляционного анализа Спирмена (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Большая часть пациентов обеих групп (62,1 и 63% соответственно) предъявляли жалобы на боли за грудиной, провоцируемые физическим и эмоциональным напряжением. Редко пациентов беспокоили нетипичные боли, без четкой связи с физической нагрузкой. Больные 1-й группы чаще жаловались на головные боли, слабость, утомляемость, беспокойство, чувство страха, снижение настроения, нарушение сна ($p < 0,05$).

В группе 1 (высокого уровня тревоги) отмечалось большее количество приступов стенокардии за неделю ($p = 0,001$) с большим количеством принимаемых таблеток нитроглицерина ($p = 0,002$). Частота приступов стенокардии в группе 1 составляла 7,0 ($V_{0,25} = 4,0$; $V_{0,75} = 9,0$) в

неделю, а в группе 2 (низкой тревоги) ($n = 66$) – 3,0 ($V_{0,25} = 2,0$; $V_{0,75} = 5,0$), количество таблеток принимаемого нитроглицерина – 4,0 ($V_{0,25} = 3,0$; $V_{0,75} = 6,0$) и 3,0 ($V_{0,25} = 0$; $V_{0,5} = 4,0$) соответственно. При проведении корреляционного анализа количества приступов стенокардии и уровня тревоги коэффициент ранговой корреляции Спирмена в группе с высоким уровнем тревоги был равен 0,793 ($p = 0,001$), частота посещений пациентом врача за 1 мес. высоко коррелировала с количеством приступов стенокардии ($p = 0,001$).

У 54 (82,3%) пациентов с высоким уровнем тревоги ЧСС в покое достигала 80 уд/мин и более ($p = 0,002$). По исходным данным холтеровского мониторирования ЭКГ, в группе высокой тревоги фиксировалась более высокая средняя ЧСС ($p = 0,036$), регистрировалось большее количество наджелудочковых ($p = 0,003$) и желудочковых ($p = 0,004$) экстрасистол, пароксизмальных нарушений ритма ($p = 0,001$), частоты эпизодов депрессий сегмента ST ($p = 0,006$).

У пациентов группы 1 фиксировались более высокие цифры офисного САД ($p = 0,001$) и ДАД ($p = 0,001$). По данным СМАД, во всех группах пациентов регистрировалось повышенное АД. В группе с высоким уровнем тревоги фиксировались более высокие показатели среднего САД ($p = 0,001$; $T = 2914$; $z = 5,978$), ДАД ($p = 0,003$; $T = 3564,5$; $z = 2,946$) в дневные часы. Отмечены также значимые различия по variability САД и ДАД ($p = 0,001$; $T = 1275$; $z = 1275$ и $p = 0,022$; $T = 1404,5$; $z = 2,283$), среднего пульсового АД ($p = 0,044$; $T = 1442$; $z = 2,016$). В утренние часы в группе высокой тревоги фиксировались более значимые утренние подъемы САД и ДАД ($p = 0,032$; $T = 1423,5$; $z = 2,149$ и $p = 0,005$; $T = 1815,5$; $z = 0,747$).

Исходно у 50% пациентов обеих групп при анализе отмечалось снижение показателей BPC (SDNN, RMSSD и RNNSS). При этом показатели BPC SDNN ($p = 0,001$; $T = 5270,5$; $z = 5,037$) и RMSSD в группе высокой тревоги ($p = 0,019$; $T = 2032,5$; $z = 2,343$) были статистически значимо ниже, чем в группе низкой тревоги ($p < 0,05$). Исходно снижение показателей BPC в группе высокой тревоги сочеталось с низкими значениями циркадного индекса (менее 1,47) ($p = 0,001$), что свидетельствует об усилении влияния симпатической активности.

Результаты велозергометрии в обеих группах отражали снижение толерантности к физическим нагрузкам, соответствующее стенокардии II ФК.

КЖ исследовалось по восьми отдельным характеристикам и вычислению суммарного физического и психологического компонентов здоровья. При сравнении показателей КЖ, полученных при обработке опросника SF-36, у больных со стенокардией напряжения ФК II отмечалось снижение всех показателей шкал КЖ. При сравнении 1-й и 2-й групп по шкалам КЖ показатели физического функционирования (PF) имели значимые различия ($p = 0,001$, $T = 2660$).

При этом выявлялось снижение показателей в 1А группе по сравнению со 2А группой по показателю социального функционирования (SF) ($p = 0,001$, $T = 2161,5$), интенсивности боли (BP) ($p = 0,002$, $T = 1858$), ролевого эмоционального функционирования (RE) ($p = 0,001$, $T = 2223$), психиче-

ского состояния (Mh) ($p = 0,001$, $T = 2633$) и общего уровня психологического здоровья (MH) ($p = 0,000$, $T = 2525,5$).

Также отмечались различия в 1-й и 2-й группах по шкалам жизненной активности (VT) ($p = 0,000$, $T = 2388$), общего уровня состояния здоровья (GH) ($p = 0,008$, $T = 2076,5$), общего уровня физического здоровья (PH) ($p = 0,006$, $T = 2096,0$).

На фоне лечения через 12 нед. в подгруппе 1А ($n = 37$) на 50% снизились количество приступов стенокардии в неделю ($p = 0,001$) и потребность в таблетках нитроглицерина ($p = 0,003$) по сравнению с группой высокой тревоги на фоне стандартной терапии. Во 2-й группе с низким уровнем тревоги количество приступов стенокардии и количество принимаемого нитроглицерина через 12 нед. не изменилось. Значимых различий между подгруппами 2А и 2Б не было.

В процессе наблюдения к концу 12-й нед. у всех пациентов отмечалось статистически значимое уменьшение головных болей, слабости, утомляемости, беспокойства, чувства страха, снижения настроения, нарушений сна,

при этом пациенты в группе высокой тревоги на фоне комбинации стандартной терапии с этилметилгидроксипиридина сукцинатом по сравнению с группой высокой тревоги на фоне стандартной терапии отмечали значимо ($p < 0,05$) более выраженное уменьшение указанных жалоб (табл. 1).

По данным СМАД в подгруппе 1А выявлено уменьшение среднесуточного САД в дневные часы на 10,8% ($V_{0,25} = 110$; $V_{0,75} = 150$; $p = 0,002$). В подгруппе 1Б уменьшение среднесуточного САД составило 6,1% ($p = 0,034$). Медиана среднесуточного ДАД снизилась на 9% по сравнению с исходными данными ($p = 0,001$), со значимыми различиями с группой стандартной терапии ($p = 0,003$). В ночные часы у пациентов подгруппы 1А произошло снижение среднесуточного САД на 3,6% ($p = 0,002$), среднего ДАД – на 1,5% ($p = 0,012$), без значимых различий с группой стандартной терапии. Вариабельность САД и ДАД в дневные часы по сравнению с исходными данными в подгруппе 1А снизилась, со значимыми различиями с группой стандартной терапии ($p = 0,003$). Кроме того, отмече-

Таблица 1. Динамика количества жалоб в неделю у пациентов 1-й и 2-й групп через 12 недель на фоне комбинированной и стандартной терапии

Группы/показатели	1-я группа ($n = 66$)		2-я группа ($n = 64$)	
	1А подгруппа комбинированной терапии ($n = 37$)	1Б подгруппа стандартной терапии ($n = 29$)	2А подгруппа комбинированной терапии ($n = 39$)	2Б подгруппа стандартной терапии ($n = 25$)
Головная боль	7,0 (4,0; 9,0)* $p1 = 0,001$		3,0 (2,0; 5,0)* $p1 = 0,001$	
Головная боль через 12 нед.	3,0 (2,0; 5,0)* W1 $p1 = 0,001$, $p2 = 0,003$	5,0 (2,0; 9,0)* W1 $p1 = 0,001$, $p2 = 0,003$	3,0 (3,0; 5,0) $p1 = 0,317$, $p3 = 0,120$	3,0 (2,9; 5,8) $p1 = 0,317$, $p3 = 0,073$
Слабость, утомляемость до лечения	4,0 (3,0; 6,0)*, $p1 = 0,016$		2,0 (0; 4,0)*, $p1 = 0,016$	
Слабость, утомляемость через 12 нед.	2 (1,0; 3,0)* W1 $p1 = 0,003$, $p2 = 0,012$	3 (2,0; 3,0)* W1 $p1 = 0,003$, $p2 = 0,020$	2,0 (3,0; 4,0) $p1 = 0,230$, $p3 = 0,340$	2,0 (3,0; 5,0) $p1 = 0,230$, $p3 = 0,340$
Беспокойство, чувство страха до лечения	24 (22; 27)		5 (2; 7)	
Беспокойство, чувство страха через 12 нед.	5 (3; 7)*W1 $p1 = 0,001$, $p2 = 0,001$	10 (7; 13)*W1 $p1 = 0,001$, $p2 = 0,003$	2 (1; 5) W2 $p1 = 0,06$, $p3 = 0,001$	2 (0; 6) W2 $p1 = 0,06$, $p3 = 0,001$
Нарушение сна до лечения	19 (16; 23)		5 (3; 8)	
Нарушение сна до лечения через 12 нед.	6 (4; 8)*W1 $p1 = 0,001$, $p2 = 0,001$	7 (4; 8)*W1 $p1 = 0,001$, $p2 = 0,001$	1 (0; 4)* W2 $p1 = 0,03$, $p3 = 0,026$	2 (2; 7)W2 $p1 = 0,03$, $p3 = 0,01$
«Мелькание мушек» до лечения	27 (22; 27)		14 (10; 18)	
«Мелькание мушек» через 12 нед.	6 (4; 8)*W1 $p1 = 0,001$, $p2 = 0,001$	10 (5; 13)*W1 $p = 0,003$, $p2 = 0,003$	4 (2; 7)* W2 $p1 = 0,016$, $p3 = 0,001$	6 (3; 8)*W2 $p1 = 0,001$, $p3 = 0,001$
Шум в ушах до лечения	18 (15; 23)		8 (5; 10)	
Шум в ушах через 12 нед.	6 (3; 10)*W1 $p1 = 0,023$, $p2 = 0,001$	7 (4; 9)*W1 $p1 = 0,023$, $p2 = 0,001$	4 (3; 7)W2 $p1 = 0,07$, $p3 = 0,001$	5 (3; 7) W2 $p1 = 0,07$, $p3 = 0,003$
Головокружение до лечения	15 (12; 20)		7 (3; 12)	
Головокружение через 12 нед.	4 (2; 7)*W1 $p1 = 0,023$, $p2 = 0,001$	7 (4; 9)*W1 $p1 = 0,023$, $p2 = 0,001$	3 (2; 7) W2 $p1 = 0,001$, $p3 = 0,001$	4 (2; 7)W2 $p1 = 0,001$, $p3 = 0,003$

* $p1$ различия статистически значимы по непараметрическому Т-критерию Mann – Whitney для несвязанных выборок ($p < 0,05$) подгрупп 1А и 1Б; 2А и 2Б.

W1 – сравнение по непараметрическому критерию Вилкоксона для подгрупп 1А и 1Б с данными до лечения.

W2 $p3$ – сравнение по непараметрическому критерию Вилкоксона для подгрупп 2А и 2Б с данными до лечения.

но понижение среднего пульсового АД в подгруппе 1А ($p = 0,001$), со значимыми различиями с группой стандартной терапии ($p = 0,001$). Во 2-й группе с низким уровнем тревоги фиксировалось снижение среднего САД ($p = 0,002$) и ДАД ($p = 0,002$) в дневные часы по сравнению с исходными данными, без значимых различий между группами. В ночные часы во всех группах на фоне лечения достигнуты целевые уровни САД ($p = 0,001$) и ДАД ($p = 0,001$), без различий по группам ($p = 0,067$ и $p = 0,569$). Вариабельность САД ($p = 0,001$) и ДАД ($p = 0,001$) снизилась по сравнению с исходными данными, без различий по группам ($p = 0,087$ и $p = 0,091$). Величина утреннего подъема САД в подгруппе 1А была более низкой, чем исходная (на 23%; $p = 0,004$), и статистически значимо отличалась от таковой в группе стандартной терапии ($p = 0,001$). Величина утреннего подъема САД во 2-й группе на фоне лечения была ниже, чем исходная, на 13% ($p = 0,001$), без значимых различий между группами ($p = 0,081$). По величине утреннего подъема ДАД зафиксировано снижение в подгруппе 1А на 14%, со статистически значимыми различиями с подгруппой стандартной терапии ($p = 0,001$), во 2-й группе – на 13% без статистически значимых различий (табл. 2).

Скорость утреннего подъема САД в подгруппе 1А снизилась по сравнению с исходной на 25% ($p = 0,002$), ДАД – на 28% ($p = 0,021$), со статистически значимыми различиями с подгруппой стандартной терапии ($p = 0,001$ и $p = 0,001$). Во 2-й группе в целом отмечена положительная динамика снижения скорости утреннего подъема САД ($p = 0,002$) и ДАД ($p = 0,002$), без различий по подгруппам А и Б ($p = 0,091$ и $p = 0,067$).

По результатам суточного мониторингирования, комплексное лечение этилметилгидроксипиридина сукцина-

том в составе стандартной терапии в подгруппах 1А и 2А привело к снижению средней ЧСС и максимальной ЧСС в подгруппе 1А, со статистически значимыми различиями с группой 1Б ($p = 0,001$), количества пароксизмальных нарушений ритма в группе высокой тревоги (1А), со значимыми различиями с подгруппой стандартной терапии ($p = 0,001$), к снижению (60%) количества наджелудочковых экстрасистол по сравнению с исходными данными ($p = 0,002$), со значимыми различиями с подгруппой 1Б ($p = 0,001$), к снижению частоты эпизодов снижения сегмента ST ($p = 0,001$), без статистически значимых различий между подгруппами ($p = 0,089$), получавшими разное лечение.

Терапия с использованием этилметилгидроксипиридина сукцината в подгруппе 1А сопровождалась более высокими показателями ВСР (табл. 3).

По результатам нагрузочных проб, через 12 нед. на фоне комбинированной терапии с использованием этилметилгидроксипиридина сукцината значительно возросли пороговая мощность ($p = 0,001$ и $p = 0,001$), переносимость физических нагрузок без статистически значимых различий между группами. Анализ данных, полученных при лабораторном исследовании крови после 12 нед. применения этилметилгидроксипиридина сукцината в комбинации со стандартной терапией, остался без изменений. Показатели липидного состава крови статистически значимо различались ($p < 0,05$) по сравнению с исходными значениями, но без значимых различий по группам.

При оценке динамики уровня тревоги через 12 нед. лечения отмечено достоверно ($p = 0,001$) снижение медианы уровня тревоги в группе пациентов с высоким уровнем тревоги на фоне комбинированной терапии с этил-

Таблица 2. Динамика АД и ЧСС у пациентов 1-й и 2-й групп через 12 недель на фоне комбинированной и стандартной терапии

Группы/показатели	1-я группа (n = 66)		2-я группа (n = 64)	
	1А подгруппа комбинированной терапии (n = 37)	1Б подгруппа стандартной терапии (n = 29)	2А подгруппа комбинированной терапии (n = 39)	2Б подгруппа стандартной терапии (n = 25)
САД (мм рт. ст.) до лечения	150 (110; 170)* $p_1 = 0,001$		135 (110; 156)* $p_1 = 0,001$	
САД (мм рт. ст.) через 12 нед.	120 (110; 135)*W1 $p_1 = 0,001, p_2 = 0,001$	130 (110; 135)* W1 $p_1 = 0,001, p_2 = 0,003$	120,5 (110; 138) W1 $p_1 = 0,092, p_3 = 0,001$	130 (103; 145) $p_1 = 0,092, p_3 = 0,07$
ДАД (мм рт. ст.) до лечения	90 (78; 100) $p_1 = 0,12$		89 (70; 90) $p_1 = 0,12$	
ДАД (мм рт. ст.) через 12 нед.	75 (70; 80)* W1 $p_1 = 0,001, p_2 = 0,001$	80 (70; 85)* W1 $p_1 = 0,001, p_2 = 0,006$	70 (74; 90) W2 $p_1 = 0,081, p_3 = 0,001$	75 (74; 85) W2 $p_1 = 0,081, p_3 = 0,001$
ЧСС (уд./мин) до лечения	89 (70; 100) $p_1 = 0,001$		74 (56; 90) $p_1 = 0,001$	
ЧСС (уд./мин) через 12 нед.	58,5 (54; 76)* W1 $p_1 = 0,001, p_2 = 0,001$	65 (54; 75)* W1 $p_1 = 0,001, p_2 = 0,012$	55,5 (53; 77) W2 $p_1 = 0,071, p_3 = 0,001$	60,8 (58; 78) W2 $p_1 = 0,071, p_3 = 0,007$

* p_1 различия статистически значимы по непараметрическому Т-критерию Mann – Whitney для несвязанных выборок ($p < 0,05$) подгрупп 1А и 1Б; 2А и 2Б.

W1-p2 – сравнение по непараметрическому критерию Вилкоксона для подгрупп 1А и 1Б с данными до лечения.

W2-p3 – сравнение по непараметрическому критерию Вилкоксона для подгрупп 2А и 2Б с данными до лечения.

Таблица 3. Динамика показателей вариабельности сердечного ритма у пациентов 1-й и 2-й групп через 12 недель на фоне комбинированной и стандартной терапии

Группы/показатели	1-я группа (n = 66)		2-я группа (n = 64)	
	1А подгруппа комбинированной терапии (n = 37)	1Б подгруппа стандартной терапии (n = 29)	2А подгруппа комбинированной терапии (n = 39)	2Б подгруппа стандартной терапии (n = 25)
SDNN до лечения	120 (115; 126) p1 = 0,012		134 (116; 170) p1 = 0,012	
SDNN через 12 нед.	131,8 (116; 140)* W1 p1 = 0,012, p2 = 0,04	134,9 (117; 140)* W1 p1 = 0,012, p2 = 0,034	130 (117; 136) W2 p1 = 0,067, p3 = 0,02	129,3 (116; 134) W2 p1 = 0,067, p3 = 0,03
RMSSD до лечения	18 (15;23) p1 = 0,23		19 (70;90) p1 = 0,23	
RMSSD через 12 нед.	24,3 (11; 16)* W1 p1 = 0,001, p2 = 0,002	21,9 (70; 85)* W1 p1 = 0,001, p2 = 0,002	22 (11; 24) W2 p1 = 0,098, p3 = 0,02	21,7 (11; 23) W2 p1 = 0,098, p3 = 0,02
RNN 50 до лечения	9 (8,0;15) p1 = 0,022		10 (8; 13) p1 = 0,022	
RNN 50 через 12 нед.	6,0 (4,5; 7,0) * W1 p1 = 0,022, p2 = 0,001	7,60 (5,0; 8,0) * W1 p1 = 0,022, p2 = 0,001	7,0 (6,2; 8,2) W2 p1 = 0,900, p3 = 0,01	7,0 (6,0; 8,0) W2 p1 = 0,900, p3 = 0,01
ЦИ до лечения	1,5(1,43; 1,6)* p1 = 0,03		1,35 (1,26; 1,46)* p1 = 0,03	
ЦИ через 12 нед.	1,40 (1,4 1,62)* W1 p1 = 0,01, p2 = 0,002	1,48 (1,45; 1,57) W1 p1 = 0,07, p2 = 0,002	1,32 (1,42; 1,56) W2 p1 = 0,089, p3 = 0,02	1,30 (1,41; 1,55) W2 p1 = 0,089, p3 = 0,01

* p1 различия статистически значимы по непараметрическому Т-критерию Mann – Whitney для несвязанных выборок (p < 0,05) подгрупп 1А и 1Б; 2А и 2Б.

W1-p2 – сравнение по непараметрическому критерию Вилкоксона для подгрупп 1А и 1Б с данными до лечения.

W2-p3 – сравнение по непараметрическим критериям Вилкоксона для подгрупп 2А и 2Б с данными до лечения.

метилгидроксипиридина сукцинатом с 42 до 13,5 балла. В подгруппе стандартной терапии (1Б) также произошло снижение уровня тревоги с 42 до 35 баллов (на 17%; p = 0,001), однако уровень показателей тревоги по-прежнему соответствовал высокому.

При оценке динамики уровня тревоги через 12 нед. лечения отмечено достоверно снижение медианы уровня тревоги в группе пациентов с высоким уровнем тревоги на фоне комбинированной терапии с этилметилгидроксипиридина сукцинатом с 42 до 13,5, что стало соответствовать низкому уровню тревоги.

В группе стандартной терапии 1Б произошло также снижение уровня тревоги с 42 до 35 (на 17%), однако уровень тревоги по-прежнему соответствовал высокому.

В подгруппах 2А и 2Б уровень тревоги сохранился на исходном (низком уровне) независимо от вариантов лечения (табл. 4).

В подгруппе 1А уменьшились жалобы на беспокойство, чувство беспомощности, неуверенности в себе, чувство угрожающей опасности, улучшился сон.

По результатам опросника SF-36 у пациентов всех групп и при разных вариантах лечения через 12 нед. улучшились показатели по всем шкалам, с максимальным проявлением в подгруппах высокой тревоги (табл. 5).

На фоне лечения показатели, характеризующие настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций, улучшились значительно с максимальной выраженностью в группе высокой тревоги.

Таблица 4. Динамика уровней тревоги у исследованных групп

Группы/показатели	1-я группа (n = 66)		2-я группа (n = 64)	
	1А подгруппа комбинированной терапии (n = 37)	1Б подгруппа стандартной терапии (n = 29)	2А подгруппа комбинированной терапии (n = 39)	2Б подгруппа стандартной терапии (n = 25)
Уровень тревоги (баллы) до лечения	42,1 (25,5; 50)		7,5* (5,15; 15,5)	
Уровень тревоги (баллы) через 12 нед.	13,5 (10; 18,5)*W1 p1 = 0,001, p2 = 0,001	35 (24; 45) W1 p1 = 0,001, p2 = 0,001	7,2 (5; 15)*W1 p1 = 0,001, p2 = 0,001	7,0 (4,9; 13) W1 p1 = 0,001, p2 = 0,001

* p1 различия статистически значимы по непараметрическому Т-критерию Mann – Whitney для несвязанных выборок (p < 0,05) подгрупп 1А и 1Б; 2А и 2Б.

W1-p2 – сравнение по непараметрическому критерию Вилкоксона для подгрупп 1А и 1Б с данными до лечения.

W2-p3 – сравнение по непараметрическому критерию Вилкоксона для подгрупп 2А и 2Б с данными до лечения.

Таблица 5. Показатели шкал SF-36 в исследуемых группах

Группы/показатели	1-я группа (n = 66)		2-я группа (n = 64)	
	1А подгруппа комбинированной терапии (n = 37)	1Б подгруппа стандартной терапии (n = 29)	2А подгруппа комбинированной терапии (n = 39)	2Б подгруппа стандартной терапии (n = 25)
Физическое функционирование – PF до лечения	57,0 (54,0; 60,0)		61,0 (57,0; 67,0)	
Физическое функционирование – PF через 12 нед.	70,8 (76,5; 79,2)*W1 p1 = 0,022, p2 = 0,001	68,9 (59,8; 68)*W1 p1 = 0,0022, p2 = 0,001	70,3 (66,5; 74,1)W2 p1 = 0,077, p2 = 0,013	69,9 (57; 72)W2 p1 = 0,077, p2 = 0,001
Ролевое функционирование – RP до лечения	61,0 (56,0; 68,9)		63,0 (57; 68,0)	
Ролевое функционирование – RP через 12 нед.	77,4 (74,5; 79,7)*W1 p1 = 0,001, p2 = 0,001	74,8 (72,3; 76,3)*W1 p1 = 0,001, p2 = 0,001	73,9 (69; 79) W2 p1 = 0,870, p2 = 0,002	74 (70,1; 76,2) W2 p1 = 0,870, p2 = 0,001
Интенсивность боли – BP до лечения	59 (47,25; 64,55)		60 (57,8; 64,65)	
Интенсивность боли – BP через 12 нед.	72,6 (71,7; 73,6)*W1 p1 = 0,001, p2 = 0,001	69,2 (67,3; 71,3)*W1 p1 = 0,001, p2 = 0,001	70,0 (6,0; 7,5) W2 p1 = 0,060, p2 = 0,001	69,3 (67,3; 71,4) W2 p1 = 0,060, p2 = 0,001
Общее состояние здоровья – GH до лечения	57,0 (52,0; 60,0)		58 (55,6; 62)	
Общее состояние здоровья – GH через 12 нед.	70,5 (66,9; 74,3)* p1 = 0,001, p2 = 0,001	62,9 (59,3; 66,2)* p1 = 0,001, p2 = 0,001	65,0 (60; 68) W2 p1 = 0,067, p2 = 0,002	64,8 (62,4; 66,3) W2 p1 = 0,067, p2 = 0,002
Жизненная активность – VT до лечения	54,15 (49,85; 60,5)		58,75 (52,58; 7; 58,7)	
Жизненная активность – VT через 12 нед.	70,4 (68,7; 72,6)* p1 = 0,001, p2 = 0,001	65,8 (63,4; 68,2)* p1 = 0,001, p2 = 0,001	67 (61; 69) W2 p1 = 0,099, p2 = 0,032	66,7 (62,2; 68,4) W2 p1 = 0,099, p2 = 0,002
Социальное функционирование – SF до лечения	55,22 (49,85; 60,5)		58,55 (48,6; 67,2)	
Социальное функционирование – SF через 12 нед.	67,4 (63,8; 70,2)* p1 = 0,003, p2 = 0,001	60,9 (57,4; 64,2)* p1 = 0,003 p2 = 0,001	64,2 (60,0; 67) W2 p1 = 0,085, p2 = 0,001	63,31 (61,4; 65,2) W2 p1 = 0,0085, p2 = 0,001
Ролевое, эмоц. функционирование – RE до лечения	51,24 (48,25; 54)		53 (48; 58,6)	
Ролевое, эмоц. функционирование – RE через 12 нед.	70,5 (68,9; 73,1)*W1 p1 = 0,001, p2 = 0,001	65,7 (62,3; 68,3)*W1 p1 = 0,001, p2 = 0,001	64,7 (62,6; 66,7) W2 p1 = 0,077, p2 = 0,001	64,0 (60; 67) W2 p1 = 0,077, p2 = 0,001
Психическое состояние – Mh до лечения	50,25 (45,2; 51,1)		53,83 (50,1; 57,4)	
Психическое состояние – Mh через 12 нед.	67,5 (63,5; 69,4)*W1 p1 = 0,001, p2 = 0,001	55,8 (52,3; 58,4)*W1 p1 = 0,001, p2 = 0,001	60,7 (57,3; 62,7)*W2 p1 = 0,002, p2 = 0,001	58,34 (47,3; 62,4)*W2 p1 = 0,001, p2 = 0,001
Общий уровень физического здоровья (PH) до лечения	63 (59; 69,75)		65,1 (60; 70,7)	
Общий уровень физического здоровья (PH) через 12 нед.	75,5 (70,1; 77,7) W1 p1 = 0,006, p2 = 0,001	72,1 (71,9; 76,7) W1 p1 = 0,006, p2 = 0,001	70,5 (63,2; 76,7) W2 p1 = 0,086, p2 = 0,001	67,5 (63,2; 70,2) W2 p1 = 0,086, p2 = 0,001
Общий уровень психологического здоровья (MH) до лечения	59,95 (57; 66)		62,35 (58,7; 65,65)	
Общий уровень психологического здоровья (MH) через 12 нед.	81,17 (78,5; 84,5)*W1 p1 = 0,001, p2 = 0,001	77,6 (72,4; 81,2)*W1 p1 = 0,001, p2 = 0,001	76,17 (78,5; 84,5) W2 p1 = 0,901, p2 = 0,001	75,5 (61,2; 78,5) W2 p1 = 0,901, p2 = 0,001

* p1 различия статистически значимы по непараметрическому Т-критерию Mann – Whitney для несвязанных выборок (p < 0,05) подгрупп 1А и 1Б; 2А и 2Б.

W1-p2 – сравнение по непараметрическому критерию Вилкоксона для подгрупп 1А и 1Б с данными до лечения.

W2-p3 – сравнение по непараметрическому критерию Вилкоксона для подгрупп 2А и 2Б с данными до лечения.

У всех пациентов улучшилось физическое, ролевое функционирование. Показатель физического функционирования (PF) увеличился в подгруппе 1А с высоким уровнем тревоги на фоне приема комбинации с этилметилгидроксипиридина сукцинатом на 24% ($p = 0,001$), в подгруппе 1Б – на 20% ($p = 0,001$), с различиями между группами ($p = 0,022$). В группах с низким уровнем тревоги также отмечена положительная динамика с исходными данными: в подгруппе 2А PF увеличился на 15% ($p = 0,013$), в подгруппе 2Б – на 14% ($p = 0,002$), без значимых различий между группами ($p = 0,077$). Показатели интенсивности боли (BP) и ее влияния на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома, на фоне стандартной терапии в комбинации с этилметилгидроксипиридина сукцинатом не только улучшились статистически значимо ($p = 0,001$), но и приобрели максимально возможное значение.

Показатель общего состояния здоровья (GH), характеризующий оценку больными своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения, улучшился на фоне лечения всеми препаратами: стандартная терапия улучшила данный показатель на 18% (подгруппа 1Б) ($p = 0,003$), в комбинации с этилметилгидроксипиридина сукцинатом – на 20% (подгруппа 1А) ($p = 0,002$), на 7% ($p = 0,002$) в подгруппе с низким уровнем тревоги на стандартной терапии (подгруппа 2Б) ($p = 0,012$), на 11% – на фоне комбинированного лечения с этилметилгидроксипиридина сукцинатом (подгруппа 2А) ($p = 0,002$). Жизненная активность (VT) статистически значимо ($p < 0,05$) возросла у пациентов в группах с высоким уровнем тревоги: на фоне приема этилметилгидроксипиридина сукцината – на 23% (подгруппа 1А) ($p = 0,001$), на фоне стандартной терапии – на 18% (подгруппа 1Б) ($p = 0,002$). В группах с низким уровнем тревоги показатель (VT) увеличился на 13% (подгруппа 2А) ($p = 0,032$) и на 12% (подгруппа 2Б) ($p = 0,003$), без различий между этими группами ($p = 0,099$).

Показатель социального функционирования (SF) улучшился на фоне приема всех лекарственных препаратов. Стандартная терапия повысила показатель SF на 10% ($p = 0,002$), комбинированная терапия с этилметилгидроксипиридина сукцинатом – на 22% в подгруппе с высоким уровнем тревоги (1А) ($p = 0,001$), с различиями со стандартной терапией ($p = 0,003$), в группах с низким уровнем тревоги: на 9% – в подгруппе 2А ($p = 0,003$) и на 8% ($p = 0,012$) в подгруппе 2Б, без различий в этих группах ($p = 0,085$).

Показатель ролевого эмоционального функционирования (RE) также улучшился во всех группах пациентов, но более высокие показатели отмечались в подгруппе 1А – улучшение на 26% ($p = 0,001$), с различиями с подгруппой стандартной терапии (1Б) ($p = 0,021$). В группах с низким уровнем тревоги отмечалась положительная динамика показателя RE, но без значимых различий между группами.

При анализе психического состояния (Mh) значительно возрос показатель в подгруппе 1А – на 29% ($p = 0,001$), в подгруппе 1Б – на 14% ($p = 0,001$), с различиями между группами ($p = 0,001$). В подгруппе 2А этот показатель вырос на 12% ($p = 0,002$), в подгруппе 2Б – на 8%

($p = 0,002$), без значимых различий между группами ($p = 0,078$).

При сопоставлении общих показателей физического компонента здоровья самые высокие параметры PH получены при лечении с добавлением этилметилгидроксипиридина сукцината – 75,5 ($V_{0,25} = 70,1$; $V_{0,75} = 77,7$) в группе с высоким уровнем тревоги, со значимыми различиями с группой стандартной терапии ($p = 0,006$).

Анализ результатов психического компонента здоровья МН также выявил наибольшие показатели в группе с высоким уровнем тревоги при лечении с добавлением этилметилгидроксипиридина сукцината – 81,17 ($V_{0,25} = 78,5$; $V_{0,75} = 84,3$) балла, со значимыми различиями с группой стандартной терапии ($p = 0,001$).

При оценке динамики уровня тревоги через 12 нед. лечения отмечено достоверно ($p = 0,001$) снижение медианы уровня тревоги в группе пациентов с высоким уровнем тревоги на фоне комбинированной терапии с этилметилгидроксипиридина сукцинатом с 42 до 13,5 балла

По данным D. Osoba (2000), для опросников, в которых значения шкал варьируют от 0 до 100 баллов, клинически значимыми считаются различия, равные 10% или больше от исходной величины, за период не менее 4 нед.

При анализе значений PH и МН отмечено увеличение данных показателей в группе с высоким уровнем тревоги как на фоне стандартной терапии – более чем на 10% (13% и 19%), так и на фоне добавления к лечению этилметилгидроксипиридина сукцината – более чем на 10% (5% и 25%). В подгруппах с низким уровнем тревоги (2А и 2Б) физический компонент улучшился на 8% и 6% соответственно, психологический – на 14% и 17% соответственно.

В результате лечения у пациентов с высоким уровнем тревоги в большей степени произошло улучшение показателей общего уровня психологического здоровья (МН) со значимыми различиями с группой стандартной терапии ($p = 0,001$). По шкалам, характеризующим общий уровень физического здоровья (PH), в группе с высоким уровнем тревоги отмечена положительная динамика (на 15%).

В группе с низким уровнем тревоги на фоне комбинированного лечения с этилметилгидроксипиридина сукцинатом через 12 нед. отмечено улучшение по шкалам физического и психологического здоровья, но без статистически значимых различий с группой стандартной терапии.

Таким образом, показатели шкал интенсивности боли, общего состояния здоровья, жизненной активности, психологического состояния, а также формируемые шкалами физический и психологический компоненты здоровья улучшились на фоне комбинации стандартной терапии с этилметилгидроксипиридином сукцинатом, полученные результаты при сопоставлении с исходными данными имеют статистически значимые различия. Шкалы опросника, имеющие до лечения высокие показатели – PF, RF,

на фоне стандартной терапии и в комбинации с этилметилгидроксипиридина сукцинатом сохранили максимальное значение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у больных ИБС со стенокардией II ФК определяются уменьшение жалоб, симптомов личностной тревоги различной степени выраженности и прямая корреляция количества приступов стенокардии и высокого уровня тревоги ($r = 0,793$; $p = 0,001$).

Добавление этилметилгидроксипиридина сукцината к стандартной терапии у больных ИБС со стенокардией II ФК и высоким уровнем тревоги сопровождается снижением среднего САД и ДАД, величины и скорости утреннего подъема АД, повышением показателей ВСР. Комбинация стандартной терапии с этилметилгидроксипиридина сукцинатом у больных ИБС со стенокардией II ФК с высоким уровнем тревоги уменьшает ЧСС, количество наджелу-

дочковых экстрасистол, пароксизмальных нарушений ритма, частоту приступов стенокардии, количество приемов короткодействующих нитратов.

Полученные результаты позволили сделать вывод о преимуществе влияния на параметры качества жизни комбинированного лечения с использованием этилметилгидроксипиридина сукцината. На фоне комбинированного лечения произошло улучшение общего показателя психического компонента здоровья в большей степени, чем физического компонента.

Внедрение препарата этилметилгидроксипиридина сукцината в комбинированную терапию пациентов со стабильной стенокардией напряжения ФК II с высоким уровнем тревоги позволяет сократить у них число приступов стенокардии, снизить уровень тревоги, уменьшить количество и тяжесть аритмий, снизить АД и повысить вариабельность сердечного ритма, уменьшить расход средств за счет снижения частоты обращений к врачам.



ЛИТЕРАТУРА

1. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): первые результаты многоцентрового исследования. *Кардиология*, 2005, 11: 4-10.
2. Чазов Е.И., Оганов Р.Г., Погосова Г.В. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования. *Кардиология*, 2007, 3: 28-37.
3. Куимов А.Д., Ярохно Н.Н., Шилмурзаев Б.С. Лечение депрессивного синдрома у больных ишемической болезнью сердца. *РМЖ*, 2011, 19, 14(408): 874-876.
4. Смулевич А.Б. Психокardiология (к проблеме нозогений). Материалы спутелитного симпозиума Российского национального конгресса кардиологов и конгресса кардиологов СНГ. Проблемы современной психокardiологии. М., 2007: 2-4.
5. Сыркин А.Л., Копылов Ф.Ю. Гипертоническая болезнь в условиях хронического стресса. Материалы спутелитного симпозиума Российского национального конгресса кардиологов и конгресса кардиологов СНГ. Проблемы современной психокardiологии. М., 2007: 5-9.
6. Гарганеева Н.П. Новая стратегия многофакторной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами в условиях психоэмоционального стресса. *РМЖ*, 2008, 16(25): 1704-1711.
7. Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. 2003, адаптированный перевод. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2004, 4: 99-112.
8. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные клинические рекомендации. Под ред. Р.Г. Оганова. 4-е издание. М.: Силиция-Полиграф, 2011: 20-112.
9. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Рекомендации Европейского общества кардиологов (пересмотр 2012 г.). *Российский кардиологический журнал. Прил.* 2, 2012, 4(96): 1-84.
10. Новик А.А., Ионова Т.И. Концепция исследования качества жизни в медицине. СПб.: Элби, 1999. 140 с.
11. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. СПб.: Нева; М.: ОЛМА ПРЕСС; Звездный мир, 2002. 315 с.
12. Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Кардиология. Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 640 с.
13. Карпов Ю.А. Медикаментозное лечение стабильной стенокардии: современные возможности и ближайшие перспективы. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2004, 4: 51-56.
14. Мазур Н.А. Основы клинической фармакологии и фармакотерапии в кардиологии. М.: Медицина, 1998. 301 с.
15. Мазур Н.А. Практическая кардиология. М.: Медпрактика-М, 2007. 400 с.
16. Маколкин В.И., Осадчий К.К. Роль миокардиальной протекции в оптимизации лечения ишемической болезни сердца. *Consilium medicum*, 2004, 6(5): 304-307.
17. Kumar P, Zehr KJ, Chahg A et al. Quality of life in octogenarians after open heart surgery. *Chest*, 1995, 108(Suppl. 4): 919-926.
18. Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials. Ed. by B. Spilker. 2nd ed. Philadelphia, New-York: Lippincott-Raven, 1996. 1259 p.
19. Quality of life assessments in clinical trials. Ed. by M.J. Staquet. Oxford, New-York, Tokyo: Oxford University Press, 1998. 360 p.
20. Cella DF, Fairclough D, Bonomi P et al. Quality of life in advance non-small cell lung cancer: results from Eastern Cooperative Oncology Group Study 5592. *Proc. ASCO*, 1997, 1: 100-110.
21. Rumsfeld JS, MacWhinney S, McCarthy M. Health related quality of live as a predictor of mortality following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA*, 1999, 281(14): 1298-1303.
22. Аронов Д.М., Зайцева В.П. Методика оценки качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Кардиология*, 2002, 5: 92-95.
23. Гельцер Б.И., Фрисман М.В. Современные подходы к оценке качества жизни кардиологических больных. *Кардиология*, 2002, 9: 4-9.
24. Aaronson NK. Quality of life assessment in clinical trials: methodologic issues. *Control Clin. Trials*, 1989, 10: 195-208.
25. Симоненко В.Б., Стеклов В.И. Исследование качества жизни у кардиологических больных. *Клиническая медицина*, 2007, 3: 11-15.
26. Lavie CJ, Milani RV. Effects of Cardiac Rehabilitation, Exercise Training, and Weight Reduction on Exercise Capacity, Coronary Risk Factors, Behavioral Characteristics, and Quality of Life in Obese Coronary Patients. *Am J Cardiol*, 1997, 79: 397-401.
27. Marquis P, Fayol C, Joire JE. Clinical validation of quality of life questionnaire in angina pectoris patients. *Eur Heart J*, 1995, 16(Suppl. 11): 1554-1560.
28. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales Users. Health Institute, New England Medical Center, Boston, Mass. 1994.
29. Петрова М.М., Айвазян Т.А., Фандюхин С.А. Качество жизни у мужчин, перенесших инфаркт миокарда. *Кардиология*, 2000, 2: 65-66.
30. Мясоедова Н.А., Тхостова Э.В., Белоусов Ю.В. Оценка качества жизни при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. *Качественная клиническая практика*, 2002, 1. Режим доступа: www.med-lib.ru.
31. Новик А.А., Ионова Т.И. Исследование качества жизни в медицине. Под ред. Ю.Л. Шевченко. М.: ГЭОТАР-Мед, 2004. 304 с.
32. Сыркин А.Л., Печорина Е.А., Дриницина С.В. Определение качества жизни у больных ишемической болезнью сердца – стабильной стенокардией напряжения. *Клиническая медицина*, 1998, 6: 53-58.
33. Воронина Т.А. Пионер антиоксидантной нейропротекции. 20 лет в клинической практике. *РМЖ*, 2016, 1: 1-1.
34. Федин А.И. Достижение отечественной фармацевтической индустрии. *Неврологическая практика*, 2016, 2: 7-7.

СТАРЫЙ ДРУГ ЛУЧШЕ НОВЫХ ДВУХ:

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ И ИХ РОЛЬ ВО ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА



Сегодня ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему остается широко распространенным заболеванием и одной из основных причин смертности населения в развитых странах. В связи с этим проблема ИБС относится к числу важнейших медицинских проблем XXI века. В последние годы средний возраст впервые заболевших одним из самых грозных проявлений ИБС – инфарктом миокарда – существенно снизился. Болезнь все чаще поражает мужчин трудоспособного возраста от 35 лет. Какими инструментами для предотвращения повторной катастрофы и сохранения жизни пациента обладает современная медицинская наука?

Об этом мы беседуем с руководителем отдела профилактической фармакотерапии Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Минздрава РФ, доктором медицинских наук, профессором Сергеем Юрьевичем МАРЦЕВИЧЕМ.

– Сергей Юрьевич, насколько распространен инфаркт миокарда в настоящее время в Российской Федерации?

– Инфаркт миокарда является наиболее драматичным осложнением ишемической болезни сердца. Поэтому в первую очередь нужно говорить не об инфаркте как таковом, а об ИБС, которая распространена значительно больше. Эта болезнь социально значима: она стоит на первом месте среди причин смерти практически во всех странах. К сожалению, Россия занимает одно из первых мест по смертности от данного заболевания. Смертность от ИБС – это не только смертность от инфаркта. Умирают от разных форм ИБС: от хронической сердечной и от острой сердечно-сосудистой недостаточности. Однако инфаркт занимает здесь вполне конкретную нишу как наиболее серьезное осложнение ИБС, потому что начинается внезапно. Самое печальное, что часть больных с острым инфарктом миокарда, или правильнее с острым коронарным синдромом, умирает в острую стадию болезни, т. е. не переносят ее. Какая именно часть – это вопрос сложный, потому что смертность в острую фазу во многом зависит от лечебного учреждения, от того, насколько тяжелый больной госпитализируется в это учреждение, но в среднем по стране порядка 15% больных с ОИМ умирают в острую стадию болезни.

– Какова же судьба тех больных, которые пережили острую стадию?

– К сожалению, пережив острую стадию, больной не гарантирован от того, что не умрет в ближайшие годы, и, по данным нескольких российских исследований, большая часть больных умирает в первый/второй/третий годы после перенесенного ОИМ. Задачи медицины, и кардиологии в частности, состоят в том, чтобы, во-первых, предупредить инфаркт миокарда (об этом пойдет речь дальше), во-вторых, если он произошел, то сделать все, чтобы человек выжил в острую стадию болезни и не попал в число тех 15%, которые ее не переживают, и третье, чтобы в отношении перенесшего ИМ человека были приняты

все необходимые меры, в основном это меры т. н. вторичной профилактики, что позволило бы ему жить максимально долго.

– Насколько выше риск развития инфаркта миокарда у пациентов с артериальной гипертензией?

– Дело в том, что инфаркт миокарда практически никогда не возникает у здоровых людей. Иногда, правда, создается видимость того, что инфаркт случился у здорового человека. Но это лишь означает очевидное: у него не было своевременно диагностировано заболевание. Здоровые люди не умирают от инфаркта. Умирают те, которые не жаловались, не знали, что у них есть артериальная гипертензия, повышенный уровень холестерина. Поскольку эти состояния часто протекают бессимптомно, люди не предъявляют каких-то жалоб. Умирают те, у которых уже есть основное заболевание (ИБС), либо те, которые имеют набор т. н. факторов риска ИБС. К факторам риска относятся артериальная гипертензия, повышенный уровень холестерина, курение, к сожалению, еще и возраст, ведь вероятность инфаркта с возрастом увеличивается, и ряд других факторов, менее значимых, но все-таки существенных, – это и сахарный диабет, и малоподвижный образ жизни.

– Насколько зависит вероятность развития инфаркта миокарда от пола больного?

– Пол влияет косвенно. Доказано, что у женщин ИМ, как правило, развивается на 8–10 лет позже, чем у мужчин. Может быть, именно этот факт отчасти определяет более низкую продолжительность жизни у мужчин, но на принципы лечения инфаркта пол в целом не влияет.

– Насколько ранняя диагностика АГ помогает предотвратить развитие ОИМ?

– Диагностика любого из названных факторов риска – и сахарного диабета, и повышенного уровня холестерина, и гипертензии – действительно позволяет предотвратить

развитие ОИМ, но самое главное – не надо сводить дело к одной гипертензии. Проблема комплексная. Доказано, что комплексное воздействие на все факторы риска – гипертензию, холестерин, повышенный вес, сахарный диабет – позволяет предотвратить развитие ИМ у большинства людей.

Инфаркт миокарда практически никогда не возникает у здоровых людей. Иногда, правда, создается видимость того, что инфаркт случился у здорового человека. Но это лишь означает очевидное: у него не было своевременно диагностировано заболевание. Здоровые люди не умирают от инфаркта

– Какими же эффективными средствами, помимо борьбы с факторами риска, располагает современная медицина?

– Здесь нужно сказать о лекарственных препаратах. Очень высокие показатели смертности от инфаркта миокарда фиксировали еще классики советской медицины, например А.Л. Мясников. В своих трудах в 1950–60-е гг. он отмечал, что смертность в остром периоде ИМ достигала 50%, т. е. умирал каждый второй. Конечно, при таких показателях смертности предпринимались вполне естественные попытки ее снизить. Шел упорный поиск лекарственных препаратов, которые смогли бы уменьшить количество смертей от инфаркта, в первую очередь в острой стадии. Первыми препаратами, доказавшими свою способность улучшать прогноз жизни больных с ОИМ, оказались бета-блокаторы – препараты, изобретенные в конце 1950-х гг. Одним из их создателей был известный шотландский фармаколог Джеймс Уайт Блэк, который впоследствии в числе других авторов получил за это Нобелевскую премию. В то время препараты внедрялись достаточно быстро, и в середине 1960-х – начале 1970-х гг. бета-блокаторы были введены в практику лечения ОИМ. По времени это совпало с рождением науки, которая называется «доказательная медицина». Именно бета-блокаторы стали первыми или одними из первых препаратов, в отношении которых было четко, аргументированно, на основе реальных цифр и реальных научных данных доказано, что они действительно снижают смертность. В период с конца 1960-х до начала 1980-х годов был проведен целый ряд исследований, подтвердивших, что внедрение в практику бета-блокаторов, начиная с острой стадии и заканчивая отдаленной стадией, способно существенно снизить показатели смертности и улучшить прогноз жизни больных. И это был принципиально новый факт.

– Какой именно препарат из группы бета-блокаторов влияет на прогноз острого инфаркта миокарда?

Бета-блокаторы – это большая группа, в которую входит около 15 разных препаратов. Необходимо подчеркнуть, что этот класс неоднороден. Есть бета-блокаторы, различающиеся по дополнительным свойствам, по другим характеристикам, и, что особенно важно, не для

всех бета-блокаторов существует доказательство того, что они способны влиять на прогноз заболевания. Препаратов, для которых доказана такая возможность, немного. Это в первую очередь пропранолол – один из первых бета-блокаторов, который сейчас уже практически не используется, поскольку не очень удобен в применении. И второй бета-блокатор, который доказал свою роль, – это метопролол. Причем, забегая вперед, скажу, что метопролол выпускается в виде нескольких солей и в нескольких лекарственных формах. Существует классический метопролола тартрат, препарат непродленного действия, который принимают 2 раза в день. Собственно, он и был первым препаратом метопролола, и именно с ним проводились крупные исследования, доказавшие его роль в снижении смертности. Оригинальным препаратом метопролола был Беталок, у которого вскоре появились копии (дженерики), одной из них стал Эгилон компании Эгис.

– Насколько в данном случае копия соответствует оригиналу?

– Для Эгилон тартрата несколько десятилетий назад было проведено исследование биоэквивалентности. Это исследование показало, что оригинальный метопролол Беталок и дженерик метопролола Эгилон полностью идентичны по своим характеристикам, т. е. метопролола тартрат в виде Эгилон можно использовать как замену оригинального препарата. Это очень важно в медицине, потому что дженерики обладают весьма существенным практическим преимуществом – они намного дешевле оригинала.

– Какие основные международные и российские исследования подтверждают эффективность метопролола?

– В основном исследования проводились за рубежом. Особенно значимо то, что это были исследования с длительным наблюдением, доказавшие, что метопролол снижает показатели смертности не только в острой стадии, но и в отдаленном периоде инфаркта миокарда. Можно сказать, что метопролол – это социально значимый препарат, поскольку он влияет на показатели смертности от тяжелейшего заболевания и его последствий.

Именно бета-блокаторы стали первыми или одними из первых препаратов, в отношении которых было четко, аргументированно, на основе реальных цифр и реальных научных данных доказано, что они действительно снижают смертность

– Все ли бета-блокаторы одинаковы и все ли их можно назначать для лечения больных, перенесших острый инфаркт миокарда?

– Доказательная база имеется только для трех бета-блокаторов: для пропранолола, метопролола тартрата, к которому относится Эгилон, и еще для одного препарата – карведилола, который тоже доказал способность

повышать выживаемость больных, перенесших ИМ. Наличие большого количества бета-блокаторов дает врачу повод заменять один препарат другим и назначать не обязательно те препараты, о которых я сказал. Мы проводили специальное исследование с целью выяснить, какие препараты в реальной практике назначаются больным, перенесшим ОИМ. Еще раз повторяю: в этой ситуации место только трем препаратам – пропранололу, метопрололу тартрату и карведилолу. Но практика показывает, что обычно назначают другие препараты, среди которых однозначно лидирует бисопролол. Это очень хороший препарат, но в этой ситуации он неуместен.

Препарат метопролола тартрат, к которому относится и Эгилок, – это средство, имеющее до сих пор самые твердые доказательства способности улучшать отдаленный исход у больных, перенесших инфаркт миокарда

Доказательная медицина – вещь достаточно конкретная и упрямая. Она гласит, что надо использовать тот препарат, который в данной конкретной ситуации доказал свою эффективность, и ни в коем случае не переносить данные одного исследования на другую популяцию больных. Так вот, говоря о бисопрололе, можно утверждать, что не было выполнено ни одного исследования с этим препаратом у больных, перенесших ИМ. Из этого следует принципиальный вывод: этому препарату нет места в терапии больного, перенесшего ИМ. Более того, я скажу банальную вещь: в официальной инструкции, утвержденной Минздравом (а также в инструкциях к этому препарату во всех странах, в т. ч. и в США), у бисопролола нет показания «перенесенный инфаркт миокарда». Поэтому, назначая бисопролол больному, перенесшему инфаркт миокарда, врач фактически выходит за рамки своих полномочий. Есть такой термин – «off-label»-назначение, т. е. назначение не по утвержденным показаниям. Нельзя назначать препарат тогда, когда нет для него показания. К сожалению, у нас в России за это не наказывают, а если наказывают, то не очень строго. Возвращаясь к проблеме выбора бета-блокатора, скажу, что это вопрос принципиальный, вопрос сохранения жизни, потому что рассчитывать на снижение смертности можно, используя только те препараты, которые действительно показали это снижение. Если с теми или иными бета-блокаторами таких исследований проведено не было, значит, нельзя назначать их после перенесенного ИМ. И как это ни странно, старый, а вернее, не очень новый препарат метопролола тартрат, к которому относится и Эгилок, – это средство, имеющее до сих пор самые твердые доказательства способности улучшать отдаленный исход у больных, перенесших инфаркт миокарда.

– Есть ли особенности применения бета-блокаторов у пожилых людей?

– Если есть показания к назначению бета-блокатора, он должен применяться у человека любого возраста.

Здесь возникает только один вопрос – у пожилых больных, как правило, более высока т. н. коморбидность, т. е. больше сопутствующих заболеваний. Для бета-блокаторов характерно то, что у них довольно много противопоказаний к применению. Естественно, с возрастом количество сопутствующих заболеваний будет увеличиваться, соответственно, будет увеличиваться и количество противопоказаний к назначению бета-блокаторов. Однако метопролол как селективный бета-блокатор обладает определенными преимуществами, действуя в основном на сердечную мышцу. А значит, у него будет меньше противопоказаний.

– Существуют ли какие-либо особенности назначения бета-блокаторов пожилым пациентам, перенесшим инфаркт миокарда?

– Принципы лечения будут те же, нужно также учитывать сопутствующие заболевания: диабет, сердечную недостаточность, гипертонию, несердечные заболевания, такие как бронхиальная астма, легочные заболевания. Иногда они ограничивают назначение бета-блокаторов, редко – делают его невозможным, например тяжелая бронхиальная астма. Правило гласит, что врач должен прилагать все усилия, чтобы бета-блокаторы, естественно, если это не в ущерб безопасности, были назначены независимо от возраста больного.

Бета-блокаторы должны получать все пациенты, перенесшие ИМ, в первую очередь наиболее тяжелые больные с т. н. инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Лечение бета-блокаторами должно проводиться достаточно длительное время

– В заключение несколько слов о перспективах применения бета-блокаторов.

– Медицина развивается, совершенствуется, выпускаются новые препараты, меняются методы лечения ОИМ, появляется возможность более активных вмешательств в острую стадию ИМ: проведение ангиопластики, установка стентов. Возникает вопрос – не уменьшится ли роль бета-блокаторов с появлением новых средств для лечения ИМ. Но сегодня ответ на это вопрос однозначен: бета-блокаторы должны получать все пациенты, перенесшие ИМ, в первую очередь наиболее тяжелые больные с т. н. инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Лечение бета-блокаторами должно проводиться достаточно длительное время. Сколько конкретно – это дискуссионный вопрос, но очевидно, что не менее двух-трех лет. То есть столько, сколько продолжались исследования, отслеживавшие отдаленные результаты выживаемости больных, которых лечили бета-адреноблокаторами. Подводя итог, подчеркну, что бета-блокаторы – это классические препараты для вторичной профилактики, улучшающие прогноз жизни больных, которые уже перенесли ИМ.



Беседовала Ксения Кириллова



метопролол



Для больных с АГ, ИБС и нарушениями ритма¹

Краткая инструкция по медицинскому препарату Эгиллок®

Регистрационный номер №П №015639/01. **Торговое название препарата:** Эгиллок®. **Международное непатентованное название:** метопролол. **Лекарственная форма:** таблетки, 25 мг, 50 мг, 100 мг по 30 или 60 в упаковке. **Фармакотерапевтическая группа:** бета₁-адреноблокатор селективный. **Показания к применению:** артериальная гипертензия (в монотерапии или (при необходимости) в сочетании с другими гипотензивными препаратами); функциональные нарушения сердечной деятельности, сопровождающиеся тахикардией; ишемическая болезнь сердца; инфаркт миокарда (вторичная профилактика — комплексная терапия), профилактика приступов стенокардии; нарушения ритма сердца (наджелудочковая тахикардия, желудочковая экстрасистолия); гипертиреоз (комплексная терапия); профилактика приступов мигрени. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к метопрололу или любому другому компоненту препарата, а также другим бета-адреноблокаторам; атриовентрикулярная блокада (AV) II или III степени; синоатриальная блокада; синусовая брадикардия (ЧСС менее 50/мин), синдром слабости синусового узла; кардиогенный шок; тяжелые нарушения периферического кровообращения; сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, возраст до 18 лет (ввиду отсутствия достаточных клинических данных), одновременное в/в введение верапамила, тяжелая форма бронхиальной астмы и феохромоцитомы без одновременного применения альфа-адреноблокаторов. В связи с недостаточностью клинических данных Эгиллок® противопоказан при остром инфаркте миокарда, сопровождающимся частотой сердечных сокращений ниже 45 уд/мин, с интервалом PQ более 240 мс, и систолическим артериальным давлением ниже 100 мм рт.ст. **Побочные действия:** *Со стороны нервной системы:* повышенная утомляемость; головокружение, головная боль; *Со стороны ССС:* брадикардия, ортостатическая гипотензия, похолодание нижних конечностей, ощущение сердцебиения; *Со стороны пищеварительной системы:* тошнота, боль в животе, запор или диарея. *Со стороны дыхательной системы:* одышка при физическом усилии. **С осторожностью:** Сахарный диабет, метаболический ацидоз, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), почечная/печеночная недостаточность, миастения, феохромоцитомы (при одновременном применении с альфа-адреноблокаторами), тиреотоксикоз, АВ блокада I степени, депрессия (в т.ч. в анамнезе), псориаз, облитерирующие заболевания периферических сосудов ("перебегающая" хромота, синдром Рейно), беременность, период лактации, пожилой возраст, у пациентов с отягощенным аллергологическим анамнезом (возможно снижение ответа при применении адреналина). **Влияние на способность управлять транспортными средствами и сложной техникой:** Необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и при занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания (риск развития головокружения и повышенной утомляемости).

Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эгиллок

Компания, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС» 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8
Тел: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

ЛЕЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ

НАПРЯЖЕНИЯ ТРОЙНЫМИ КОМБИНАЦИЯМИ

АНТИАНГИНАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ГЕРИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В проспективном рандомизированном исследовании эффективности и безопасности антиангинальной терапии сочетаниями бисопролола, ивабрадина и триметазидина или ранолазина участвовали 107 больных в возрасте от 60 до 79 лет с ишемической болезнью сердца и стенокардией напряжения II/III функционального класса. При сохранении стенокардии и/или безболевой ишемии миокарда на фоне приема бисопролола и ивабрадина после рандомизации дополнительно назначались триметазидин (35 мг 2 р/сут, n = 54) или ранолазин (500 мг 2 р/сут, n = 53). В течение 6 месяцев оба способа лечения хорошо переносились, существенно улучшали результаты теста с физической нагрузкой на тредмиле, показатели систолической и диастолической функций левого желудочка, структурного и функционального состояния крупных артерий, качества жизни больных. Триметазидин в большей степени уменьшал продолжительность безболевой депрессии сегмента ST по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы. Комбинации низкой дозы бета-адреноблокатора с ивабрадином и триметазидином или ранолазином могут применяться для лечения рефрактерной стабильной стенокардии у пациентов пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: стабильная стенокардия напряжения, бисопролол, ивабрадин, ранолазин, триметазидин.

S.G. KANORSKY, MD, Prof., N.V. SMOLENSKAYA

Kuban State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Krasnodar

THERAPY OF STABLE ANGINA OF EFFORT BY TRIPLE COMBINATIONS OF ANTIANGINAL DRUGS IN GERIATRIC PRACTICE

The prospective randomized study of the efficacy and safety of antianginal therapy with a combination of bisoprolol, ivabradine and trimetazidine or ranolazine included 107 patients aged 60 to 79 years with coronary heart disease and angina of effort of functional class II-III. If the angina and/or myocardial ischemia sine dolore in patients receiving bisoprolol and ivabradine after randomization was additionally administered Trimetazidine (35 mg 2 p/day, n = 54) or ranolazine (500 mg 2 p/day, n = 53). Within 6 months both the treatment was well tolerated, significantly improved the results of treadmill exercise test, systolic and diastolic functions of the left ventricle, the structural and functional state of large arteries, quality of life of patients. Trimetazidine largely reduced the duration of painless depression of the ST segment according to Holter electrocardiogram. Combination of low-dose beta-blocker with ivabradine and trimetazidine or ranolazine can be used for the treatment of refractory stable angina in patients of elderly and senile age.

Keywords: stable angina of effort, bisoprolol, ivabradine, ranolazine, trimetazidine.

Стабильная стенокардия является одним из наиболее распространенных заболеваний, сопровождающихся высокой заболеваемостью и смертностью, особенно при недостаточной эффективности назначенного лечения [1]. Предотвращение стенокардии / ишемии миокарда позволяет улучшать качество жизни пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и, вероятно, способствует продлению их жизни [2, 3]. Бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов и нитраты принято называть традиционными антиангинальными средствами с гемодинамическим механизмом действия, которые остаются основой рекомендованной медикаментозной терапии стабильной стенокардии [4]. Между тем увеличение их дозы сопровождается ухудшением переносимости, что особенно часто наблюдается в гериатрической практике. В подобных случаях, при невозможности проведения чрескожной или хирургической реваскуляризации миокарда, могут оказаться полезными антиангинальные препараты второй линии [5].

У больных ИБС пожилого и старческого возраста применение бета-адреноблокаторов в дозах, которые обеспечивают достижение целевой частоты сердечных сокращений, нередко приводит к появлению атриовентрикулярной блокады и других побочных эффектов. Добавление ивабрадина к сниженной дозе бета-адреноблокатора оказывается более безопасным и достаточно эффективным, но не устраняет стенокардию полностью [6]. Дальнейшее повышение результативности антиангинальной терапии возможно при назначении препаратов, не изменяющих атриовентрикулярную проводимость, артериальное давление, автоматизм синусового узла (триметазидин, ранолазин). Однако крупных рандомизированных клинических исследований такого лечения не проводилось.

Цель исследования – сравнение эффективности и безопасности антиангинальной терапии у гериатрических пациентов с ИБС сочетаниями бисопролола, ивабрадина и триметазидина или ранолазина.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 107 больных с ИБС и стенокардией напряжения II–III функционального класса в возрасте от 60 до 79 лет. В работу включали пациентов с синусовым ритмом в покое 70 ударов в минуту и более, которые не могли принимать назначавшийся им бета-адреноблокатор бисопролол в дозе выше 1,25–2,5 мг/сут, обычно из-за развития атриовентрикулярной блокады II степени или артериальной гипотензии. Критериями исключения являлись: тяжелое сердечно-сосудистое заболевание, кроме ИБС; стеноз ствола левой коронарной артерии, спонтанная стенокардия, нестабильная стенокардия, микрососудистая стенокардия; хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса; артериальная гипотензия с симптомами или неконтролируемая артериальная гипертензия 3 степени; фибрилляция или трепетание предсердий; имплантированные электрокардиостимулятор или дефибриллятор; невозможность выполнять тест с физической нагрузкой (ТФН) или интерпретировать его результаты (физическая недееспособность, перемежающаяся хромота, синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта, полная блокада левой ножки пучка Гиса, выраженная гипертрофия левого желудочка); выраженные нарушения функции печени или почек; анемия; заболевания щитовидной железы, требующие их фармакотерапии; сахарный диабет, леченный инсулином; другие заболевания, способные ухудшить прогноз; непереносимость препаратов, запланированных для применения в исследовании.

Для достижения частоты сердечных сокращений 55–60 ударов в минуту в покое у всех пациентов в дополнение к бисопрололу использовали ивабрадин, титруя его дозу от 2,5 до 7,5 мг 2 р/сут. При сохранении в течение 1 мес. стенокардии либо безболевого ишемии миокарда по результатам клинического наблюдения и суточного холтеровского мониторирования электрокардиограммы больных рандомизировали методом случайных чисел для дополнительного применения триметазидина MB по 35 мг 2 р/сут ($n = 54$) или ранолазина по 500 мг 2 р/сут ($n = 53$). Комплексное обследование больных выполнялось перед началом приема тройных комбинаций антиангинальных препаратов (на фоне приема бисопролола и подобранной дозы ивабрадина), а также через 6 мес. непрерывной терапии, включало общеклинические и лабораторные методы; стандартную электрокардиографию в 12 отведениях; суточное холтеровское мониторирование электрокардиограммы с оценкой продолжительности безболевого депрессии сегмента ST; тредмил-тест с использованием модифицированного протокола Bruce; эхокардиографию в M- и B-режимах, импульсно-волновую, в т. ч. тканевую, доплерографию [7, 8]; фотоплетизмографию с помощью аппарата «Ангиоскан-01», определялись сдвиг фаз при окклюзионной пробе и индекс жесткости крупных артерий; оценку качества жизни с помощью Сиэтловского опросника (Seattle Angina Questionnaire).

Заключение об эффективности антиангинальной терапии основывалось на сравнении в динамике общей продолжительности нагрузки по результатам ТФН, проводившегося утром примерно в одно и то же время. В день выполнения ТФН больные не принимали утренние дозы триметазидина или ранолазина с целью оценки эффективности препаратов через 12 ч после последнего вечернего приема. Нитраты короткого действия разрешали применять по мере необходимости, но не менее чем за 2 ч перед ТФН. Смещения сегмента ST измерялись через 0,08 с после точки J в трех последовательных комплексах QRS с горизонтальной изоэлектрической линией. При исходной депрессии сегмента ST (максимально допустимая – на $\leq 0,5$ мм) изменения исчисляли от уровня в состоянии покоя до уровня во время физической нагрузки. Если в покое имелась элевация сегмента ST, то депрессию ST при нагрузке рассчитывали от изоэлектрической линии электрокардиограммы. За время до появления депрессии сегмента ST принимали длительность нагрузки до депрессии ST на 1 мм в случае изоэлектрического или повышенного сегмента ST в покое или до депрессии еще на 1 мм по сравнению с исходным положением у пациентов с депрессией ST в состоянии покоя. Когда во время исследования лекарственного лечения депрессия сегмента ST на 1 мм или стенокардия не возникали в течение ТФН, в качестве времени до депрессии сегмента ST на 1 мм и времени начала стенокардии использовалась общая продолжительность нагрузки. Причинами прекращения ТФН являлись ограничивающая стенокардия, одышка или крайняя усталость.

Нитраты длительного действия, антагонисты кальция, другие бета-адреноблокаторы, блокаторы калиевых каналов, молсидомин, антиаритмические препараты, сердечные гликозиды не применялись во время исследования, поскольку могли помешать естественному течению стенокардии или интерпретации изменений сегмента ST. Не допускался прием лекарственных средств с известным клинически значимым взаимодействием с бисопрололом, ивабрадином, триметазидином, ранолазином (согласно инструкциям к ним).

Возникновение приступов стенокардии и потребление нитратов короткого действия пациенты регистрировали в специальном дневнике. Уменьшение их частоты рассматривалось как проявление антиангинального эффекта терапии.

В статистическую обработку включали только результаты обследования больных, постоянно принимавших назначенные антиангинальные препараты, используя пакет прикладных программ «Statistica 6.1» (StatSoft Inc, США). Образовавшиеся группы пациентов проверялись на нормальность распределения с помощью одностороннего теста Колмогорова – Смирнова. Все данные представлены в виде средней арифметической (M), стандартного отклонения средней арифметической (SD). Достоверность различий показателей по количественным признакам определяли по критерию t Стьюдента, по качественным – с использованием критерия χ^2 , признавая их статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Две сформировавшиеся группы пациентов оказались хорошо сбалансированными по ряду демографических и клинических показателей (табл. 1).

Таблица 1. Исходные демографические, клинические характеристики и результаты теста с физической нагрузкой больных, рандомизированных в группы триметазида или ивабрадина

Показатель	Триметазидин (n = 54)	Ранолазин (n = 53)	p
Возраст, годы (M ± SD)	69,5 ± 7,3	68,4 ± 7,9	0,54
Мужчины, n (%)	45 (83,3)	42 (79,2)	0,976
Курение в настоящее время, n (%)	10 (18,5)	8 (15,1)	0,885
Стенокардия напряжения II ФК (%)	41 (75,9)	43 (81,1)	0,935
III ФК (%)	13 (24,1)	10 (18,9)	0,766
III ФК (%)	12 (22,2)	11 (20,8)	0,935
Перенесенный инфаркт миокарда, n (%)	9 (16,7)	8 (1,1)	0,943
Перенесенное ЧКВ, n (%)	2 (3,7)	1 (1,9)	0,975
Перенесенное КШ, n (%)	11 (20,4)	13 (24,5)	0,854
Сахарный диабет, n (%)	52 (96,3)	51 (96,2)	0,892
Сопутствующая терапия: ацетилсалициловая кислота, n (%)	40 (74,1)	42 (79,3)	0,934
статины, n (%)	27 (48,2)	25 (47,2)	0,997
ингибиторы АПФ, n (%)	5 (9,3)	7 (13,2)	0,784
БРА II, n (%)	126,4 ± 11,7	125,8 ± 0,63	0,63
Систолическое АД, мм рт. ст. (M ± SD)	79,2 ± 7,5	12,0	0,47
Диастолическое АД, мм рт. ст. (M ± SD)	57,4 ± 5,0	78,3 ± 7,7	0,32
ЧСС в покое, ударов в минуту (M ± SD)	56,9 ± 5,3	467,2 ± 153,4	0,40
Общая продолжительность нагрузки, с (M ± SD)	403,7 ± 142,5	409,5 ± 138,8	0,56
Время до возникновения стенокардии, с (M ± SD)	347,3 ± 130,6	359,1 ± 135,5	0,29
Время до депрессии сегмента ST на 1 мм, с (M ± SD)			

Примечание. ФК – функциональный класс; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; КШ – коронарное шунтирование; АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; БРА II – блокаторы рецепторов ангиотензина II; АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.

При добавлении к низкой дозе бисопролола средние дозы ивабрадина, обеспечивавшие достижение целевой частоты сердечных сокращений в покое, составляли 6,2 ± 1,8 мг и 6,0 ± 2,2 мг в группах триметазида и ранолазина соответственно.

Пациенты обеих групп отмечали значительное улучшение переносимости физической нагрузки через 6 мес. тройной антиангинальной терапии. Общая продолжительность нагрузки увеличивалась на 65,4 ± 102,7 с в группе триметазида (p < 0,001) и на 60,3 ± 98,9 с – в группе ранолазина (p < 0,001), время до возникновения стенокардии – на 63,8 ± 105,5 с (p < 0,001) и на 61,7 ± 103,0 с (p < 0,001), время до депрессии сегмента ST на 1 мм – на 77,0 ± 111,8 с (p < 0,001) и 74,2 ± 108,5 с (p < 0,001) соответственно (различия между группами недостоверны). Частота приступов стенокардии суще-

ственно снижалась от 2,2 ± 3,5 до 0,8 ± 2,4 в неделю при лечении комбинацией препаратов, включавшей триметазидин, и от 2,0 ± 2,4 до 0,9 ± 2,3 – комбинацией, включавшей ранолазин (различие между группами недостоверно). Добавление к терапии триметазида или ранолазина не сопровождалось существенными изменениями частоты сердечных сокращений в покое и артериального давления.

Изменения некоторых показателей суточного холтеровского мониторирования электрокардиограммы, эхокардиографии, фотоплетизмографии и качества жизни на фоне применения сопоставлявшихся схем тройной антиангинальной терапии представлены в таблице 2.

Продолжительность безболевого депрессии сегмента ST более чем на 1 мм в течение суток уменьшалась под влиянием терапии, включавшей как триметазидин, так и ранолазин, однако в существенно большей степени при первом способе терапии (p < 0,001). Данное преимущество триметазида имеет важное практическое значение, поскольку способно оказывать позитивное влияние на прогноз больных [9].

В обеих группах пациентов отмечалось сопоставимое улучшение показателей систолической и диастолической функций левого желудочка, структурного и функционального состояния крупных артерий. Оба способа антиангинальной терапии обеспечивали сходное статистически значимое улучшение качества жизни по всем шкалам Сизтловского опросника.

В течение 6 мес. контролируемой терапии не зарегистрировано смертельных исходов, развития острых коронарных синдромов. Фотопсии – зрительные симптомы, связанные с приемом ивабрадина, наблюдались у 2 пациентов в каждой из двух групп. Прием триметазида сопровождался периодическим дискомфортом со стороны желудочно-кишечного тракта, ощущением изжоги у 3 больных. Ранолазин вызывал головокружение у 3, тошноту – у 1 пациента. Корректированный интервал QT этот препарат не удлинял более 450 мс ни в одном случае. Наблюдавшиеся побочные эффекты применявшихся лекарственных средств оказались легко выраженными, имели преходящий характер и не приводили к отказу от лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на несомненный прогресс и широкое применение реваскуляризации миокарда, стенокардия не исчезла [10]. В гериатрической практике реваскуляризация часто оказывается невозможной из-за технических проблем ЧКВ, тяжелых сопутствующих заболеваний и отказа от коронарного шунтирования. Кроме того, ЧКВ в дополнение к оптимальной медикаментозной терапии стабильной ИБС не улучшает отдаленные исходы по сравнению с одной оптимальной медикаментозной терапией [11].

В последние годы отмечается увеличение количества пациентов с тяжелыми поражениями коронарных артерий и симптомами ишемии, которые не поддаются медикамен-

тозному лечению и реваскуляризации. В таких случаях констатируется рефрактерная стенокардия [12]. Основу ее лечения, особенно в пожилом и старческом возрасте, составляют фармакологические средства [13]. В соответствии с действующими рекомендациями по лечению стабильной ИБС [4], в дополнение к традиционным антиангинальным препаратам наиболее часто назначаются ивабрадин, триметазидин или ранолозин [14]. Однако пациент может быть преждевременно расценен как не отвечающий на лекарственную терапию еще до того, как были испробованы все доступные антиангинальные средства.

Не имеется доказательств улучшения исходов у больных ИБС без сердечной недостаточности / дисфункции левого желудочка при лечении ивабрадином [15], бета-адреноблокаторами, даже в первый год после инфаркта миокарда [16], но антиангинальный эффект этих препаратов не вызывает сомнений. В нашем исследовании пациенты пожилого и старческого возраста в каждом случае получали бисопролол в низкой дозе и ивабрадин, однако стенокардия и безболевая ишемия миокарда сохранялись, качество жизни больных оставалось достаточно низким. Добавление к терапии третьего антиангинального средства (триметазидина или ранолозина) существенно и в равной степени повышало толерантность пациентов к физической нагрузке, улучшало эхокардиографические показатели систолической и диастолической функций левого желудочка, качество жизни.

Механизм антиангинального действия триметазидина и ранолозина значительно различается. Триметазидин частично ингибирует митохондриальный фермент – длинноцепочечную 3-кетоацил коэнзим-А-тиолазу, что способствует переключению энергетического метаболизма мио-

карда с окисления жирных кислот на окисление глюкозы, требующее меньшего количества кислорода, и улучшает метаболизм в ишемизированном миокарде [17]. Триметазидин уменьшает гипоксическое повреждение кардиомиоцитов путем улучшения гомеостаза ионов Ca^{2+} [18], активации АМФ-протеинкиназы («сенсор энергии АТФ»), защиты миокарда от повреждения при ишемии/реперфузии [19] и предупреждая апоптоз кардиомиоцитов путем увеличения экспрессии микроРНК-21 [20]. Ранолозин ингибирует поздний ток ионов Na^+ внутрь кардиомиоцитов в конце реполяризации, препятствуя внутриклеточной перегрузке ионами Ca^{2+} , обуславливающей нарушение релаксации левого желудочка при ишемии/реперфузии [21]. Благодаря улучшению диастолического расслабления миокарда ранолозин препятствует ухудшению коронарного кровотока при ИБС. Кроме того, ранолозин ингибирует задержанный выходящий ток ионов K^+ , что сопровождается удлинением продолжительности потенциала действия желудочков (интервал QT электрокардиограммы). Антагонизм ранолозина по отношению к альфа₁- и бета₁-адренорецепторам объясняет его способность снижать частоту сердечных сокращений при стрессе [22].

Антиангинальная эффективность триметазидина не уступает таковой традиционных средств лечения стабильной стенокардии [23]. Добавление триметазидина к стандартной терапии больных с сочетанием ИБС и хронической сердечной недостаточности в еще большей степени повышало толерантность к физической нагрузке [24], сопровождалось снижением частоты смертельного исхода от всех причин на 71% ($p < 0,00001$), сердечно-сосудистых осложнений и госпитализаций – на 58% ($p < 0,00001$) [25]. В качестве дополнения к традиционной антиангинальной

Таблица 2. Динамика показателей суточного мониторингирования электрокардиограммы, эхокардиографии, фотоплетизмографии и качества жизни в течение 6 месяцев антиангинальной терапии ($M \pm SD$)

Показатель	Триметазидин (n = 54)		Ранолозин (n = 53)	
	исходно	через 6 месяцев	исходно	через 6 месяцев
Суточное мониторингирование ЭКГ				
Безболевая депрессия ST, мин	15,2 ± 11,6	3,8 ± 2,7*	13,9 ± 9,8	6,5 ± 4,0*
Эхокардиография				
ЛП, см	4,25 ± 0,39	4,16 ± 0,37	4,18 ± 0,43	4,12 ± 0,46
ИО ЛП, мл/м ²	40,1 ± 5,2	38,3 ± 4,6	39,5 ± 5,0	38,1 ± 4,7
КДР ЛЖ, см	5,63 ± 0,44	5,21 ± 0,39*	5,57 ± 0,48	5,16 ± 0,37*
ФВ ЛЖ, %	51,9 ± 7,3	56,8 ± 8,5*	52,5 ± 6,9	56,3 ± 7,7*
Е/А, ед.	0,77 ± 0,10	0,91 ± 0,12*	0,75 ± 0,09	0,90 ± 0,11*
IVRT, мс	103,5 ± 12,6	95,7 ± 10,3	104,0 ± 11,6	97,3 ± 9,8
DT, мс	227,4 ± 28,8	208,3 ± 25,4*	232,5 ± 30,3	210,6 ± 27,5*
е', см/с	5,47 ± 0,65	5,98 ± 0,73*	5,28 ± 0,70	5,76 ± 0,78*
Е/е', ед.	8,78 ± 0,94	8,70 ± 0,82	8,90 ± 0,99	9,20 ± 1,05
Фотоплетизмография				
сдвиг фаз, мс	7,15 ± 0,83	8,26 ± 0,96*	7,04 ± 0,85	8,19 ± 0,92*
индекс жесткости, м/с	9,42 ± 0,75	9,08 ± 0,66	9,58 ± 0,83	9,24 ± 0,77
Сиэтловский опросник, баллы				
физические ограничения	28,2 ± 4,3	36,0 ± 5,5*	29,4 ± 5,1	35,3 ± 4,8*
стабильность стенокардии	58,5 ± 5,6	87,5 ± 6,9*	60,5 ± 6,2	85,0 ± 6,5*
частота стенокардии	53,9 ± 6,7	86,4 ± 8,2*	51,7 ± 5,8	83,2 ± 7,4*
удовлетворенность лечением	54,0 ± 8,1	71,7 ± 9,3*	52,9 ± 7,4	70,6 ± 8,7*
отношение к болезням	37,5 ± 5,4	47,9 ± 6,0*	38,8 ± 4,9	45,5 ± 5,2*

Примечание. ЭКГ – электрокардиограмма; ЛП – переднезадний диаметр левого предсердия; ИО ЛП – индекс объема левого предсердия; КДР – конечный диастолический размер левого желудочка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; Е/А – отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка и его наполнения в систолу предсердий; IVRT – время изоволюмического расслабления левого желудочка; DT – время замедления кровотока раннего диастолического наполнения левого желудочка; е' – максимальная скорость диастолического подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу; * $p < 0,05$ при сравнении с исходным значением показателя.

терапии ранолозин превосходил плацебо в способности предупреждать приступы стабильной стенокардии, но при монотерапии оказывал неопределенное влияние на частоту эпизодов стенокардии, риск сердечно-сосудистой смерти, смертности от всех причин и нефатального инфаркта миокарда [26]. Недавно А.А. Bavy et al. [27] сообщили об отсутствии уменьшения симптомов стенокардии через 16 нед. лечения ранолозином пациентов со стабильной ИБС и документированной ишемией миокарда.

В исследовании RIVER-PCI у 2604 больных стабильной стенокардией с неполной коронарной реваскуляризацией (один или несколько остаточных стенозов на $\geq 50\%$ в артериях диаметром ≥ 2 мм) после ЧКВ ранолозин не уменьшал суммарное количество событий первичной конечной точки – время до первого появления ишемии, потребовавшей реваскуляризации, или госпитализации по поводу ишемии без реваскуляризации ($p = 0,48$) [28]. По данным субанализа этого исследования, у пациентов с сахарным диабетом ($n = 961$) ранолозин снижал уровень гемоглобина A1c, но не уменьшал тяжесть стенокардии через 12 мес. терапии [29]. Ранее X. Xu et al. применяли триметазидин после ЧКВ у больных с сочетанием многососудистой ИБС и сахарного диабета [30]. Через 2 года наблюдения в группе лечения триметазидином ($n = 255$) по сравнению с контролем ($n = 255$) наблюдались значительное уменьшение частоты ($p = 0,024$) и тяжести приступов стенокардии, безболевой ишемии миокарда ($p = 0,009$); существенно большее число пациентов было свободно от стенокардии ($p = 0,011$).

Эндотелиальная дисфункция является независимым предиктором прогрессирования атеросклероза и сер-

дечно-сосудистых осложнений у больных ИБС. У наших пациентов, согласно данным фотоплетизмографии в динамике, отмечалось сопоставимое улучшение структурно-функционального состояния крупных артерий при лечении обеими тройными комбинациями антиангинальных препаратов. Эти данные согласуются с сообщением А. Rehberger-Likozar и М. Šebešćen [31] о том, что лечение триметазидином или ранолозином в равной мере улучшает вызванную потоком и индуцированную нитроглицерином дилатацию плечевой артерии у пациентов с ИБС.

Проблема отсутствия специальных рекомендаций по лечению рефрактерной стенокардии является очевидной. Основное внимание клиницистов нацелено на уменьшение симптомов и улучшение качества жизни таких пациентов, т. к. средства улучшения долгосрочного прогноза еще не известны [32]. По результатам нашей работы комбинации низкой дозы бета-адреноблокатора с ивабрадином и триметазидином или ранолозином могут применяться для лечения рефрактерной стабильной стенокардии у гериатрических пациентов. Триметазидин превосходил ранолозин в способности уменьшать продолжительность безболевой депрессии сегмента ST по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы. Этот факт заслуживает внимания, поскольку установлено, что ишемия миокарда, а не стенокардия является ключевым фактором, влияющим на прогноз ИБС [33]. Необходимы крупные рандомизированные клинические исследования для определения роли комбинаций антиангинальных препаратов при рефрактерной стенокардии.



ЛИТЕРАТУРА

- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 2017, 135(10): e146-e603.
- Padala SK, Lavelle MP, Sidhu MS, Cabral KP, Morrone D, Boden WE et al. Antianginal Therapy for Stable Ischemic Heart Disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2017 Jan 1. doi: 10.1177/1074248417698224. [Epub ahead of print].
- Kloner RA, Chaitman B. Angina and Its Management. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2017, 22(3): 199–209.
- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2013, 34(38): 2949–3003.
- Chong CR, Ong GJ, Horowitz JD. Emerging drugs for the treatment of angina pectoris. *Expert Opin Emerg Drugs*, 2016, 21(4): 365–376.
- Müller-Werdan U, Stöckl G, Ebel H. Ivabradine in combination with beta-blocker reduces symptoms and improves quality of life in elderly patients with stable angina pectoris: age-related results from the ADDITIONS study. *Exp Gerontol*, 2014, 59: 34–41.
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*, 2016, 29(4): 277–314.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afkalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015, 16(3): 233–270.
- Wimmer NJ, Scirica BM, Stone PH. The clinical significance of continuous ECG (ambulatory ECG or Holter) monitoring of the ST-segment to evaluate ischemia: a review. *Prog Cardiovasc Dis*, 2013, 56(2): 195–202.
- Patel MR, Calhoon JH, Dehmer GJ, Grantham JA, Maddox TM, Maron DJ et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(17): 2212–2241.
- Sedlis SP, Hartigan PM, Teo KK, Maron DJ, Spertus JA, Mancini GB et al. Effect of PCI on Long-Term Survival in Patients with Stable Ischemic Heart Disease. *N Engl J Med*, 2015, 373(20): 1937–1946.
- Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*, 2014, 35(37): 2541–2619.
- Giannopoulos AA, Giannoglou GD, Chatzizisis YS. Pharmacological approaches of refractory angina. *Pharmacol Ther*, 2016, 163: 118–131.
- Giannopoulos AA, Giannoglou GD, Chatzizisis YS. Refractory angina: new drugs on the block. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2016, 14(8): 881–883.
- Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med*, 2014, 371(12): 1091–1099.
- Ibáñez B, Raposeiras-Roubin S, García-Ruiz JM. The Swing of β -Blockers: Time for a System Reboot. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(22): 2721–2724.
- Dezsi CA. Trimetazidine in Practice: Review of the Clinical and Experimental Evidence. *Am J Therapeutics*, 2016, 23(3): e871–e879.

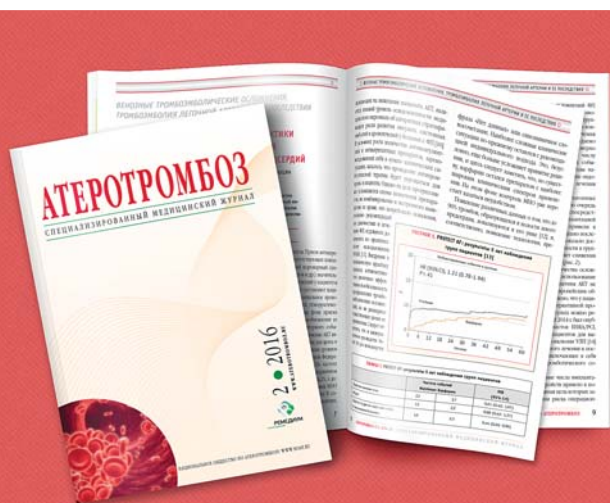
18. Wei J, Xu H, Shi L, Tong J, Zhang J. Trimetazidine protects cardiomyocytes against hypoxia-induced injury through ameliorates calcium homeostasis. *Chem Biol Interact*, 2015, 236: 47-56.
19. Liu Z, Chen JM, Huang H, Kuznicki M, Zheng S, Sun W et al. The protective effect of trimetazidine on myocardial ischemia/reperfusion injury through activating AMPK and ERK signaling pathway. *Metabolism*, 2016, 65(3): 122-130.
20. Yang Q, Yang K, Li AY. Trimetazidine protects against hypoxia-reperfusion-induced cardiomyocyte apoptosis by increasing microRNA-21 expression. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(4): 3735-3741.
21. Rayner-Hartley E, Sedlak T. Ranolazine: A Contemporary Review. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(3): e003196.
22. Bairey Merz CN, Handberg EM, Shufelt CL, Mehta PK, Minissian MB, Wei J et al. A randomized, placebo-controlled trial of late Na current inhibition (ranolazine) in coronary microvascular dysfunction (CMD): impact on angina and myocardial perfusion reserve. *Eur Heart J*, 2016, 37(19): 1504-1513.
23. McCarthy CP, Mullins KV, Kerins DM. The role of trimetazidine in cardiovascular disease: beyond an anti-anginal agent. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2016, 2(4): 266-272.
24. Zhao Y, Peng L, Luo Y, Li S, Zheng Z, Dong R et al. Trimetazidine improves exercise tolerance in patients with ischemic heart disease: A meta-analysis. *Herz*, 2016, 41(6): 514-522.
25. Gao D, Ning N, Niu X, Hao G, Meng Z. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart*, 2011, 97(4): 278-286.
26. Salazar CA, Basilio Flores JE, Veramendi Espinoza LE, Mejia Dolores JW, Rey Rodriguez DE, Loza Munárriz C. Ranolazine for stable angina pectoris. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017 Feb 8, 2: CD011747.
27. Bavry AA, Park KE, Choi CY, Mahmoud AN, Wen X, Elgendy IY. Improvement of Subjective Well-Being by Ranolazine in Patients with Chronic Angina and Known Myocardial Ischemia (IMWELL Study). *Cardiol Ther*, 2017, 6(1): 81-88.
28. Weisz G, G  n  reux P, I  guez A., Zurakowski A, Shechter M, Alexander KP et al. Ranolazine in patients with incomplete revascularisation after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2016, 387(10014): 136-145.
29. Fanaroff AC, James SK, Weisz G, Prather K, Anstrom KJ, Mark DB et al. Ranolazine After Incomplete Percutaneous Coronary Revascularization in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus: RIVER-PCI Trial. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(18): 2304-2313.
30. Xu X, Zhang W, Zhou Y, Zhao Y, Liu Y, Shi D et al. Effect of trimetazidine on recurrent angina pectoris and left ventricular structure in elderly multivessel coronary heart disease patients with diabetes mellitus after drug-eluting stent implantation: a single-centre, prospective, randomized, double-blind study at 2-year follow-up. *Clin Drug Investig*, 2014, 34(4): 251-258.
31. Rehberger-Likozar A, Šebeš  tjen M. Influence of trimetazidine and ranolazine on endothelial function in patients with ischemic heart disease. *Coron Artery Dis*, 2015, 26(8): 651-656.
32. Henry TD, Satran D, Hodges JS, Johnson RK, Poulouse AK, Campbell AR et al. Long-term survival in patients with refractory angina. *Eur Heart J*, 2013; 34(34): 2683-2688.
33. Stone PH. Ischemia dictates outcome, not symptoms. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(7): 712-713.

Рекомендован ВАК РФ

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).



В журнале публикуются образовательные и информационные статьи, описания клинических наблюдений, включая случаи применения новейших методик лечения.

Особое внимание уделено материалам, характеризующим возможности использования современных методов исследования состояния тромбообразования и сосудистой стенки, методов лечения атеротромботических заболеваний в отечественных научных и практических учреждениях.

Среди авторов журнала известные ученые, ведущие исследователи и аналитики: кардиологи и неврологи, сосудистые хирурги, липидологи и специалисты в области коагулологии, клинические фармакологи и патофизиологи.

Реклама

www.asurgery.ru

• НОВОСТИ
• АРХИВ ВЫПУСКОВ

 РЕМЕДИУМ
ИЗДАТЕЛЬСТВО

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,
remedium@remedium.ru

СОВРЕМЕННОЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ (ОБЗОР)

В обзоре изложены современные принципы медикаментозного лечения стабильной ишемической болезни сердца. Дана характеристика основных лекарственных средств. Рассматривается рациональное использование современных антиангинальных и антиишемических лекарственных препаратов. Показано, что стабильную стенокардию можно эффективно лечить современными антиангинальными препаратами в дополнение к модификации образа жизни. Выбор антиангинальных препаратов должен основываться с учетом индивидуального артериального давления, частоты сердечных сокращений, сопутствующих заболеваний, побочного эффекта препарата и его стоимости. Пациенты со стенокардией, обусловленной коронарной болезнью сердца, должны также принимать низкие дозы аспирина и статины.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, медикаментозная терапия, вторичная профилактика.

V.P. LUPANOV, MD, Prof.

Russian Cardiology Scientific and Research Complex of the Ministry of Health of Russia, Moscow

MODERN DRUG THERAPY OF THE CHRONIC STABLE ANGINAE (REVIEW)

The author describes the modern principles of management and medical treatment of stable coronary heart disease, are given characteristics of the main groups of medicines, the possibility of pharmacological treatment IHD. Angina pectoris can be effectively treated with the appropriate use of available antianginal drugs in addition to lifestyle modifications. The choice of antianginal drugs should be tailored to the individual's blood pressure and heart rate, and existing co-morbidities, in addition to the side effect profile of the drug. Patients with angina pectoris due to coronary artery disease should also be treated with low-dose aspirin and a statin.

Keywords: angina pectoris, antianginal drugs, secondary prevention.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая стабильная стенокардия характеризуется предсказуемостью и воспроизводимостью. Она проявляется болью в области грудины длительностью 2–5 мин с возможной иррадиацией в левую руку, левое плечо, спину или нижнюю челюсть, реже – в эпигастральную область. Боль и дискомфорт вызываются ишемией миокарда, связанной с физическим или эмоциональным стрессом, и чаще всего снимаются прекращением нагрузки или сублингвальным приемом нитроглицерина либо пероральным приемом Изокет-спрея. Наличие симптомов стенокардии чаще свидетельствует о тяжелом сужении одной или нескольких коронарных артерий, но встречается также и при необструктивном поражении артерий и даже при нормальных коронарных артериях. Факторами функционального поражения коронарных артерий являются спазм, преходящая агрегация тромбоцитов и внутрисосудистый тромбоз. Пациенты часто сами исключают или уменьшают физическую активность, которая вызывает появление симптомов; кроме того, они исключают курение табака и принимают антиангинальные препараты, что может улучшить их качество жизни.

Выбор конкретного базисного препарата (первой линии) или его комбинаций с другими препаратами (второй линии) следует проводить согласно общепринятым рекомендациям: с учетом индивидуального подхода, тяжести стенокардии, гемодинамических показателей:

частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД), наличия коморбидных состояний [1–3]. Дополнительно пациентам следует назначать статины и ацетилсалициловую кислоту. При неэффективности медикаментозной терапии следует рассмотреть коронарную реваскуляризацию миокарда (чрескожную коронарную ангиопластику – ЧКВ или аортокоронарное шунтирование – АКШ) [4, 5]. Реваскуляризация приносит явную прогностическую выгоду только в подгруппах высокого риска, и практически отсутствует улучшение прогноза у тех, у кого он и так благоприятный.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ЭПИЗОДОВ СТЕНОКАРДИИ И УВЕЛИЧЕНИЯ БЕЗБОЛЕВОЙ ХОДЬБЫ

Современная антиангинальная лекарственная терапия для контроля симптомов включает: применение органических нитратов, бета-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, никорандила и ивабрадина (в европейских странах). Эти препараты могут назначаться как в виде монотерапии, так и при комбинированной базисной терапии, направленной на снижение ишемии миокарда путем уменьшения потребности миокарда в кислороде, а также в меньшей степени – на увеличение коронарного кровотока. Ранолазин и триметазидин используются для лечения стенокардии, хотя эти препараты не снижают ЧСС, и АД, и сократимость

миокарда, которые являются главными факторами потребности миокарда в кислороде [6, 7].

Органические нитраты и нитратоподобные средства

Для лечения ишемической болезни сердца (ИБС) широко применяют нитраты, дающие хороший клинический эффект, способные улучшить качество жизни и предотвратить осложнения острой ишемии миокарда [8, 9].

Для купирования приступа стенокардии принимают под язык 1 таб. нитроглицерина (НГ) или ингаляционно 0,2 мг (два нажатия клапана ингалятора). Эффект наступает через 1,5–2 мин после приема таблетки НГ или его ингаляции и достигает максимума через 5–7 мин. Благоприятные изменения гемодинамики и сосудистого тонуса сохраняются в течение 25–30 мин – времени, достаточного для восстановления равновесия между потреблением миокарда кислорода и его поступлением с коронарным кровотоком.

Для купирования приступа стенокардии можно также использовать изосорбида динитрат ингаляционно (1,25 мг – два нажатия клапана). Его эффект развивается медленнее (начало – через 2–3 мин, максимум – через 10 мин), но он не вызывает феномена обкрадывания, меньше влияет на ЧСС, реже вызывает головную боль, головокружение, тошноту и в меньшей степени влияет на уровень АД. При сублингвальном приеме изосорбида динитрата эффект может сохраняться в течение 1 ч.

С целью предупреждения приступа стенокардии необходимо длительное поддержание в крови достаточной концентрации лекарственного средства. Для этого применяют лекарственные формы НГ пролонгированного действия в микрокапсулах: изосорбида динитрат (20–120 мг 2–3 р/сут) или изосорбида моонитрат пролонгированного действия внутрь (40–240 мг 1 р/сут).

Альтернативным лекарственным средством профилактики стенокардии является молсидомин (внутри 2 мг 2 р/сут) или молсидомин пролонгированного действия (внутри 4 мг 2 р/сут либо 8 мг 1 р/сут). Молсидомин близок к нитратам по механизму антиангинального действия, но не превосходит их по эффективности. Обычно молсидомин назначают пациентам с противопоказаниями к применению нитратов (с глаукомой), при плохой переносимости нитратов или толерантности к ним [10].

Применение трансдермальных и буккальных лекарственных форм нитратов для профилактики приступа стенокардии позволяет предупредить метаболизм активного вещества при первом прохождении через печень (до поступления в системный кровоток). Кроме того, эти формы НГ обеспечивают длительное действие за счет постепенного всасывания лекарственного средства (ЛС) через кожу или слизистую оболочку рта. Нитраты можно применять в виде трансдермальных форм, мази, пластырей и дисков. Однако сейчас эти формы применяются редко. Нитраты не должны использоваться у пациентов, имеющих стенокардию при тяжелом аортальном стенозе или вследствие обструктивной кардиомиопатии.

Нитраты нельзя отменять быстро, поскольку это может вызвать *синдром отмены* – учащение и утяжеление при-

ступов стенокардии, вплоть до развития инфаркта миокарда (ИМ). Для предотвращения синдрома отмены дозу нитратов снижают постепенно в течение 5–7 сут.

В дополнение к артериальной гипотонии, головной боли, выраженной тахикардии или брадикардии (редко) при использовании нитратов в некоторых случаях может возникнуть *феномен обкрадывания*, связанный с уменьшением коронарного кровотока из-за значительного снижения ударного объема сердца и АД, что не компенсируется уровнем снижения потребления кислорода миокардом. При назначении нитратов с более медленным наступлением эффекта этого обычно не происходит.

При использовании некоторых нитратов иногда развивается *синдром последствий*, выражающийся в появлении через 1–2 ч после приема ЛС парадоксальной гемодинамической реакции с повышением АД, ударного и минутного объемов сердца. Эта реакция обычно носит преходящий характер, но при ее появлении необходимо заменить ЛС.

Для лечения ишемической болезни сердца широко применяют нитраты, дающие хороший клинический эффект, способные улучшить качество жизни и предотвратить осложнения острой ишемии миокарда

Таким образом, нитраты по-прежнему находятся в арсенале антиангинальных препаратов у больных стабильной стенокардией. Проблемой при их назначении являются непереносимость и развитие толерантности. Также нет данных об эффективности нитратов при длительном применении.

В *таблице 1* приводятся рекомендации по режиму приема нитратов при хронической стабильной стенокардии.

Блокаторы кальциевых каналов (БКК)

Эти ЛС применяются для профилактики приступов стенокардии, обладают рядом преимуществ перед нитратами: реже дают побочные эффекты; имеют меньше противопоказаний к применению; обладают рядом свойств, расширяющих возможности их терапевтического действия (способность улучшать мозговое кровообращение и уменьшать легочную гипертензию и бронхоспазм); как правило, к ним не возникает толерантности [11]. Дилтиазем и особенно верапамил действуют преимущественно на тонус артериол. Они уменьшают частоту сердечных сокращений (ЧСС), угнетают сократимость миокарда и атриовентрикулярную проводимость, оказывают антиаритмическое действие. Лечебный эффект верапамила и дилтиазема развивается постепенно и проявляется чаще через 7–14 суток, поэтому их не следует отменять при кажущейся неэффективности через 3–4 суток после начала приема.

Производные дигидропиридинов (амлодипин, нифедипин, фелодипин) действуют преимущественно на тонус артериол и вызывают их расширение. Они снижают постнагрузку, улучшают кровоток и доставку кислорода в

Таблица 1. Рекомендации по режиму приема органических нитратов при хронической стабильной стенокардии [8]

Препарат	Доза	Комментарий
Нитроглицерин (под язык)	0,3–0,4 мг (по необходимости) до 4 таблеток с 5-минутным перерывом между приемами	Для устранения приступов стенокардии или для их профилактики до физической нагрузки
Нитроглицерин спрей	0,4 мг по необходимости (до 3 раз можно применять спрей с 5-минутными перерывами)	
Изосорбид 5-монострат	20 мг утром; 20 мг через 7 ч	Общая продолжительность эффекта 12–14 ч, отсутствие синдрома рикошета в течение небольшого нитратного периода
Изосорбид 5-монострат (устойчивое высвобождение)	120–240 мг утром	Продолжительность эффекта 10–12 ч, отсутствие синдрома рикошета
Трансдермальный пластырь с нитроглицерином	7,5–10 мг на 12 ч. Удалить пластырь на ночь	Продолжительность эффекта 10–12 ч, появление синдрома рикошета ночью и плохая толерантность к нагрузке до удаления очередной дозы пластыря (pre-dose-0-h effect)
Изосорбид динитрат (быстрое освобождение)	30 мг дважды в день: в 7.00 утром и в 1 ч дня	Эффект до 6 ч после утренней дозы, потеря данных после полудня

Примечание. Проблемами при назначении нитратов являются непереносимость, развитие толерантности, а также отсутствие данных об эффективности нитратов при длительном применении.

Таблица 2. Блокаторы кальциевых каналов и режимы их приема при хронической стабильной стенокардии [12]

Препарат	Дозы	Комментарии
Недигидропиридиновые		
Дилтиазем (быстрого высвобождения)	60–120 мг	Все препараты дилтиазема противопоказаны при второй и третьей степени атриовентрикулярной блокады и систолической дисфункции левого желудочка
Дилтиазем (медленного высвобождения)	80–240 мг каждые 12 ч	
Дилтиазем (продолжительного действия)	120–420 мг каждые 24 ч	
Верапамил (быстрого высвобождения)	80–120 мг каждые 8 ч	Противопоказан при второй и третьей степени атриовентрикулярной блокады и систолической дисфункции левого желудочка
Верапамил (поддерживающего высвобождения)	180–480 мг каждые 24 часа	
Дигидропиридиновые		
Нифедипин (медленного высвобождения)	30–120 мг каждые 24 ч	Исключить прием при аортальном стенозе (применимо для всех дигидропиридинов)
Амлодипин	5–10 мг каждые 24 ч	
Нисолдипин (длительного действия)	2–40 мг каждые 24 ч	
Фелодипин	10–20 мг каждые 24 ч	

Примечание. При приеме дигидропиридиновых антагонистов кальция могут отмечаться отеки лодыжек; рефлекторная тахикардия, усталость, головная боль. Необходимо исключение комбинации недигидропиридиновых антагонистов кальция с бета-блокаторами из-за риска развития тяжелой брадикардии или высокой степени атриовентрикулярной блокады.

ишемизированной зоне сердца. Одновременно могут повышать ЧСС и снижать системное АД. Суточная доза нифедипина не должна превышать 60 мг. Нежелательно его применять более 1–1,5 мес. и целесообразно назначать только в комбинации с бета-блокатором.

Наилучшие результаты использования БКК удается достичь у больных с вазоспастической стенокардией. Также БКК назначают и в случаях, когда БАБ противопоказаны, не переносятся или малоэффективны [12].

При ИБС в сочетании с нарушениями ритма (при сопутствующих острых нарушениях ритма сердца, например, пароксизмальной тахикардии) применяют верапамил внутрь 120–160 мг 3 р/сут или верапамил пролонгированного действия внутрь 120–240 мг 2 р/сут или 240–500 мг 1 р/сут) или вводят верапамил внутривенно 5–10 мг.

При ИБС в сочетании с артериальной гипертензией применяют амлодипин внутрь 2,5–10 мг 1 р/сут, или нифедипин пролонгированного действия внутрь 20–60 мг 1–2 р/сут (в зависимости от лекарственной формы), или исрадипин внутрь 2,5 мг 2–3 р/сут или 5 мг 2 р/сут, или исрадипин пролонгированного действия внутрь 5 мг 1 р/сут.

При ИБС в сочетании с хронической сердечной недостаточностью принимают амлодипин внутрь 2,5–10 мг 1 р/сут или фелодипин внутрь 5–10 мг 1 р/сут.

В таблице 2 проводятся рекомендации по применению блокаторов кальциевых каналов при стабильной ИБС.

Бета-адреноблокаторы (БАБ)

Показания к назначению БАБ: возникновение ишемии миокарда, связанное не только с физическими нагрузками, но и со стрессовыми ситуациями, психоэмоциональным напряжением и температурным (холодовым) фактором; при сопутствующей тахикардии; повышении АД; нарушениях ритма сердца; при стенокардии у больных, перенесших ИМ (в этих случаях доказано снижение частоты внезапной сердечной смерти), а также у больных с низкой фракцией выброса

(ФВ) левого желудочка (ЛЖ); при безболевого ишемии миокарда; при неэффективности или недостаточной эффективности нитратов (в том числе при кардиологическом синдроме X).

Важное значение имеет правильный подбор дозы БАБ. Сложность подбора связана с индивидуальными вариациями метаболизма, который зависит от функционального состояния печени, почек и других систем. Рационально начинать лечение с минимальной дозы, постепенно повышая ее при необходимости. Для профилактики побочных эффектов следует применять минимальную дозу, оказывающую адекватное терапевтическое действие. При применении БАБ максимальный прирост коронарного кровотока достигается при ЧСС 50–60 в 1 мин. В некоторых случаях при хорошей переносимости лечения возможно поддержание ЧСС менее 50 в 1 мин. Оценивая результаты лечения, желательно ориентироваться не только на изменение характера болевого синдрома, но и на показатели объективных методов исследования. Для этого проводят мониторинг ЭКГ, пробы с физической нагрузкой, изучают перфузию миокарда с помощью радионуклидного метода [13]. При недостаточной эффективности, а также невозможности использовать достаточную дозу БАБ из-за побочных проявлений их целесообразно комбинировать с нитратами или/и БКК (длительно действующими производными дигидропиридина).

В таблице 3 показаны основные бета-адреноблокаторы и режим их применения при хронической стабильной стенокардии.

Другие препараты для лечения стабильной стенокардии

Ингибитор if-клеток синусового узла ивабрадин

Механизм действия ивабрадина – селективное ингибирование if-каналов клеток синусового узла. Это новая группа препаратов пульсурежающей терапии. Ивабрадин показан при синусовом ритме с ЧСС > 60 ударов в минуту и стенокардии выше II функционального класса. Возможно безопасное комбинирование его с БАБ, т. к. в отличие от них ивабрадин избирательно замедляет ЧСС, не влияет на атриовентрикулярное проведение, не снижает АД и не обладает отрицательным инотропным действием. Другой важный механизм антиангинального действия препарата – под-

держание коронарного кровотока за счет более позднего возникновения очередного потенциала действия. Его эффективность сравнима с действием БАБ и БКК. Максимально рекомендуемая доза ивабрадина – 7,5 мг 2 р/сут. Назначение ивабрадина следует предусматривать при следующих сопутствующих заболеваниях, которые часто затрудняют применение БАБ в эффективных дозах: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма; непереносимость любых БАБ; облитерирующий атеросклероз сосудов; декомпенсированный сахарный диабет [14, 15].

Никорандил

Препарат обладает двояким действием: имеет свойства органических нитратов и активизирует АТФ-зависимые калиевые каналы клеточных и митохондриальных мембран. Никорандил расширяет коронарные

Таблица 3. Бета-блокаторы и режимы их применения при хронической стабильной стенокардии [12]

Препараты	Доза	Комментарии
Атенолол	50–100 мг каждые 24 ч	кардиоселективный
Метопролол тартрат (быстрого высвобождения)	50–100 мг каждые 8 ч или каждые 12 ч	кардиоселективный
Метопролол сукцинат (продолжительного действия)	50–200 мг каждые 24 ч	кардиоселективный
Бетаксолол	10–20 мг каждые 24 ч	кардиоселективный
Бисопролол	5–10 мг каждые 24 ч	кардиоселективный
Ацебутолол	200–400 мг каждые 8 ч	кардиоселективный, с внутренней симпатомиметической активностью
Пропранолол (быстрого высвобождения)	40–80 мг каждые 8 ч или каждые 12 ч	некардиоселективный
Пропранолол (продолжительного действия)	80–320 мг каждые 24 ч	некардиоселективный
Оксипролол	40–80 мг каждые 8 ч	некардиоселективный, с внутренней симпатомиметической активностью
Тимолол	5–15 мг каждые 8 ч	некардиоселективный
Надолол	80–240 мг каждые 24 ч	некардиоселективный
Карведилол	25–50 мг каждые 12 ч	некардиоселективный с альфа-блокирующей и вазодилатирующей активностью
Лабетолол	100–200 мг каждые 8 ч	некардиоселективный с альфа-блокирующей активностью
Пиндолол	2,5–7,5 мг каждые 8 ч	неселективный, с внутренней симпатомиметической активностью
Целипролол	400 мг каждые 24 ч	кардиоселективный, с внутренней симпатомиметической и бета-2-стимулирующей активностью

Примечание. Бета-блокаторы противопоказаны при бронхиальной астме, тяжелой ХОБЛ, высокой степени атриовентрикулярной блокады, тяжелом заболевании периферических артерий ног с болевым синдромом в покое. Они могут вызывать усталость, бронхоспазм, побочные эффекты со стороны центральной нервной системы, похолодание конечностей, импотенцию, брадикардию, гипотензию.

артериолы и вены, воспроизводит защитный эффект ишемического preconditionирования [16], а также уменьшает агрегацию тромбоцитов. Никорандил не вызывает толерантности, не влияет на АД, ЧСС, на проводимость и сократимость миокарда. Препарат используют как для купирования, так и для предотвращения приступов стенокардии (никорандил под язык 20 мг до рассасывания, не проглатывая) [17, 18]. Некоторые авторы считают недостаточной эффективность никорандила при стабильной стенокардии [19]. Из побочных явлений отмечаются покраснение лица и головная боль (у 20% получавших никорандил), выраженное снижение АД, изъязвление кожи и слизистых оболочек.

Ингибиторы позднего натриевого тока

Ранолазин – селективный ингибитор позднего натриевого тока, ослабляющий нарушения желудочковой реполяризации и сократимости, ассоциированных с ишемией. Препарат улучшает толерантность к физической нагрузке, увеличивает время до появления стенокардии и снижает частоту приступов стенокардии при монотерапии или при присоединении к другим антиангинальным препаратам. Ранолазин улучшает микрососудистую дисфункцию. Ранолазин не влияет на гемодинамику, чаще применяется в комбинации с другими препаратами [20–23]. Недавно проведенное рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование RIVER-PCI (ранолазин при неполной реваскуляризации миокарда (ЧКВ) одного основного сосуда при сохранении сужения других сосудов), в котором не удалось показать, что прием ранолазина 1000 мг 2 р/сут по сравнению с плацебо в течение 1–1,5 лет улучшает состояние по основным конечным точкам наблюдения – смерти от ИБС, частоты ИМ или прогрессирующей стенокардии, требующей реваскуляризации [24].

Триметазидин (ТМЗ)

ТМЗ специфически ингибирует длинноцепочечную активность фермента ацетил-КоА-С-ацилтрансферазы. Этот фермент обычно называют «3-КАТ», он катализирует терминальную реакцию бета-окисления жирных кислот с использованием длинноцепочечных 3-кетоацил-КоА в качестве субстрата, чтобы произвести ацетил-КоА.

Триметазидин уменьшает ишемию за счет усиления метаболизма глюкозы по сравнению с метаболизмом жирных кислот. Кроме того, препарат улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию, при этом данный эффект коррелирует как со снижением плазменных концентраций малонилальдегида и гидропероксидов, так и с улучшением функциональных возможностей пациента.

У пациентов с ИБС добавление ТМЗ уменьшает приступы стенокардии и частоту бессимптомных эпизодов ишемии; сокращает потребность в быстродействующих нитратах, а также улучшает качество жизни. Все эти результаты сопровождалось повышением толерантности к физической нагрузке. При приеме ТМЗ МВ (медленного высвобождения) 35 мг 2 р/сут была продемонстрирована одинаковая эффективность у мужчин и женщин, а также у больных с сахарным диабетом (СД) или без диабета. У больных с хронической сердечной недостаточностью

ТМЗ улучшает отрицательное ремоделирование ЛЖ, повышает его функциональную способность, снижает смертность и улучшает выживаемость пациентов без коронарных событий. Хотя его благоприятные клинические свойства были обнаружены с начала восьмидесятих годов, триметазидин стал чаще назначаться в клинической практике только в последнее время [25], когда был включен в Европейские рекомендации 2013 г. по лечению хронической ИБС (класс IIb). Однако исследований, в которых было бы показано положительное влияние ТМЗ на отдаленные исходы у больных со стенокардией, не проводилось.

К препаратам, улучшающим прогноз при хронической ИБС, относятся: антитромбоцитарные средства, статины, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина – БРА).

Нитраты нельзя отменять быстро, поскольку это может вызвать синдром отмены – учащение и утяжеление приступов стенокардии, вплоть до развития инфаркта миокарда. Для предотвращения синдрома отмены дозу нитратов снижают постепенно в течение 5–7 сут.

Для предупреждения тромбоза коронарных сосудов с развитием острого коронарного синдрома (нестабильной стенокардии или ИМ) у всех больных с хронической ИБС, не имеющих противопоказаний, рекомендуется использовать ацетилсалициловую кислоту внутрь 75–150 мг 1 р/сут. [26]. Новые препараты (тикагрелор, прасугрел) получили доказательства пользы только у больных с острым коронарным синдромом, у которых было выполнено экстренное чрескожное вмешательство с имплантацией стента в коронарные артерии. Постоянный прием двойной антитромбоцитарной терапии (ацетилсалициловая кислота и ингибитор P2Y₁₂-рецепторов – клопидогрел) при стабильной ИБС не рекомендуется.

Двойная антитромбоцитарная терапия является стандартом лечения для больных со стабильной ИБС, подвергаемых плановым ЧКВ. Длительность приема клопидогрела определяется риском сердечно-сосудистых осложнений, риском кровотечений и типом установленных коронарных стентов [27].

При всех формах ИБС терапию статинами нужно начинать сразу после установления диагноза независимо от уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности (Хс ЛПНП) и при отсутствии прямых противопоказаний. Оптимальный уровень Хс ЛПНП должен быть < 1,8 ммоль/л или снижен на 50% от исходного уровня, если он находился в пределах 1,8–3,5 ммоль/л [28, 29].

Ингибиторы АПФ снижают общую смертность, риск развития ИМ, инсульта и прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов, перенесших ИМ, а также при сопутствующем сахарном диабете. Предполагается, что влияние ингибиторов АПФ на «коронарные события»

может быть связано с их ангиопротективным и антипролиферативным эффектом, включающим регрессию и предотвращение атеросклероза. Назначение ингибиторов АПФ (периндоприл, рамиприл) лицам со стабильной ИБС особенно показано при сопутствующей артериальной гипертензии, при ФВЛЖ $\leq 40\%$, хронических заболеваниях почек с начальной или умеренной азотемией [30].

Под *оптимальной медикаментозной терапией* понимают лечение, включающее антиагреганты, статины, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы плюс антиангинальные препараты. Эта схема должна применяться у всех больных с диагнозом «стабильная ИБС», протекающая с приступами стенокардии. Правильно подобранные лекарственные средства действуют на различные механизмы развития ИБС, дополняют друг друга и, как правило, хорошо переносятся при длительном приеме [31–33].

Таблица 4. Режимы применения ранолазина, ивабрадина, триметазидина и никорандила при хронической стабильной стенокардии [1]

Препарат	Доза	Комментарии
Ранолазин (продленного освобождения)	500–1000 мг каждые 12 ч 375–750 мг каждые 12 ч	Одобен в США Одобен в Европе
Ивабрадин	5–10 мг каждые 12 ч	Не применяется в США по этим показаниям
Триметазидин	20 мг каждые 8 ч 35 мг каждые 12 ч	Не применяется в США по этим показаниям Применяется в Европе, России и некоторых Азиатских странах
Никорандил*	20 мг каждые 12 ч	Не применяется в США по этим показаниям

* Эффективность никорандила в лечении стенокардии противоречива [17].

При приеме никорандила может отмечаться головная боль, приливы, покраснение лица, головокружение, слабость, гипотензия, оральная и гастроинтестинальная ульцирация.

Следует подчеркнуть, что прерывистое или курсовое лечение у пациентов с ИБС не проводится. Лечение этого заболевания является поддерживающим и при хорошей переносимости проводится неопределенно долго.

Таблица 5. Предпочтительное назначение антиангинальных препаратов, основанное на наличии или отсутствии сопутствующих заболеваний [1]

Сопутствующие заболевания	Пролонгированные нитраты ^a	Бета-адреноблокаторы	Дигидропиридиновые АК	Недигидропиридиновые АК	Ранолазин	Ивабрадин	Триметазидин	Никорандил
Нет	+++	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++
Артериальная гипертензия	+	+++	++	+++	+	+	+	+
Перенесенный ранее ИМ	+++	+++	+	+ ^b	++	+	+	+
ФВЛЖ < 40%	+	+++	+	–	+	+++ ^c	+	+
Наджелудочковая тахикардия	+	+++	◊	+++	◊	◊	◊	◊
Фибрилляция предсердий	+	+++	+	+++	+	◊	+	+
ХОБЛ, начальная стадия	+++	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++
ХОБЛ, тяжелая стадия или астма	+++	◊	+++	+++	+++	+++	+++	+++
СД инсулинпотребный	+++	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++
СД инсулиннепотребный	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Хроническая почечная недостаточность	+++	++	+++	+++	+++ ^c	+++ ^d	+++ ^d	+++ ^d
Заболевания периферических сосудов	++	++	+++	++	+++	+++	+++	++

Примечание. ИМ – инфаркт миокарда; ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; СД – сахарный диабет; АК – антагонисты кальция; +++ препараты достаточно эффективны и желательны; ++ препараты умеренно эффективны и желательны; + препараты эффективны, но менее желательны; ◊ препараты должны быть исключены. а – спорные данные по эффективности лечения стенокардии нитратами при одновременном назначении ингибиторов фосфодиэстеразы-5; b – дилтиазем – недигидропиридиновый препарат АК, используется при ИМ у пациентов при отсутствии признаков застойной сердечной недостаточности; c – если ЧСС выше 70 уд/мин и ФВЛЖ < 35%, несмотря на максимально переносимые дозы БАБ и терапию сердечной недостаточности; d – неадекватные (и недостаточные) данные у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации < 15 мл/мин или находящихся на гемодиализе.

В практических рекомендациях по лечению стабильной ИБС следует выделять уровень убедительности рекомендаций I (лечение полезно, эффективно, имеет преимущества, т. е. рекомендуется и показано) и уровень достоверности доказательств A (данные нескольких рандомизированных клинических испытаний или метаанализа). К ним относятся назначение БАБ после перенесенного ИМ, ингибиторов кальциевых каналов при переносимости БАБ, прекращение курения [34], прием аспирина, статинов, ингибиторов АПФ-1 (при ФВ ЛЖ менее 40%). Именно рекомендации уровня (IA) следует применять в первую очередь.

В таблице 4 приводится режим приема других ЛС для лечения стабильной стенокардии.

При сопутствующих заболеваниях, имеющих существенное значение для прогноза ИБС (постинфарктный кардиосклероз, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сердечная недостаточность), для профилактики сер-

дечно-сосудистых осложнений рекомендуется назначение ингибиторов АПФ или антагонистов рецепторов ангиотензина [35].

В практических рекомендациях по лечению стабильной ИБС следует выделять уровень убедительности рекомендаций I (лечение полезно, эффективно, имеет преимущества, т. е. рекомендуется и показано) и уровень достоверности доказательств A (данные нескольких рандомизированных клинических испытаний или метаанализа)

В таблице 5 приводится предпочтительное назначение антиангинальных препаратов у больных стабильной стенокардией при наличии сопутствующих заболеваний.



ЛИТЕРАТУРА

- Rousan TA, Mathew ST, Thadani U. Drug therapy for stable angina pectoris. *Drugs*, 2017, 77(issue 3): 265-284.
- 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2013, 34: 2949-3003.
- Guide to medical treatment of cardiovascular diseases. Ed. Acad Chazov E.I. The Practice. 2015. 320 p. Russian (Справочник по медикаментозному лечению сердечно-сосудистых заболеваний. Под ред. академика Е.И. Чазова. М.: Практика, 2015. 320 с.)
- Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *Circulation*, 2014, 130: 1749-1767.
- Lupanov VP. Modern strategy, management and outcomes for stable ischemic heart disease patients. *Cardiovascular therapy and Prevention*, 2016, 15(1): 77-83.
- Ohman EM, Alexander KP. The challenges with chronic angina. *N Engl J Med*, 2014, 371: 1152-1153.
- Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А., Лупанов В.П. и др. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. Клинические рекомендации. *Кардиологический вестник*, 2015, 3: 3-33.
- Thadani U. Challenges with nitrate therapy and nitrate tolerance: prevalence, prevention, and clinical relevance. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2014, 14(4): 287-301.
- Лупанов В.П. Нитраты в кардиологии (лекция для врачей). *Терапевт*, 2015, 8: 63-83.
- Лупанов В.П. Молсидомин в лечении больных стабильной ишемической болезнью сердца. *Медицинский Совет*, 2014, 12: 54-57.
- Мазур Н.А. Оптимальная медикаментозная терапия больных со стенокардией и ее влияние на смертность. *Consilium Medicum*, 2017, 19(1): 30-35.
- Thadani U. Management of stable angina – current guidelines: a critical appraisal. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016; 30(4): 419-426.
- Лупанов В.П., Нуралиев Э.Ю., Сергиенко И.В. Функциональные нагрузочные пробы в диагностике ишемической болезни сердца, оценке риска осложнений и прогноза. М.: Издательство ООО «ПатиСС», 2016. 309 с.
- Fox R, Ford I, Steg PG et al. Ivabradin in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med*, 2014, 371(12): 1091-1099.
- Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T et al. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradin in patients chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*, 2009, 30(5): 540-548.
- Lupanov VP, Maksimenko AV. Protective ischemia in cardiology. Myocardial conditioning forms. *Cardiovascular therapy and prevention*, 2011, 10(1): 96-103.
- Thadani U. Can nicorandil treat angina pectoris effectively? Nature clinical practice. *J Cardiovasc Med*, 2005, 2(4): 186-187.
- Лупанов В.П. Применение никорандила – активатора калиевых каналов – в лечении больных с ишемической болезнью сердца. *Справочник поликлинического врача*, 2011, 8: 44-48.
- Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Деев А.Д. и др. Сравнительная оценка антиангинальной эффективности и безопасности Никорандила на фоне терапии бета-адреноблокаторами у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией в рамках исследования КВАЗАР. *Кардиология*, 2016, 10: 30-34.
- Bairey Merz CN, Handberg EV, Shufelt CL et al. A randomized, placebo-controlled trial of late Na⁺ current inhibition (ranolazine) in coronary microvascular dysfunction (CMD): impact on angina and myocardial perfusion reserve. *Eur Heart J*, 2016, 37(19): 1504-1513.
- Лупанов В.П. Новый антиангинальный препарат ранолазин у больных ишемической болезнью сердца (научный обзор). *Терапевт*, 2015, 1: 67-77.
- Codolosa JN, Acharjee S, Figueredo VM. Update on ranolazine in the management of angina. *Vasc Health Risk Manag*, 2014, 10: 353-362.
- Salazar CA, Basilio Flores JE, Veramendi Espinosa LE et al. Ranolazine for stable angina pectoris. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017 Feb 8, 2: CD011747.
- Weisz G, Genereux Ph, Iniguez A et al. Ranolazine in patients with incomplete revascularization after percutaneous coronary intervention (RIVER-PCI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2015, Published online October 13. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00459-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00459-6).
- Peng S, Zhao M, Wan J et al. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol*, 2014, 177(3): 780-785.
- Antithrombotic Trialists C, Baigent C, Bleckwell L, Collins R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet*, 2009, 373(9678): 1849-1860.
- Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 2006, 354(16): 1706-1717.
- LaRosa JC Grundy SM, Waters DD et al. Intensive lipid atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*, 2005, 352(14): 1425-1435.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 2016. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
- Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med*, 2004, 351: 2058-2068.
- Manolis AJ, Poulimenos LE, Ambrosio G et al. Medical treatment of stable angina: a tailored therapeutic approach. *Int J Cardiol*, 2016, 220: 445-453.
- Mancini GB, Gosselin G, Chow B et al. Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and management of stable ischemic heart disease. *Can J Cardiol*, 2014, 30(8): 837-849.
- Hustel SE, Ohman EM. Pharmacological and emerging therapies in the treatment of chronic angina. *Lancet*, 2015, 386(9994): 691-701.
- Critchley JA, Unal B. Is smokeless tobacco a risk factor for coronary heart disease? A systematic review of epidemiological studies. *Eur J Cardiovasc Rehabil*, 2004, 11(2): 101-112.
- Лупанов В.П. Лечение больных стабильной ИБС с сопутствующими заболеваниями и состояниями. *Терапевт*, 2016, 1: 10-16.

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ МИОКАРДИАЛЬНОГО ФИБРОЗА

В НОРМЕ И ПРИ НЕКОТОРЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ. МЕТОДЫ ЕГО ДИАГНОСТИКИ

В обзоре изложены современные представления о механизмах формирования миокардиального фиброза, включая влияние гуморального и клеточного компонентов. Рассмотрены понятия внеклеточного матрикса и объема, их клиническое значение для прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, представлены предпосылки для формирования новых подходов к лечению кардиальной патологии с учетом результатов определения внеклеточного объема при помощи МРТ.

Ключевые слова: фиброз миокарда, коллаген, внеклеточный матрикс, внеклеточный объем, магнитно-резонансная томография.

S.V. MIKLISHANSKAYA, PhD in medicine, N. A. MAZUR, MD, Prof., N.V. SHESTAKOVA, PhD in medicine

Russian Medical Academy of continuing post-graduate studies

MECHANISMS FOR THE FORMATION MYOCARDIAL FIBROSIS IN NORM AND IN CERTAIN CARDIOVASCULAR DISEASES, HOW TO DIAGNOSE IT

The review summarizes current knowledge regarding the origins and role of myocardial fibrosis formation, including the effects of humoral and cellular components. The concepts of extracellular matrix and volume, their clinical significance for the progression of cardiovascular diseases, the background for the formation of new approaches for the treatment of cardiac pathology are considered, taking into account the results of determination of extracellular volume with the help of MRI.

Keywords: cardiac fibrosis, collagen, extracellular matrix, extracellular volume, cardiovascular magnetic resonance imaging.

Образование фиброзной ткани – процесс, который происходит во всех тканях организма на протяжении всей жизни. Вместе с тем наличие ряда заболеваний усиливает и ускоряет его развитие. В частности, такая широко распространенная патология сердечно-сосудистой системы, как артериальная гипертония, существенно влияет на процессы формирования коллагена в миокарде, что в дальнейшем приводит к развитию нарушения диастолической функции и со временем – к появлению диастолической сердечной недостаточности. Диастолическая дисфункция может развиваться с возрастом или встречаться при широком спектре заболеваний (ГКМП, аортальный стеноз и недостаточность, артериальная гипертония). При этом пациенты с артериальной гипертонией составляют около 66% от всех случаев развития диастолической дисфункции [1]. Нарушение диастолической функции ЛЖ служит наиболее ранним предвестником гипертрофии левого желудочка и миокардиального фиброза, обуславливающего повышение ригидности стенки левого желудочка у больных ГБ [2]. Нарушение диастолической функции связывают с увеличением содержания в миокарде фиброзной ткани, накоплением коллагена и нарушением транспорта ионов кальция, что вызывает замедление релаксации и ухудшение растяжимости миокарда левого желудочка [3].

Долгое время под сердечной недостаточностью подразумевалось снижение сократительной функции миокарда, дилатация левого желудочка и снижение фракции выброса по данным ЭхоКГ. Однако в настоящее время в связи с увеличением продолжительности жизни и частоты развития артериальной гипертонии нарастает эпиде-

мия сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, которая характеризуется нарушением диастолической функции ЛЖ, нормальными размерами ЛЖ и может сочетаться с гипертрофией миокарда. Но наличие гипертрофии при этом не является обязательным.

В основе диастолической сердечной недостаточности лежит диастолическая дисфункция, обусловленная снижением растяжимости желудочков при заполнении их кровью в диастолу, что вызывает повышение сократимости предсердий, перегрузку их объемом и в конечном счете приводит к развитию венозного полнокровия в малом круге кровообращения и даже отеку легких [3].

По данным исследований, проведенных в США, 50% госпитализаций, связанных с сердечной недостаточностью, приходится на пациентов с сохраненной фракцией выброса ЛЖ (т. е. диастолической сердечной недостаточностью). При этом риск смерти у пациентов с диастолической сердечной недостаточностью эквивалентен риску смерти у пациентов с систолической сердечной недостаточностью. Это означает, что примерно 50% пациентов с сердечной недостаточностью погибает в течение 3 лет [4].

В настоящее время под диффузным фиброзом миокарда понимают патологический процесс, который сопровождается избыточным отложением коллагена в миокарде за счет преобладания процессов его синтеза над распадом. Основным следствием фиброза является снижение растяжимости желудочков. Растяжимость желудочков снижается как за счет увеличения числа волокон коллагена, так и в результате нарушения его свойств. Например, смена продольной направленности волокон на попереч-

ную приводит к значительному увеличению жесткости миокарда. Кроме того, в гипертрофированном миокарде уменьшается содержание «эластичного» коллагена III типа и увеличивается содержание «жесткого» коллагена I типа. По мнению ряда исследователей, именно фиброз миокарда определяет переход от бессимптомной диастолической дисфункции к диастолической сердечной недостаточности, а также отвечает за прогрессирование диастолической дисфункции у больных с диастолической сердечной недостаточностью. Доказано, что для того, чтобы уменьшить жесткость миокарда, необходимо добиться реверсии его фиброза [5].

В последние годы были значительно расширены представления о развитии фиброза и роли межклеточного (интерстициального) пространства в этом процессе. В последующем интерстициальному пространству миокарда было дано название межклеточный матрикс. Ранее внеклеточное пространство миокарда рассматривали как объемную долю сердечной ткани, которая не занята клетками (кардиомиоцитами). Внеклеточное пространство миокарда считалось статичным гистологическим образованием, однако позже было показано, что оно подвержено динамике, более того, данная сеть выступает как интегральный показатель динамического изменения под влиянием различных (механических, химических, электрических) стимулов в миокарде.

Внеклеточный матрикс является макромолекулярной метаболически активной динамической сетью волокон (преимущественно коллагеновых) и клеток (преимущественно фибробластов) со способностью дифференцироваться в миофибробласты, которая имеет важное значение для нормального функционирования сердца. Фибробласты и миофибробласты, окружающие и инфильтрирующие внеклеточный матрикс, связаны с коллагеновыми волокнами и, следовательно, способны отвечать на механическое растяжение и давление так же, как на различные аутокринные и паракринные стимулы изменением пролиферации, миграции и интенсивности синтеза коллагена. Эти процессы могут способствовать ремоделированию сердца и играть неблагоприятную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний [6].

КЛЕТОЧНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФИБРОЗА

В эмбриональном периоде сердечные фибробласты главным образом происходят из мезенхимальных клеток-предшественниц, которые образуются вблизи венозного полюса сердца и затем, мигрируя по поверхности сердца, преобразуются в эпикард. В ходе развития из эпикардиальных клеток могут поочередно развиваться фибробласты и миофибробласты. В конечном счете большинство этих клеток принимает фенотип фибробласта, тем не менее они могут быть реактивированы в миофибробласты в ответ на повреждение. В постнатальном периоде фибробласты происходят из популяции эндотелиальных клеток вследствие эпителиально-мезенхимальной трансформации, а также в костном мозге из кровяных клеток предшественниц.

У взрослых сердечные фибробласты продуцируют виментин, бета-интегрин и в основном ответственны за секрецию фибронектина, ламинина и коллагена I, III и IV типов. К настоящему времени специфический маркер фибробластов не был идентифицирован, однако некоторые отличительные маркеры существуют. Например, клеточный поверхностный рецептор коллагена дискоидин (домен 2) выявляется в сердечных фибробластах и отсутствует в миоцитах, клетках гладких мышц сосудистой стенки и в эндотелиальных клетках. Фибробласт специфический белок-1 также был предложен в качестве потенциального маркера фиброза, однако было показано, что он продуцируется и в других типах клеток, в том числе моноцитах, ишемических кардиомиоцитах, эндотелиальных клетках и многочисленных раковых клетках.

В настоящее время под диффузным фиброзом миокарда понимают патологический процесс, который сопровождается избыточным отложением коллагена в миокарде за счет преобладания процессов его синтеза над распадом

Фибробласты фенотипически неоднородны, их вид зависит от органа, в котором происходит развитие. В неповрежденных тканях предсердий и желудочков сердца фибробласты имеют разную плотность клеток. Также было показано, что выделенные сердечные фибробласты имеют специфические различия по морфологии и пролиферативной реакции в ответ на стимуляцию факторами роста в зависимости от камеры сердца.

Нормальные сформировавшиеся сердечные фибробласты являются плоскими клетками веретенообразной формы с несколькими отростками, которые образуют сеть ячеек в пределах внеклеточного матрикса. Эти взаимосвязи позволяют фибробластам реагировать на целый ряд стимулов, а также дают им возможность модулировать функцию миоцитов и других типов клеток в сердце. Фибробласты не имеют сократительных микрофиламентов или волокон натяжения. Скоординированные действия фибробластов включают секрецию различных сигнальных молекул, цитокинов и факторов роста.

Фибробласты отвечают за поддержание внеклеточного матрикса. Этот процесс включает в себя высокорегулируемую деятельность по синтезу и деградации коллагена. Синтезу коллагена способствуют профиброгенные факторы роста, в том числе трансформирующий фактор роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), а деградация коллагена осуществляется членами семейства матриксных металлопротеиназ (MMP) [7–9].

Волокна коллагена образуют структурный каркас миокарда. Они переплетаются в сложную трехмерную сеть, которая обеспечивает поддержку кардиомиоцитов на протяжении всего сердечного цикла и способствует трансформации сокращений отдельных клеток в единый силовой вектор. Эта сеть окружает как кардиомиоциты, так и фибробласты. Такое расположение сохраняет

непрерывность в различных слоях стенки миокарда. Наряду с этим, образованная сеть выступает в качестве интегрального датчика динамического изменения при различных механических, химических и электрических стимулах, воздействующих на миокард. В ответ на эти стимулы эта сложная сеть регулирует продукцию внеклеточного матрикса и гипертрофию кардиомиоцитов и в меньшей степени – пролиферацию кардиомиоцитов, кроме того, она вызывает активацию фиброзных и воспалительных процессов. Следует отметить, что в зависимости от окружающей микросреды формируются различные фенотипы сердечных фибробластов [5, 6, 9].

Важным событием в развитии фиброза сердца является превращение фибробластов в миофибробласты, которые характеризуются в 2 раза большей способностью синтезировать коллаген, они более чувствительны к провоспалительным и профибротическим стимулам и способны синтезировать большее количество разнообразных цитокинов и хемокинов.

Образованию миофибробластов в значительной степени способствуют несколько цитокинов и факторов роста, в том числе TGF- β 1. В норме миофибробласты не присутствуют в сердечной ткани за исключением створок клапанов. Миофибробласты производят виментин, альфа-гладкомышечный актин (α -SMA), коллаген I, III, IV и VIII типов и имеют морфологические и биохимические особенности, характерные для промежуточного состояния между фибробластами и гладкомышечными клетками. Миофибробласты также синтезируют белки, которые являются важными в заживлении ран. Ультраструктурные характеристики миофибробластов включают миофиламенты, хорошо развитый эндоплазматический ретикулум и обширные клеточно-матричные контакты, межклеточные соединения между фибробластами (Fibronexus), которые не наблюдаются в нормальной ткани. Все это связывает внутренние микрофиламенты миофибробласта с белками внеклеточного матрикса, которые помогают обеспечить сократительные возможности окружающего внеклеточного матрикса. Миофибробласты характеризуются также повышенными возможностями клеточной пролиферации, увеличением уровня содержания внеклеточного матрикса.

Во время заживления раны эти клетки обеспечивают дополнительный синтез внеклеточных коллагеновых волокон, которые укрепляют поврежденную ткань. В большинстве органов миофибробласты подвергаются апоптозу и исчезают после завершения восстановления тканей. В то же время было показано, что в сердце миофибробласты сохраняются в сформировавшихся постинфарктных рубцах [10, 11].

Точные функциональные изменения, которые происходят в результате активации фибробластов в миокарде, только начинают описывать. Недавние исследования выявили существенные различия между фибробластами, выделенными из нормальной и фиброзной ткани сердца при одних и тех же условиях среды [12]. Тесное взаимодействие между кардиомиоцитами и сердечными фибробластами имеет важное значение для их функционирования. Эти взаимодействия способствуют появлению мно-

жественных паракринных сигналов, в том числе предрасполагающих к фиброзу. Кардиомиоциты, сердечные фибробласты и миофибробласты имеют много общих молекулярных связей (опосредованных ангиотензином II, TGF- β 1, эндотелином и цитокинами ИЛ-1 и ИЛ-6).

Однако ответ на передачу сигналов может изменяться в зависимости от типа клетки: гипертрофия и снижение выживаемости клеток кардиомиоцитов опосредованы ангиотензин II-индуцированным образованием TGF- β 1 и эндотелина-1 из фибробластов, в то время как ангиотензин II также способствует выходу TGF- β 1 и эндотелина-1 из кардиомиоцитов, что и стимулирует пролиферацию фибробластов, дифференцировку миофибробластов и синтез компонентов внеклеточного матрикса [6, 13].

Существуют также различия между кардиомиоцитами и фибробластами по плотности и активности рецепторов киназы, которые могут помешать окончательным влияниям эффекторных молекул. Например, фибробласты могут нести больше рецепторов ангиотензина II, чем кардиомиоциты [6, 14].

Множество других регуляторных веществ участвуют во взаимодействии между фибробластами и кардиомиоцитами, в частности фактор роста фибробластов (TGF- β 1), интерлейкины, натрийуретические пептиды.

Некоторые стимуляторы (например, тромбоцитарный фактор роста, фактор роста фибробластов, а также механическое растяжение) главным образом свойственны фибробластам, в то время как аномалии в перераспределении кальция чаще наблюдаются в кардиомиоцитах [6, 15].

Таким образом, внеклеточный матрикс является макромолекулярной, метаболически активной динамической сетью волокон (преимущественно коллагеновых) и клеток (преимущественно кардиофибробластов со способностью дифференцироваться в миофибробласты), что имеет важное значение для нормального функционирования сердца [6, 9].

ГУМОРАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФИБРОЗА

Синтез и деградация коллагена обеспечивается с помощью большого количества факторов регуляции. Среди них ангиотензин 2 и трансформирующий фактор роста β 1 являются наиболее мощными активаторами синтеза коллагена фибробластами.

ТРАНСФОРМИРУЮЩИЙ ФАКТОР РОСТА β 1 (TGF β 1)

Трансформирующий фактор роста β 1 – белок, который контролирует пролиферацию, клеточную дифференцировку и другие функции большинства клеток. Этот представитель цитокинов участвует в иммунном ответе при формировании онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний, сахарном диабете, синдроме Марфана, синдроме Лойеса – Дитса, болезни Паркинсона и синдроме приобретенного иммунодефицита (СПИД). TGF β кодируется на генетическом уровне в соответствующем гене TGF β . Этот цитокин существует в 3 изоформах: TGF β 1, TGF β 2 и TGF β 3. Продуктами TGF β являются гра-

нулоциты, все виды лимфоцитов, а также макрофаги и дендритные клетки. Фиброз тканей в первую очередь связывают с изоформой TGF β 1. Несмотря на то что различные типы клеток продуцируют и реагируют на TGF β , основными источниками его образования служат циркулирующие моноциты и тканевые макрофаги.

Трансформирующий фактор роста β секретируется клетками преимущественно в неактивной форме, получившей название латентный TGF β . Сывороточные протеиназы (такие как плазмин) и другие агенты, включая металлопротеиназы, катализируют высвобождение активного TGF β из комплекса. Это часто происходит на поверхности макрофага. Воспалительные стимулы, которые активируют макрофаги, повышают высвобождение активного TGF β , вызывая активацию плазмينا. Макрофаги могут также поглощать с помощью эндоцитоза связанные с IgG латентные TGF β -комплексы, которые секретируются плазмоцитами и затем выделяют активный TGF β в межклеточную жидкость. Многие клетки, синтезирующие TGF β , имеют рецепторы к нему на своей поверхности. Подобный механизм известен как аутокринная регуляция.

Нормальные сформировавшиеся сердечные фибробласты являются плоскими клетками веретенообразной формы с несколькими отростками, которые образуют сеть ячеек в пределах внеклеточного матрикса

Свое биологическое действие TGF β оказывает при связывании с рецепторами на мембране клетки. Идентифицировано два типа сигнальных рецепторов к TGF β : TGF β RI и TGF β RII. При передаче сигнала активная форма TGF β связывается с TGF β RII, что приводит к формированию гетеромерного комплекса TGF β RII/TGF β RI. В цитоплазме комплекс TGF β RII/TGF β RI взаимодействует с белками семейства Smad, которые обеспечивают передачу сигнала в ядро с последующей активацией транскрипции генов, включая проколлаген I и III типов. Через соответствующие регуляторные связи происходит образование профибротического белка, который затем секретируется во внеклеточный матрикс из т. н. матриксного белка. Профибротический белок модулирует межклеточные и клетка-матрица-взаимодействия, которые дополнительно стимулируют синтез белка во внеклеточном матриксе, но не принимает непосредственного участия в формировании и механической организации внеклеточного матрикса или дифференциации сердечных фибробластов в миофибробласты.

Существует также и альтернативный к Smad путь для TGF β 1-индуцированного фиброза. Полученный из макрофага TGF β 1, как предполагается, стимулирует фиброз, активируя напрямую резидентные мезенхимальные и эпителиальные клетки, которые дифференцируются в коллаген-продуцирующие миофибробласты через реакцию эпителиально-мезенхимальной трансформации. Важно отметить, что, помимо активации фибробластов и синтеза коллагена, TGF β 1 может также индуцировать апоптоз кардиомиоцитов.

АНГИОТЕНЗИН II

Ангиотензин II играет критическую роль в развитии фиброза, являясь основным компонентом ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, обладает профибротической активностью и как основной гормон ответствен за миокардиальный фиброз у пациентов с гипертонией. В сочетании с альдостероном ангиотензин II способствует окислительному стрессу (т. е. избытку производства активных форм кислорода) и воспалению в основном за счет активации никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфат (NADPH) оксидазы, которая, в свою очередь, стимулирует выработку TGF β 1 и запускает пролиферацию фибробластов, дифференцировку в коллаген-продуцирующие миофибробласты. В дополнение к своему воздействию на секрецию и активацию TGF β 1 ангиотензин II также усиливает передачу сигналов TGF β 1 путем увеличения SMAD и путем увеличения ядерной транслокации и фосфорилирования. TGF β 1 увеличивает образование сердечными миофибробластами интерстициальных типов коллагенов, фибронектина и протеогликанов, тем самым устанавливая аутокринный цикл дифференцировки и активации миофибробластов. TGF β 1 также может напрямую стимулировать экспрессию ангиотензина II типа 1. По данным исследований, повышение экспрессии TGF β 1 у трансгенных мышей ведет к гипертрофии миокарда как за счет интерстициального фиброза, так и за счет гипертрофии кардиомиоцитов. У пациентов, страдающих гипертрофической или дилатационной кардиомиопатиями, также повышено содержание TGF β 1 в миокарде левого желудочка. Таким образом, терапия, направленная на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему или на синтез и влияние TGF β 1, может замедлять прогрессирование фиброза при артериальной гипертонии, при заболевании почек и фиброзе печени [6,16].

МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ И ТКАНЕВЫЕ ИНГИБИТОРЫ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ

Ремоделирование и поддержание гомеостаза внеклеточного пространства включает в себя не только синтез, но и координированную деградацию белков внеклеточного матрикса. Матричные металлопротеиназы (MMP) и их тканевые ингибиторы, синтезируемые кардиомиоцитами и фибробластами, глубоко вовлечены в поддержание внеклеточного пространства.

Они представляют семейство внеклеточных цинк-зависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса. Коллагеназы (MMP-1) вызывают утилизацию более 40%-ного коллагена в различных тканях, а также играют роль в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, апоптозе, сдерживании роста опухолей, способны к активации и деактивации хемокинов и цитокинов. Металлопротеиназы структурно обособлены внутри лизосом и других органелл, что предохраняет внутриклеточные белки от расщепления. Внутриклеточный распад белков протекает главным образом внутри лизо-

сом, куда белки попадают в результате эндоцитоза. При повреждении тканей, а также под влиянием ряда факторов (некоторых гормонов, токсинов, иммунных комплексов и др.) происходит выход MMP из клеток. Это наблюдается как при физиологических, так и при патологических состояниях и в ряде случаев сопровождается локальным повышением протеолитической активности.

В крови и других биологических жидкостях, а также в различных клетках присутствуют белковые ингибиторы, которые избирательно блокируют активность отдельных ферментов или групп ферментов. Системы ингибиторов осуществляют регуляцию активности пептид-гидролаз и предохраняют белки от неконтролируемого расщепления. Выяснить роль MMP в метаболизме внеклеточного матрикса в норме и особенно в развитии многих патологий возможно только с привлечением имеющихся сведений о свойствах тканевых ингибиторов (TIMP), которые регулируют как ферментативную активность MMP, так и их активацию *in vivo*. Необходимым условием нормального протекания физиологических процессов является поддержание равновесия между активностью MMP и их ингибиторов. Нарушение этого равновесия может оказывать глубокое воздействие на состав внеклеточного матрикса и влиять на различные функции клеток, включая адгезию, миграцию и дифференциацию.

Металлопротеиназам функционально противодействуют тканевые ингибиторы, которые, необратимо связывая активные участки на молекулах металлопротеиназ, препятствуют их взаимодействию с коллагеном. В норме активность металлопротеиназ уравнивается активностью их ингибиторов. Однако при патологических состояниях активность одних белков начинает преобладать над активностью других, причем в зависимости от характера патологического процесса и времени от начала заболевания это равновесие может быть смещено как в одну, так и в другую сторону. Тканевые ингибиторы металлопротеиназ представлены семейством протеинов, снижающих активность металлопротеиназ внеклеточного матрикса. TIMP1 является компонентом внеклеточного матрикса и играет важную роль в контроле его метаболизма, необратимо ингибируя активность MMP [4].

При всей привлекательности использования маркеров коллагена для оценки фиброза не стоит забывать, что это всего лишь лабораторный тест, и любое заключение о состоянии целого органа, сделанное на его основании, всегда будет носить предположительный характер

Увеличение активности MMP в сочетании с увеличением экспрессии TGFβ1 в миокарде коррелирует с уровнем воспаления и окислительного стресса. Кроме того, коллаген и другие составляющие внеклеточного матрикса под действием MMP1 сами образуют биологически активные молекулы, т. н. матричные киназы, и продуцируют встраиваемые во внеклеточный матрикс провоспалительные

и профибротические факторы. Они способствуют активации фибробластов и переходу к миофибробластному фенотипу, что приводит к эффективной стимуляции синтеза соединительной ткани за счет выступающей в качестве лигандов лейкоцитарных интегринов и других клеточных активирующих рецепторов. Последнее объясняет прогрессирование фиброза, когда активность MMP высока, несмотря на основную функцию MMP, направленную на деградацию матрицы. Активность MMP регулируется с помощью тканевых ингибиторов MMP и реверсии индуцирующих богатых цистеином белков Kazal I, избыточная экспрессия которых приводит к прямой ангиотензин II-индуцированной активации MMP и миграции сердечных фибробластов.

Действительно, экспрессия MMP возрастает в зависимости от времени с момента развития дисфункции и дилатации левого желудочка. Сверхэкспрессия MMP1, как было показано, является причиной гипертрофии миокарда и увеличения концентрации коллагена в нем. В отличие от этого целевое удаление MMP2 приводит к ослаблению ремоделирования левого желудочка [6].

РЕГУЛИРУЮЩАЯ РОЛЬ МИКРОРИБОНУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ

Ядерные микрорибонуклеиновые кислоты (микро-РНК) играют важную регулируемую роль в ремоделировании сердца и оказываются вовлеченными в большую часть биологических процессов. Они относятся к эндогенным одноцепочечным коротким некодируемым рибонуклеиновым кислотам длиной 18–25 нуклеотидов, которые принимают участие в регуляции экспрессии генов. Микро-РНК ухудшает или ингибирует перевод рибонуклеиновых кислот на посттранскрипционный уровень, регулируя тем самым экспрессию генов. Выключение гена может осуществляться путем деградации матричной РНК или предотвращением ее трансляции. В различных клетках и тканях имеются различные наборы микро-РНК. Микро-РНК комплиментарны определенному фрагменту одной или нескольких матричных РНК. Полное или почти полное объединение оснований между микро-РНК и матричной РНК-мишенью запускает разрушение мишени. При этом в животной клетке микро-РНК не полностью комплиментарна своей матричной РНК-мишени. Точное совпадение с мишенью необходимо на небольшом участке со 2 по 7 нуклеотид. Микро-РНК животных, помимо активации разрезания транскрипта мишени, во многих случаях блокирует трансляцию и синтез белка на рибосомах. Кроме того, связанные комплексы микро-РНК и матричной РНК быстро расщепляются клеткой, что является примером направленной деградации [17].

Несколько микро-РНК участвуют в фиброгенезе. Микро-РНК-133а и микро-РНК-30 регулируют фиброз в миокарде, подавляя фактор роста соединительной ткани. Их синтез тормозится при гипертрофии левого желудочка, ассоциируемой с повышенной экспрессией фактора роста соединительной ткани. Мыши, лишенные микро-РНК-133, предрасположены к прогрессированию фиб-

роза, сердечной недостаточности, внезапной смерти. В противоположность этому избыточная экспрессия микро-РНК-133 приводит к снижению синтеза коллагена фибробластами, снижению фиброза и апоптоза миокарда.

Микро-РНК-21 участвует в повышении регуляции по одному из профибротических путей и способствует экспрессии MMP2. Интересно, что микро-РНК-21 также оказывает защитные эффекты, в том числе защиту от окислительного стресса, ингибирование апоптоза, а также повышение экспрессии генов, подавляющих апоптоз. И наконец, микро-РНК-29 связана с отложением коллагена I и III типов. Повышение содержания микро-РНК-29 приводит к снижению синтеза этих белков и наоборот [6].

ДИАГНОСТИКА ФИБРОЗА

Традиционно золотым стандартом выявления миокардиального фиброза является эндомиокардиальная биопсия. Однако, учитывая высокую инвазивность этого метода, сопряженную с риском осложнений (0,6–0,8%), широко развиваются неинвазивные визуализирующие методики по качественному и количественному определению наличия фиброза [18].

В последние годы для достижения этой цели предложено изучение сывороточных маркеров синтеза и деградации миокардиального коллагена.

На сегодняшний день в мире проведено множество исследований по изучению уровня биомаркеров коллагена в крови при тех или иных сердечных заболеваниях. В некоторых из этих исследований были обнаружены изменения по меньшей мере двух биомаркеров, что позволяет использовать комбинацию сразу нескольких из них для более точной оценки баланса коллагена. Наиболее изученными частицами коллагена и белками, регулирующими его метаболизм, являются С-концевой пропептид проколлагена типа I, С-концевой телопептид коллагена типа I, матриксная металлопротеиназа I и тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ-1. Однако при всей привлекательности использования маркеров коллагена для оценки фиброза не стоит забывать, что это всего лишь лабораторный тест, и любое заключение о состоянии целого органа, сделанное на его основании, всегда будет носить предположительный характер. Лабораторные тесты заметно уступают визуализирующим методам по точности оценки фиброза миокарда [5].

Измерение внеклеточного объема в ходе проведения МРТ с контрастированием позволяет определить пространство, которое занимает внеклеточный матрикс, что является полезной суррогатной точкой. У определения внеклеточного объема имеется надежное гистологическое подтверждение, он коррелирует с объемной долей коллагена. Этот новый параметр является важным потому, что фиброз миокарда является повсеместным и связан с ремоделированием миокарда. При отсутствии амилоидоза и инфильтративных заболеваний, а также клинических условий, которые способствовали отеку миокарда, внеклеточный объем, определенный при МРТ, является биомаркером фиброза миокарда [6].

Определение внеклеточного объема отражает объемную долю сердечной ткани, которая не занята клетками. Для его определения используется контрастирование с гадолинием. Внеклеточный объем определяют путем совмещения пиксельных карт определения T1 до и после контрастирования с поправкой на уровень гематокрита.

Внеклеточный объем (ECV) рассчитывают по формуле:

$$ECV = (1 - \text{гематокрит}) \times \frac{\Delta R1 \text{ миокарда}}{\Delta R1 \text{ крови}},$$

где R1 = 1/T1. Гематокрит следует определять непосредственно в день исследования.

После определения внеклеточного объема можно рассчитать внутриклеточный объем, т. е. объем ткани, в основном состоящей из миоцитов, а также эритроцитов, фибробластов, макрофагов.

Внутриклеточный объем (ICV) рассчитывают по формуле: ICV = 1 – ECV.

Ни отображение T1, ни определение внеклеточного объема не могут непосредственно измерить внеклеточный матрикс или обнаружить другие его характеристики, такие как степень сшивки и посттрансляционной модификации.

MPT с замедленным выведением гадолиния (LGE) является золотым стандартом при определении изменений миокарда, связанных с развитием его некроза, и обеспечивает важную диагностическую и прогностическую информацию, однако с помощью этого метода нельзя выявить диффузные изменения миокарда. Определение внеклеточного объема имеет преимущества перед использованием исследования с замедленным выведением гадолиния для количественной оценки фиброза миокарда и интерстициального пространства. МРТ с замедленным выведением гадолиния менее пригодна для количественной оценки степени расширения внеклеточного матрикса. Этот метод является наиболее пригодным для выявления инфаркта миокарда, где различия между нормальным и пострадавшим миокардом более отчетливы. Определение внеклеточного объема может обнаружить ранние изменения, связанные с фиброзом, которые не всегда обнаруживают при исследовании с замедленным выведением гадолиния [19–21].

ВОЗРАСТ И КАРДИАЛЬНЫЙ ФИБРОЗ

Старение сердца представляет собой сложный процесс, сопровождающийся прогрессирующим снижением функции сердца и ремоделированием желудочков и предсердий. Этот процесс включает в себя снижение числа кардиомиоцитов, гипертрофию оставшихся кардиомиоцитов, изменение миофибриллярной ориентации, пролиферацию сердечных фибробластов и накопление коллагена. Прогрессирующий фиброз является отличительным признаком старения сердца, как это было подтверждено с помощью визуализирующих исследований на животных и людях, показавших наличие увеличения содержания коллагена в миокарде [22].

Связанный с возрастом фиброз сердца обусловлен множественными проявлениями старения сердца: хрониче-

ческой активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, чрезмерными бета-адренергическими влияниями и эндотелин-зависимой активацией TGFβ1-пути, что приводит к нарушению внутриклеточного гомеостаза кальция, апоптозу кардиомиоцитов, накоплению мононуклеарных клеток, клеток-предшественников фибробластов, к снижению митохондриальной никотинамид-аденин-динуклеотид-зависимой деацетилазы Sirtuin-1 [23]. Увеличение генерации активных форм кислорода и снижение антиоксидантного потенциала являются основными факторами, ведущими к возрастному ремоделированию миокарда. В ходе окислительного фосфорилирования в митохондриях увеличивается активность NADPH-оксидазы, нарушается синтез окиси азота, происходит окисление липидов пероксидазами и повышается уровень циклооксигеназы и ксантин оксидазы [24].

Хронический окислительный стресс приводит к сохранению субклинического воспаления и тем самым еще больше ускоряет сердечный фиброз. Среди важных регуляторов процессов, связанных со старением, выделяют микроРНК-34а с фосфатазой 1 ядерной таргетированной субъединицей (PNUTS), также известной как PPP1R10.

Индукция экспрессии микроРНК-34 под влиянием возраста и ингибирование PNUTS приводят к укорочению теломер, повреждению дезоксирибонуклеиновой кислоты, апоптозу кардиомиоцитов и нарушению функционального восстановления после ишемического повреждения [25]. Следовательно, профибротические механизмы явно усиливаются в связи со старением [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Миокардиальный фиброз является глобальной проблемой здравоохранения, т. к. он связан практически со всеми формами сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор обобщает современные представления о происхождении и роли фибробластов и факторов их регуляции в норме и при развитии патологии, а также влияние на них процессов естественного старения организма.

По современным представлениям, фибробласт является основной клеткой, ответственной за поддержание гомеостаза внеклеточного матрикса в миокарде. Такие патологические процессы, как дилатация или гипертрофия камер сердца, способствуют трансформации фибробласта в миофибробласт, непосредственно участвующий в формировании миокардиального фиброза и в конечном итоге сердечной недостаточности.

Несмотря на критически важную роль фиброза в формировании сердечно-сосудистых заболеваний, ограниченное понимание роли фибробластов тормозит создание эффективной терапии, влияющей на этот тип клеток и уменьшающей их вклад в развитие и прогрессирование заболеваний. Однако накопленные знания в отношении механизмов развития миокардиального фиброза позволяют в настоящее время проводить поиск терапевтических подходов для уменьшения выраженности миокардиального фиброза. Наряду с этими данными, в обзоре освещены методы диагностики и количественного определения объема миокардиального фиброза [4, 26, 27].



ЛИТЕРАТУРА

1. Глотов М.Н., Мазур Н.А. Диастолическая функция левого желудочка у больных гипертонической болезнью: Обзор. *Кардиология*. 1994; 1-2:89-93.
2. Жежева Ф.М., Мазур Н.А. Сывороточные маркеры фиброза у больных артериальной гипертонией. *Кардиология*. 2006; 3:64-67.
3. Мазур Н.А. Органные поражения, нарушения метаболизма при артериальной гипертонии и влияние на них гипотензивной терапии. *Тер. архив*. 1995; 67: 3-5.
4. Loffredo FS, Nikolova AP, Pancoast JR, Lee RT. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Molecular Pathways of the Aging Myocardium. *Circ Res*. 2014; 115: 97-107.
5. Овчинников А.Г., Ожерельева М.Г., Ареев Ф.Т. Фиброз левого желудочка: патогенез, диагностика, лечение. *Неотложная кардиология*. 2015; №4: 11-26.
6. Dzeshka MS, Lip GY, Snezhitskiy V, Shantsila E. Cardiac Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation. *JACC*. 2015 66, NO. 8, 943-959.
7. Ivey M J, Tallquist MD. Defining the Cardiac Fibroblast. *Circ J*. 2016; 80: 2269-2276.
8. Krenning G, Zeisberg EM, Kalluri R. The origin of fibroblasts and mechanism of cardiac fibrosis. *J Cell Physiol*. 2010; 225: 631-637.
9. Fu J, Srivastava D. Direct Reprogramming of Fibroblasts into Cardiomyocytes for Cardiac Regenerative Medicine. *Circ J*. 2015; 79: 245-254.
10. Baum J, Duffy HS. Fibroblasts and myofibroblasts: what are we talking about? *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011; 57: 376-379.
11. Yong KW, Li Y, Huang G et al. Mechanoregulation of cardiac myofibroblast differentiation: implications for cardiac fibrosis and therapy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015; 309: H532-H542.
12. Vasquez C, Benamer N, Morley GE. The Cardiac Fibroblast: Functional and Electrophysiological Considerations in Healthy and Diseased Hearts. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011; 57(4): 380-388.
13. Cartledge JE, Kane C, Dias P, et al. Functional crosstalk between cardiac fibroblasts and adult cardiomyocytes by soluble mediators. *Cardiovasc Res*. 2015; 105: 260-70.
14. Takeda N, Manabe I. Cellular Interplay between cardiomyocytes and nonmyocytes in cardiac remodeling. *Int J Inflam*. 2011; 2011: 535241.
15. Nattel S, Harada M. Atrial remodeling and atrial fibrillation: recent advances and translational perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63: 2335-45.
16. Wynn T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol*. 2008; 214: 199-210.
17. Lawrie CH. Micro RNAs in Medicine. Wiley-Blackwell. 2013, p.720.
18. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M et al. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. *J Circulation*. 2010; 122: 900-909.
19. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2013, 15:92.
20. Treibel TA, Zemrak F, Sado DM et al. Extracellular volume quantification in isolated hypertension - changes at the detectable limits? *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2015; 17:74-86.
21. Everett RJ, Stirrat CG, Semple SIR et al. Assessment of myocardial fibrosis with T1 mapping MRI. *Clinical Radiology*. 2016; 8: 768-778.
22. Neilan TG, Coelho-Filho OR, Shah RV et al. Myocardial extracellular volume fraction from T1 measurements in healthy volunteers and mice: relationship to aging and cardiac dimensions. *J Am Coll Cardiol Img*. 2013; 6: 672-683.
23. Li Q, Liu X, Wei J. Ageing related periostin expression increase from cardiac fibroblasts promotes cardiomyocytes senescent. *Biochem Biophys Res Comm*. 2014; 452: 497-502.
24. Wu J, Xia S, Kalionis B et al. The role of oxidative stress and inflammation in cardiovascular aging. *BioMed Res Int*. 2014; 2014: 615312.
25. Boon RA, Iekushi K, Lechner S et al. Micro-RNA-34a regulates cardiac ageing and function. *Nature*. 2013; 495: 107-110.
26. Schelbert EB, Sabbah HN, Butler J, Gheorghiadu M. Employing extracellular volume cardiovascular magnetic resonance measures of myocardial fibrosis to foster novel therapeutics. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2017;10:e005619.
27. Travers JG, Kamal FA, Robbins J et al. Cardiac Fibrosis: The Fibroblast Awakens. *Circ Res*. 2016; 118: 1021-1040.

В.В. КАШТАЛАП, д.м.н., **О.Л. БАРБАРАШ**, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово,
Кемеровский государственный медицинский университет

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ

(ПО МАТЕРИАЛАМ ЕВРОПЕЙСКОГО КОНГРЕССА КАРДИОЛОГОВ 2017 г.)

В обзорной статье на основании рекомендаций Европейского кардиологического общества и результатов клинических и регистровых исследований, озвученных на Европейском конгрессе кардиологов в 2017 г., освещены сложные вопросы, возникающие при назначении антитромботической терапии у пациентов с острым коронарным синдромом, в том числе с сопутствующей фибрилляцией предсердий; описаны перспективные стратегии управления риском ишемических и геморрагических событий; обозначены результаты исследований, оценивающих эффективность и безопасность перевода пациентов с острым коронарным синдромом с «новых» дезагрегантов на клопидогрел.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, фибрилляция предсердий, антитромботическая терапия, клопидогрел.

V.V. KASHTALAP, MD, O.L. BARBARASH, Corresponding Member of RAS, MD, Prof.

Scientific and Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Kemerovo State Medical University

ACTUAL PROBLEMS OF ANTITROMBOTIC THERAPY IN ACUTE CORONARY SYNDROME

(FOLLOWING THE MATERIAL PRESENTED AT THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY CONGRESS 2017)

The review article on the basis of recommendations of the European Society of Cardiology and results of clinical and register studies reported at the European Society of Cardiology Congress 2017 discussed difficult issues arising in prescription of anti-thrombotic therapy to patients with acute coronary syndrome, as well as with the concomitant atrial fibrillation; perspective strategies of ischemic and hemorrhagic events risk management are described; results of studies evaluating effectiveness and safety of acute coronary syndrome patients transfer from new antithrombotic agents to clopidogrel are provided.

Keywords: acute coronary syndrome, atrial fibrillation, antithrombotic therapy, clopidogrel.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), в том числе острые коронарные синдромы (ОКС), продолжают оставаться основной причиной заболеваемости, инвалидизации и смертности в Российской Федерации [1]. В России ежегодно регистрируется более 500 тыс. новых случаев ОКС, включая более 120 тыс. подтвержденных инфарктов миокарда (ИМ) [2]. Большая часть социально-экономических затрат на данную нозологию связана с высокой частотой повторных госпитализаций и смертностью в отдаленном периоде [3].

Многочисленные клинические исследования и регистры демонстрируют важность этой глобальной проблемы [4–7]. Анализируя отдаленную выживаемость после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) по результатам регистрового исследования, включившего более 380 тыс. пациентов Великобритании, выживших в течение первых 30 дней заболевания, авторы пришли к выводу о том, что у пациентов, перенесших первый и повторный ИМ, риск семилетней смерти был в 2–3 раза выше, соответственно, по сравнению с общей популяцией лиц того же возраста [8]. Кроме того, было доказано, что один из семи мужчин и одна из шести женщин, переживших свой первый ИМ, в течение 7 лет переносят второй.

Современные клинические рекомендации по ведению пациентов с ОКС постулируют необходимость назначения агрессивной схемы вторичной профилактики повторных ишемических событий – двойной дезагрегантной терапии (ДАТ) в течение 12 месяцев после ОКС, состоящей из ацетилсалициловой кислоты и второго дезагреганта (преимущественно тикагрелора, прасугрела или клопидогрела при невозможности назначения двух первых) [9].

Результаты клинических исследований показали, что строгое следование клиническим руководствам у пациентов с ОКС сопровождается снижением частоты повторных ишемических событий, госпитализации и смертности [10]. В последние годы в условиях реальной клинической практики стационаров, занимающихся лечением ОКС в нашей стране, заметны серьезные улучшения в назначении прогноз-ориентированной терапии пациентам с ОКС, что было отмечено в независимых регистровых исследованиях [11]. В то же время наблюдательные регистровые исследования отмечают, что пациенты с ОКС высокого сердечно-сосудистого риска (пожилого возраста, с наличием фибрилляции предсердий, сахарного диабета), как правило, оставляются без второго компонента ДАТ как на

госпитальном этапе, так и на раннем этапе амбулаторного наблюдения [12], что не может не сказаться на их ближайшем и отдаленном прогнозе.

Еще больше проблем выявляется на амбулаторном этапе ведения пациентов в отдаленном периоде наблюдения после ОКС, что связано с недостаточной приверженностью пациентов к выполнению рекомендаций врача, особенно в отношении ДАТ, что было отмечено в исследовании Седых Д.Ю. и соавт. [13]. Кроме того, в исследовании Толпыгиной С.Н. и соавт. выявлено, что доля пациентов, строго принимающих ДАТ в течение 12 месяцев после ОКС, остается не более 38% [14]. Одной из причин отсутствия должной приверженности в отношении приема ДАТ на амбулаторном этапе может быть развитие у ряда пациентов геморрагических осложнений или побочных эффектов на фоне приема «новых» дезагрегантов, в частности тикагрелора. Речь идет об одышке, не связанной с бронхообструктивным синдромом, которая, по результатам исследования PEGASUS-TIMI 54, может встречаться у 18,9% пациентов при приеме тикагрелора в дозировке 90 мг два раза в день [15].

Безусловно, нельзя не упомянуть так называемый социальный аспект проблемы низкой приверженности. Не секрет, что многие пациенты не могут в течение 12 месяцев обеспечить приобретение «новых» дезагрегантов. При этом оригинальный клопидогрел (Плавикс®), наряду с большим клиническим опытом применения, имеет более доступную стоимость терапии для пациентов. Вопрос цены терапии обсуждается как одна из причин «переключения» (switching) с одних дезагрегантов на другие в некоторых американских исследованиях [16].

В связи с объективными трудностями в удержании некоторых пациентов на ДАТ в составе ацетилсалициловой кислоты и «новых» дезагрегантов возникает необходимость в переключении пациента на клопидогрел. Ранее вопрос о схеме перевода с одного дезагреганта на другой был описан только при переключении пациента с клопидогрела на тикагрелор путем назначения нагрузочной дозировки тикагрелора 180 мг с последующим приемом по 90 мг два раза в день, поскольку такая схема была использована и изучена в исследовании PLATO [17]. Других данных многоцентровых клинических исследований по этому вопросу до последнего времени не было.

Регистровые исследования показали, что распространенность переключения с «нового» дезагреганта на клопидогрел встречалась у 3,2–11,5% пациентов с ОКС уже во время пребывания в стационаре либо при выписке [18–21]. Другие наблюдательные исследования также показали, что переключение на клопидогрел достаточно распространено в клинической практике – до 13,6% [22]. Эффективность и безопасность переключения пациентов с «новых» дезагрегантов на клопидогрел также изучены в вышеуказанных регистровых исследованиях. Общие ограничения для этих исследований следующие: они не были рандомизированными и не ставили целью выявить различия в частоте ишемических/геморрагических событий при «переключении»; причина переключения могла быть самой разнообразной и вполне могла повлиять на

исход заболевания; переключение проводилось с использованием произвольных протоколов (с нагрузочной дозой клопидогрела или без нее); периоды наблюдения чаще всего не достигали 12 месяцев; сравнение фармакодинамики разных дезагрегантов осуществлялось на крайне малой выборке пациентов и не имело статистической значимости.

Большинство этих исследований не показали увеличения ишемических событий или кровотечений у пациентов после «переключения» с прасугрела или тикагрелора на клопидогрел [23, 24], однако по результатам анализа регистра SCOPE исследователи сообщали о возможном увеличении риска возникновения кардиоваскулярных событий (ишемических событий + кровотечений) (Отношение шансов (ОШ) 5,3; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,1–18,2, $p = 0,04$), преимущественно за счет повышения частоты ИМ при краткосрочном наблюдении (42 дня после выписки из стационара) в группе с переключением на клопидогрел [25].

Результаты клинических исследований показали, что строгое следование клиническим рекомендациям у пациентов с ОКС сопровождается снижением частоты повторных ишемических событий, госпитализации и смертности

С целью устранения вышеуказанных ограничений было проведено одноцентровое рандомизированное исследование TOPIC [26]. У пациентов ($n = 646$) с ОКС и ЧКВ стентами с лекарственным покрытием (у 91% пациентов) через 1 месяц наблюдения проводилось рандомизированное (1:1) «переключение» с «новых» дезагрегантов (43% пациентов исходно принимали тикагрелор, 57% – прасугрел) на клопидогрел. Через 12 месяцев оценивались исходы в отношении ишемических событий и кровотечений. В данном исследовании переключение осуществлялось с помощью однократного приема фиксированной комбинации клопидогрела 75 мг и ацетилсалициловой кислоты 75 мг. В последующем пациенты, рандомизированные в группу «переключения», принимали такую комбинацию один раз в сутки до достижения 12 месяцев наблюдения. Другая группа больных продолжала прием «новых» дезагрегантов вместе с ацетилсалициловой кислотой. В течение 12 месяцев последующего наблюдения было определено, что переключение с новых ингибиторов P2Y₁₂ на клопидогрел превосходит стратегию пролонгирования приема ДАТ в составе «новых» дезагрегантов за счет снижения риска кровотечений [частота всех кровотечений у пациентов с «переключением» составила 9,3% против 23,5% у пациента с приемом «новых» дезагрегантов ($p < 0,01$)], без повышения риска ишемических событий [9,3% в группе с переключением, 11,5% в группе с пролонгированием приема «новых» дезагрегантов ($p = 0,36$)]. Безусловно, это исследование имеет вполне понятные ограничения, обусловленные как объемом выборки, так и тем, что проводилось оно в

одном клиническом центре и использовало собственную схему «переключения».

Еще одно рандомизированное открытое клиническое исследование (TROPICAL-ACS) с целью оценки эффективности и безопасности переключения ДАТ с прасугрела на клопидогрел под контролем тестирования функции тромбоцитов было проведено в 33 клинических центрах Европы. В исследование были включены пациенты с подтвержденным ОКС, успешным ЧКВ и запланированной ДАТ в течение 12 месяцев наблюдения ($n = 2610$). Рандомизация (1:1) осуществлялась в контрольную группу прасугрела (12 месяцев ДАТ) и в группу «управляемого снижения интенсивности терапии» (1 неделя приема прасугрела, затем 1 неделя приема клопидогрела с тестированием функции тромбоцитов на 14 сутки и по его результатам – с решением вопроса о продолжении терапии клопидогрелом или его заменой на прасугрел). Первичными конечными точками были сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт и кровотечение 2-й степени тяжести по шкале BARC. Наблюдение за пациентами осуществлялось в течение 12 месяцев. Результаты исследования показали, что конечная точка была выявлена у 95 (7%) пациентов в группе «управляемого снижения интенсивности терапии» и у 118 (9%) пациентов контрольной группы ($p = 0,12$ для критерия superiority и 0,0004 для критерия non-inferiority). В группе управляемого снижения интенсивности терапии не зарегистрировано повышения частоты ИМ, инсультов и сердечно-сосудистой смерти. Частота кровотечений степени тяжести 2 по шкале BARC также не отличалась в группах (5 и 6%). Эти данные позволили авторам сделать вывод, что стратегия управляемого снижения интенсивности дезагрегантной терапии может быть альтернативным подходом ведения пациентов с ОКС и ЧКВ для повышения приверженности к терапии без повышения риска ишемических событий и с тенденцией к снижению риска геморрагических исходов [27]. Вероятно, особо востребованными результаты этого исследования могут быть у пациентов с высоким риском кровотечений или с вынужденным отказом от приема «новых» дезагрегантов.

Следует отметить, что клопидогрел имеет более низкий риск кровотечений, чем тикагрелор и прасугрел, и может обсуждаться в качестве препарата для ДАТ в течение 12 месяцев у пациентов с высоким риском кровотечений

В связи с актуальной необходимостью регламентировать то, что происходит в повседневной жизни достаточно часто, Европейское кардиологическое общество в августе 2017 г. принимает специальный документ под названием «2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS», специально посвященный «проблемным» вопросам ДАТ. Один из этих вопросов – «переключение» пациента с тикагрелора или прасугрела на клопидогрел.

В текущей версии рекомендаций описано, что для этого необходимо дождаться 24 ч после последнего приема тикагрелора или прасугрела и назначить пациенту нагрузочную дозировку клопидогрела (600 мг), назначая затем поддерживающую дозировку клопидогрела 75 мг согласно инструкции к препарату [28]. Обращает на себя внимание, что европейские эксперты предлагают «переключение» через максимальную нагрузочную дозировку клопидогрела, вероятно, для того, чтобы добиться эффективности такого перевода с одного дезагреганта на другой у большинства пациентов.

Еще одной из причин настороженности врачей и пациентов при назначении и приеме ДАТ является неправильная оценка риска развития кровотечений. Известно, что применение ДАТ может повышать риск развития геморрагических осложнений у пациентов с ОКС до 7% [6]. При этом развитие больших кровотечений с постгеморрагической анемией даже в случае своевременной компенсации с помощью гемотрансфузий может повышать риск госпитальной летальности до 11% по сравнению с больными с ОКС без геморрагических осложнений [29]. Механизмы такого влияния геморрагических осложнений на госпитальную летальность при ОКС активно дискутируются и могут быть обусловлены ухудшением системной гемодинамики на фоне кровотечения, необходимостью отмены дезагрегантов и антикоагулянтов, что провоцирует рецидив коронарной недостаточности, активацию системного воспалительного ответа на фоне гемотрансфузии и резорбции компонентов излившейся в ткани крови [30].

Для оценки риска кровотечений у пациентов с различными типами ОКС можно использовать ряд шкал (CRUSADE, ACTION), не являющихся, однако, общепринятыми [31] и потому в практической деятельности врача в России применяемыми достаточно редко. Определение риска развития кровотечений у пациентов с ОКС необходимо для применения различных подходов к профилактике геморрагических осложнений. Так, при наличии у пациентов критериев высокого риска желудочно-кишечных кровотечений (кровотечения такой локализации в анамнезе, возраста пациента старше 65 лет, длительного приема препаратов нестероидного противовоспалительного ряда, стероидов, злоупотребления алкоголем) необходимо назначение ингибиторов протонной помпы с целью профилактики геморрагий в течение всего периода приема ДАТ [9]. Следует отметить, что клопидогрел имеет более низкий риск кровотечений, чем тикагрелор и прасугрел, и может обсуждаться в качестве препарата для ДАТ в течение 12 месяцев у пациентов с высоким риском кровотечений [32].

Еще одним подходом к минимизации риска кровотечений является уменьшение времени применения ДАТ с 12 до 3–6 месяцев приема после ОКС [9] вне зависимости от типа стента, а также снижение дозировок, применяемых в стационаре антикоагулянтов (гепаринов, бивалирудина, фондапаринукса). Обязательное применение радиального доступа при ОКС для проведения экстренной коронарографии, что постулируется новыми реко-

мендациями по ведению больных с ОКС с подъемом сегмента ST [9], эффективность и безопасность которого была показана в исследовании RIVAL, также позволяет снизить риск кровотечений [33].

Рациональный выбор врачом антитромботических препаратов и продолжительность терапии особо важны у пациентов с ОКС и неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), когда возникает необходимость сочетания ДАТ с непрямыми антикоагулянтами. В связи с этим особую актуальность приобретает адекватная оценка риска кровотечений у таких пациентов, что в случае ФП несколько облегчает задачу практикующего врача, поскольку шкала HAS-BLED является общепринятой и не вызывает проблем при практическом использовании. По данным регистровых исследований распространенность ФП у пациентов с ОКС составляет от 6 до 21% [34]. В исследовании Kravev S. и соавт. [35] было выявлено, что частота ИБС у пациентов, поступающих в стационары с разными типами ФП, достигает 34%, при этом в 21% случаев они нуждаются в последующем проведении чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) или коронарного шунтирования (КШ).

***Рациональный выбор врачом
антитромботических препаратов
и продолжительность терапии особо важны
у пациентов с ОКС и неклапанной фибрилляцией
предсердий, когда возникает необходимость
сочетания ДАТ с непрямыми антикоагулянтами***

Определено, что развитие ФП у пациента с ОКС в 5 раз повышает риск госпитальной летальности по сравнению с больными ОКС без ФП [36].

По данным крупного регистрового исследования Bang C.N. и соавт. [37], выполненного на основании данных Датского регистра ОКС, выявление ФП как осложнения ОКС сопровождалось в течение 3,5 лет наблюдения повышением частоты смерти, фатальных и нефатальных ИМ/ишемических инсультов. Так, показатель смертности от всех причин у пациентов с ФП составил 173,9 на 1000 пациенто-лет против 69,4 у больных без ФП. По данным исследования HORIZONS-AMI [38], у пациентов с ФП, развившейся как осложнение ОКС, частота повторных сердечно-сосудистых событий в течение 36 месяцев наблюдения в 1,8 раза превышала таковую у пациентов без ФП. Это, безусловно, обуславливает необходимость применения так называемой «тройной» антитромботической терапии, которая включает не прямые антикоагулянты, ацетилсалициловую кислоту и второй дезагрегант. Улучшение выживаемости пациентов с ишемической болезнью сердца и ФП, принимающих ацетилсалициловую кислоту и варфарин в течение нескольких лет наблюдения, по сравнению с пациентами на фоне монотерапии ацетилсалициловой кислотой или варфарином показано в клиническом исследовании WARIS-2 [39]. По результатам наблюдательного исследования Danish Registry [40], меньшая частота ишемических событий после инфаркта миокарда на фоне ФП выявлена в группах пациентов,

принимающих «тройную» антитромботическую терапию и терапию варфарином с одним из дезагрегантов (20,1% и 19,4%), по сравнению с пациентами на фоне приема одного антитромбоцитарного препарата (38%). Однако в группе пациентов с «тройной» терапией была выявлена максимальная частота фатальных и нефатальных кровотечений (14,2%). Результаты регистрового исследования EHRA Survey 2014 [41] также подтвердили, что врачи назначают различные схемы «тройной» антитромботической терапии разной продолжительности по своему усмотрению.

С целью стандартизации подходов к назначению «тройной» антитромботической терапии у пациентов с ОКС и ФП в течение 12 месяцев было проведено исследование WOEST [29]. Следует отметить, что его результаты экспертным научным сообществом были признаны неудавшимися. Было показано, что в группе пациентов, принимающих варфарин, клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту, по сравнению с больными, принимающими варфарин и клопидогрел, выявилось значимое повышение числа повторных ишемических событий в течение 12 месяцев наблюдения (17,7% и 11,3%, соответственно, $p = 0,025$), а также значительное повышение общего числа кровотечений (44,9 и 19,5% соответственно, $p < 0,001$). Анализ результатов клинического исследования WOEST определил дальнейшую позицию экспертов кардиологического сообщества Европы, обозначившую необходимость максимального уменьшения сроков приема соответственно «тройной» антитромботической терапии для профилактики повторных ишемических событий от одного до 6 месяцев в зависимости от риска кровотечений у пациентов с ОКС и ФП, оцененного по шкале HAS-BLED [42], что нашло свое отражение в последующих рекомендациях по ведению больных с ОКС и ФП.

Первый шаг предполагает индивидуальную оценку риска инсульта у пациента с ОКС и неклапанной ФП с помощью шкалы CHA_2DS_2-VASc . В случае если пациент набирает один балл по шкале CHA_2DS_2-VASc , его индивидуальный риск развития ишемического инсульта оценивается как промежуточный, если он набирает два и более баллов – риск оценивается как высокий. Второй шаг предусматривает оценку риска развития кровотечений по шкале HAS-BLED. Риск может быть низким, если пациент набирает от нуля до двух баллов, либо высоким (от трех и более баллов). Следующим, третьим шагом оценивается конкретная клиническая ситуация: наличие у пациента с неклапанной ФП стабильной ишемической болезни сердца или ОКС, а также необходимости в проведении ЧКВ. Четвертый, завершающий шаг предусматривает подбор препаратов для антитромботической терапии и продолжения непосредственно трехкомпонентной ее части.

Пациенты с неклапанной ФП и ОКС с высоким риском ишемического инсульта и низким риском кровотечений должны получать трехкомпонентную терапию (ацетилсалициловую кислоту в дозе до 100 мг + клопидогрел 75 мг + не прямой антикоагулянт) в течение 6 месяцев; затем до 12 месяцев назначается комбинация непрямого орально-

го антикоагулянта и ацетилсалициловой кислоты или клопидогрела; затем пожизненно пациент оставляется на непрямых оральных антикоагулянтах. В случае наличия у пациента с неклапанной ФП и ОКС высокого риска ишемического инсульта и высокого риска кровотечений продолжительность трехкомпонентной комбинации сокращается до одного месяца (4 недели). Если пациент с неклапанной ФП и ОКС по шкале CHA₂DS₂-VASc имеет один балл и характеризуется низким риском кровотечений, то «тройная» схема назначается на 6 месяцев, двойная – до 12 месяцев и непрямой оральный антикоагулянт – пожизненно. В случае же наличия у обозначенного пациента высокого риска кровотечений, оцененного по шкале HAS-BLED, продолжительность трехкомпонентной терапии сокращается до 4 недель, при этом на усмотрение врача остается назначение ацетилсалициловой кислоты в дозе от 75 до 100 мг. Таким образом, врач может предпочесть у таких пациентов с самого начала двухкомпонентную антитромботическую терапию.

Еще больше вариантов ведения больных с ОКС и ФП сформировалось среди практикующих кардиологов после появления результатов рандомизированных клинических исследований, показавших преимущества новых оральных антикоагулянтов (дабигатрана, ривароксабана, апиксабана, эдоксабана) над варфарином по безопасности и ряда препаратов – по эффективности в профилактике ишемического инсульта (дабигатрана в дозировке 150 мг дважды в день) у пациентов с неклапанной ФП [43].

Доказано, что в качестве непрямого антикоагулянта для лечения пациентов с необходимостью в приеме «тройной» антитромботической терапии могут быть выбраны не только варфарин (с условием, что междуна-

родное нормализованное отношение (МНО) в пределах 2,0–2,5 будет находится более 70% времени терапии), но и новые не прямые оральные антикоагулянты в низких дозах (дабигатран 110 мг 2 р/сут, ривароксабан 15 мг 1 р/сут, апиксабан 2,5 мг 2 р/сут). Такая позиция рекомендаций в отношении расширения показаний для новых не прямых оральных антикоагулянтов (НОАК) в условиях отсутствия результатов крупных рандомизированных или регистровых исследований вполне понятна. Результаты всех ранее проведенных рандомизированных исследований с участием НОАК показали большую, чем у варфарина, безопасность в отношении развития жизнеугрожающих кровотечений (геморрагического инсульта, в частности). Использование клопидогрела в качестве второго дезагреганта в схеме «тройной» антитромботической терапии с доказательных позиций не вызывает сомнений [39]. Возможности «новых» дезагрегантов (тикагрелор и прасугрел) для лечения пациентов с ОКС и ФП в составе «тройной» антитромботической терапии позитивно оценены в ряде недавних клинических исследований, однако эта позиция пока не нашла отражения в клинических рекомендациях [44, 45].

В перспективе достаточно большое число пациентов с ОКС и ФП сможет получать в составе «двойной» или «тройной» антитромботической терапии «новые» дезагреганты. Однако при этом, несомненно, у ряда больных будет появляться необходимость «переключения» с одного дезагреганта на другой, в частности на клопидогрел. Вполне возможно, что результаты исследований с «переключением» (TOPIC, TROPICAL-ACS) без нагрузочной дозы клопидогрела будут востребованы и для этой категории пациентов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Чазов Е.И. Пути снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический архив*, 2008, 80(8): 11–16.
2. Здравоохранение в России. 2015: статистический сборник. М.: Росстат, 2015. 174 с.
3. Оганов Р.Г. Калинина А.М., Концевая А.В. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2011, 4: 4–9.
4. Sanfeliu-Gimeno G, Peiro S, Ferreros I, Perez-Vicente R, Librero J, Catala-Lopez F, Ortiz F, Tortosa-Nacher V. Adherence to evidence-based therapies after acute coronary syndrome: a retrospective population-based cohort study linking hospital, outpatient, and pharmacy health information system in Valencia, Spain. *Journal of managed care pharmacy (JMCPh)*, 2013, 3(19): 247–257.
5. Kostis WJ, Deng Y, Pantazopoulos JS, Moreyra AE, Kostis JB for the MIDAS14 Study group. *Circ Cardiovascular Qual Outcomes*, 2010, 3: 581–589.
6. Chung SC, Gedeberg R, Nicholas O, James S, Jepsson A, Wolfe C, Heuschmann P, Wallentin L, Deanfield J, Timmis A, Jernberg T, Hemingway H. Acute myocardial infarction: a comparison of short-term survival in national outcome registries in Sweden and in the UK. *Lancet*, 2014, 383: 1305–1312.
7. Shah NS, Huffman MD, Ning H, Lloyd-Jones DM. Trends in myocardial infarction secondary prevention: The National Health and Nutritional Examination Survey (NHANES), 1999–2012. *Journal of American Heart Association*, 2015, 4: 1–12.
8. Smolina K, Wright FL, Rayner M, Goldacre MG. Long-term survival and recurrence after acute myocardial infarction in England, 2004 to 2010. *Circ Cardiovascular Qual Outcomes*, 2012, 5: 532–540.
9. Ibanez B, James S, Agewall S et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of STsegment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 2017, 00: 1–66 doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
10. Эрлих А.Д., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Грацианский Н.А. Степень следования клиническим рекомендациям при остром коронарном синдроме без подъема ST: связь с исходами, предикторы «плохого» лечения (результаты регистра «Рекорд-3»). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*, 2016, 2: 75–82.
11. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология*, 2016, 56(4): 16–24.
12. Эрлих А.Д., Харченко М.С., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Зыков М.В., Печерина Т.Б., Шевченко И.И., Исламов Р.Р., Космачёва Е.Д., Круберг Л.К., Позднякова О.А., Горшко Н.Г., Марков В.А., Сыркина А.Г., Белокопытова Н.В., Горбунов В.В., Тагаркина Л.С., Калинина Т.В., Зайцева О.Д., Лукьянов С.А., Тагирова Д.Р., Провоторов В.М., Грацианский Н.А. Степень приверженности к выполнению руководств по лечению острого коронарного синдрома в клинической практике российских стационаров и исходы в период госпитализации (данные регистра «РЕКОРД-2»). *Кардиология*, 2013, 53(1): 14–22.
13. Седых Д.Ю., Горбунова Е.В., Зыков М.В., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Факторы, связанные с риском смерти и госпитализации при развитии повторного инфаркта миокарда. *Креативная кардиология*, 2017, 11(2): 98–108. DOI: <http://dx.doi.org/10.24022/1997-3187-2017-11-2-98-108>.
14. Толпыгина С.Н., Полянская Ю.Н., Марцевич С.Ю. Лечение пациентов с хронической ИБС в реальной клинической практике по данным регистра ПРОГНОЗ ИБС (часть 2). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2013, 9(5): 494–499.
15. Bonaca MP, Bhatt D, Cohen M, Steg PG, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Ophuis TO, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS, for the PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in

ЗАЩИЩАЯ ТРУД ВРАЧА, СНИЖАЕТ РИСК ПАЦИЕНТОВ^{1,2}



Плавикс® – антиагрегант, который может применяться при различных подходах к лечению ОКС^{3,5}

Плавикс® – защита пациентов после инфаркта миокарда от повторных сердечно-сосудистых катастроф^{3,5}

Коплавикс® – двойная антиагрегантная терапия пациентов с ОКС в одной таблетке⁶

Плавикс® / Коплавикс®

1. Под защитой труда врача подразумевается снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ОКС без подъёма сегмента ST после выполнения ЧКВ [Mehta SR et al. PCI-CURE study Lancet. 2001; 358: 527-533] и у пациентов с ОКС с подъёмом сегмента ST, получавших стандартную терапию и тромболитик [Sabatine M et al. N Engl J Med 2005; 352: 1179-89]. 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Плавикс®. Регистрационный номер: П №015542/01; дата обновления: 15.08.2017. 3. У взрослых пациентов с острым коронарным синдромом: без подъёма сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве; с подъёмом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитика. 4. 2017 ESC Guidelines for the management of AMI-STEMI. Электронный ресурс: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>, дата доступа 20.09.2017. 5. 2015 ESC guidelines for the management of ACS in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal. 2016; 37: 267-315. 6. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Коплавикс®. Регистрационный номер: ЛП-000163; дата обновления: 07.06.2017.

ПЛАВИКС®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ. Клопидогрел. **ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО.** Клопидогрела гидросульфат в форме II. Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство. Код АТХ: B01AC04. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.** Таблетки, покрытые плёночной оболочкой. В 1 таблетке содержится: действующее вещество: клопидогрела гидросульфат в форме II – 97,875 мг (в пересчёте на клопидогрел – 75,0 мг) и вспомогательные вещества. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Предотвращение атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с инфарктом миокарда, ишемическим инсультом или с диагностированной окклюзионной болезнью периферических артерий, у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве (в комбинации с АСК); с подъёмом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитика (в комбинации с АСК). Предотвращение атеротромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инсульт, при фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии) у пациентов с фибрилляцией предсердий, которые имеют как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, не могут принимать прямые антикоагулянты и имеют низкий риск развития кровотечения (в комбинации с ацетилсалициловой кислотой). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к клопидогрелу или любому из вспомогательных веществ препарата; тяжёлая печёночная недостаточность, острое кровотечение, например кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние; редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность и период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет. **БЕРЕМЕННОСТЬ.** Не рекомендуется приём клопидогрела во время беременности, за исключением тех случаев, когда, по мнению врача, его применение настоятельно необходимо. **ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** Лечащий врач, исходя из важности приёма препарата Плавикс® для матери, должен рекомендовать ей прекратить приём препарата или принимать препарат, но отказаться от грудного вскармливания. **РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ.** Клопидогрел следует принимать внутрь независимо от приёма пищи. Инфаркт миокарда, ишемический инсульт и диагностированная окклюзионная болезнь периферических артерий: препарат принимается по 75 мг 1 раз в сутки. Острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST: лечение клопидогрелом должно быть начато с однократного приёма нагрузочной дозы, составляющей 300 мг, а затем продолжено приёмом дозы 75 мг 1 раз в сутки (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой в дозах 75-325 мг в сутки). Острый коронарный синдром с подъёмом сегмента ST: клопидогрел следует принимать однократно в сутки в дозе 75 мг с первоначальным однократным приёмом нагрузочной дозы клопидогрела 300 мг в комбинации с ацетилсалициловой кислотой в сочетании с тромболитиками или без сочетания с тромболитиками. Фибрилляция предсердий: клопидогрел следует принимать 1 раз в сутки в дозе 75 мг в комбинации с клопидогрелом надолго начинать и затем продолжать приём ацетилсалициловой кислоты (75-100 мг в сутки). У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приёма его нагрузочной дозы. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Кровотечения и кровоизлияния; нарушения со стороны крови; диспепсия, абдоминальные боли, диарея. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. **ФОРМА ВЫПУСКА.** Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 75 мг. По 10 или 14 таблеток в блистер из ПВХ/ПВХ и фольги алюминиевой или ПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой. По 2 блистера по 14 таблеток; по 10 блистерам по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР.** П №015542/01. Дата обновления: 15.08.2017. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

КОПЛАВИКС®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ. Ацетилсалициловая кислота + клопидогрел. **ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО.** Клопидогрела гидросульфат в форме II – 97,875 мг (в пересчёте на клопидогрел – 75 мг), ацетилсалициловая кислота – 100 мг. Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство. Код АТХ: B01AC04. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.** Таблетки, покрытые плёночной оболочкой. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Показан для применения у пациентов, которые уже получают одновременно клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту. Предотвращение атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которым было проведено стентирование при чрескожном коронарном вмешательстве; с подъёмом сегмента ST (острый инфаркт миокарда) при медикаментозном лечении и возможности проведения тромболитика. Предотвращение атеротромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инсульт, при фибрилляции предсердий, которые имеют как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, не могут принимать прямые антикоагулянты и имеют низкий риск развития кровотечения. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.** Повышенная чувствительность к любому из вспомогательных веществ препарата; тяжёлая печёночная недостаточность, острое кровотечение, например кровотечение из пептической язвы или внутричерепное кровоизлияние; редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы и глюкозо-галактозная мальабсорбция; беременность и период грудного вскармливания, детский возраст до 18 лет. **БЕРЕМЕННОСТЬ.** В качестве меры предосторожности препарат Коплавикс® не следует принимать в течение первых двух триместров беременности, за исключением случаев, когда клиническое состояние женщины требует лечения клопидогрелом в комбинации с АСК. В связи с наличием в составе препарата АСК он противопоказан в 3-м триместре беременности. **ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ.** Грудное вскармливание в случае лечения препаратом Коплавикс® следует прекратить. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Препарат Коплавикс® следует принимать 1 раз в сутки вне зависимости от приёма пищи. Острый коронарный синдром (ОКС): приём препарата Коплавикс® начинают после однократной нагрузочной дозы клопидогрела в комбинации с АСК в виде отдельных препаратов, а именно: клопидогрел в дозе 300 мг и АСК в дозах 75-325 мг в сутки, а при остром инфаркте миокарда с подъёмом сегмента ST – в сочетании с тромболитиками или без них. При остром инфаркте миокарда с подъёмом сегмента ST у пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приёма его нагрузочной дозы. Фибрилляция предсердий: препарат Коплавикс® следует принимать 1 раз в сутки после начала лечения клопидогрелом 75 мг и АСК 100 мг в виде отдельных препаратов. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Кровотечения и кровоизлияния; желудочно-кишечные кровотечения, диспепсия, абдоминальные боли, диарея. Для ознакомления с побочными эффектами, возникающими нечасто, редко и очень редко, ознакомьтесь с официальной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. **ФОРМА ВЫПУСКА.** По 7 таблеток в ПА/Ал/ПВХ/Алюминиевый блистер. По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. По 10 таблеток в ПА/Ал/ПВХ/Алюминиевый блистер. По 10 блистерам вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР.** ЛП-000163. Дата обновления: 07.06.2017. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.



Информация предназначена для специалистов здравоохранения.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru

- patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2015 May 7, 372(19): 1791-800. doi: 10.1056/NEJMoa1500857. Epub 2015 Mar 14.
16. Zettler ME, Peterson ED, McCoy LA, Effron MB, Anstrom KJ, Henry TD, Baker BA, Messenger JC, Cohen DJ, Wang TY, TRANSLATE-ACS Investigators. Switching of adenosine diphosphate receptor inhibitor after hospital discharge among myocardial infarction patients: Insights from the Treatment with Adenosine Diphosphate Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events after Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) observational study. *Am Heart J*, 2017 Jan, 183: 62-68. doi: 10.1016/j.ahj.2016.10.006. Epub 2016 Oct 15.
 17. Pollack CV Jr, Davoudi F, Diercks DB, Becker RC, James SK, Lim ST, Schulte PJ, Spinar J, Steg PG, Storey RF, Himmelmann A, Wallentin L, Cannon CP, PLATO Investigators. Relative efficacy and safety of ticagrelor vs clopidogrel as a function of time to invasive management in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in the PLATO trial. *Clin Cardiol*, 2017 Jun, 40(6): 390-398. doi: 10.1002/clc.22733. Epub 2017 Jun 9.
 18. Clemmensen P, Grieco N, Ince H, Danchin N, Goedicke J, Ramos Y, Schmitt J, Goldstein P, MULTIPRAC study investigators. MULTInational non-interventional study of patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with PRimary Angioplasty and Concomitant use of upstream antiplatelet therapy with prasugrel or clopidogrel—the European MULTIPRAC Registry. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2015, 4: 220-229.
 19. Alexopoulos D, Xanthopoulou I, Devereux S, Sitafidis G, Kanakakis I, Hamilos M, Angelidis C, Petousis S, Stakos D, Parisiss H, Vavouranakis M, Davlouros P, Goudevenos J, Stefanadis C. In-hospital switching of oral P2Y12 inhibitor treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: prevalence, predictors and short-term outcome. *Am Heart J*, 2014, 167: 68-76.
 20. De Luca L, Leonardi S, Cavallini C, Lucci D, Musumeci G, Caporale R, Abrignani MG, Lupi A, Rakar S, Gulizia MM, Bovenzi FM, De Servi S, EYESHOT Investigators. Contemporary antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndrome admitted to cardiac care units in Italy: The EYESHOT Study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2015 4: 441-452.
 21. Bagai A, Wang Y, Wang TY, Curtis JP, Gurm HS, Shah B, Cheema AN, Peterson ED, Saucedo JF, Granger CB, Roe MT, Bhatt DL, McNamara RL, Alexander KP. In-hospital switching between clopidogrel and prasugrel among patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: insights into contemporary practice from the national cardiovascular data registry. *Circ Cardiovasc Interv*, 2014, 7: 585-593.
 22. Bagai A, Peterson ED, Honeycutt E, Effron MB, Cohen DJ, Goodman SG, Anstrom KJ, Gupta A, Messenger JC, Wang TY. In-hospital switching between adenosine diphosphate receptor inhibitors in patients with acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention: Insights into contemporary practice from the TRANSLATE-ACS study. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2015, 4: 499-508.
 23. Biscaglia S, Campo G, Pavarini R, Tebaldi M, Tumscitz C, Ferrari R. Occurrence, causes, and outcomes after switching from ticagrelor to clopidogrel in a real-life scenario: data from a prospective registry. *Platelets*, 2016, 27: 484-487.
 24. Wang X, Xi S, Liu J, Qin L, Jing J, Yin T, Chen Y. Switching between ticagrelor and clopidogrel in patients who underwent percutaneous coronary intervention: insight into contemporary practice in Chinese patients. *Eur Heart J Suppl*, 2016 May, 18(Suppl F): F19-F26. doi: 10.1093/eurheartj/suw034. Epub 2016 May 24.
 25. De Luca L, D'Ascenzo F, Musumeci G, Saia F, Parodi G, Varbella F, Marchese A, De Servi S, Berti S, Bolognese L. Incidence and outcome of switching of oral platelet P2Y12 receptor inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: the SCOPE registry. *Euro Intervention*, 2017 Jul 20, 13(4): 459-466. doi: 10.4244/EIJ-D-17-00092.
 26. Cuisset T, Deharo P, Quilici J, Johnson TW, Deffarges S, Bassez C, Bonnet G, Fourcade L, Mouret JP, Lambert M, Verdier V, Morange PE, Alessi MC, Bonnet JL. Benefit of switching dual antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: the TOPIC (timing of platelet inhibition after acute coronary syndrome) randomized study. *Eur Heart J*, 2017 May 16. doi: 10.1093/eurheartj/ehx175.
 27. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T, Orban M, Hadamitzky M, Merkely B, Kiss RG, Komócsi A, Dézsi CA, Holdt L, Felix SB, Parma R, Klopotoski M, Schwinger RHG, Rieber J, Huber K, Neumann FJ, Koltowski L, Mehilli J, Huczek Z, Massberg S, TROPICAL-ACS Investigators. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet*, 2017 Aug 25. pii: S0140-6736(17)32155-4. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32155-4.
 28. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet J-P, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*, 2017, 0: 1-48.
 29. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermaas AA, Vis MM, Tijssen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM, WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*, 2013, 381(9872): 1107-1115. doi: 10.1016/S0140-6736(12) 62177-1.
 30. Subherwal S, Bach R G, et al. Baseline Risk of Major Bleeding in Non-ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*, 2009, 119: 1873-1882.
 31. Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, García-Acuña J M, González-Juanatey JR. Bleeding risk stratification in an era of aggressive management of acute coronary syndromes. *World J Cardiol*, 2014 Nov 26, 6(11): 1140-1148.
 32. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 51: 2028-2033.
 33. Mehta SR et al. Effects of radial versus femoral artery access in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60: 2490-2499.
 34. Schmitt J et al. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J*, 2009, 30: 1038-1045.
 35. Kravev S, Schneider K, Lang S, Suselbeck T, Borggrefe M. Incidence and Severity of Coronary Artery Disease in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing First-Time Coronary Angiography. *PLoS ONE*, 2011, 6(9): e24964. doi: 10.1371/journal.pone.0024964.
 36. Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nature Reviews Cardiology*, 2014, 11: 639-654. doi: 10.1038/nrcardio.2014.118.
 37. Bang CN, Gislason GH, Greve AM, Bang C A, et al. New-Onset Atrial Fibrillation is Associated With Cardiovascular Events Leading to Death in a First Time Myocardial Infarction Population of 89 703 Patients With Long-Term Follow-Up: A Nationwide Study. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3: e000382. doi: 10.1161/JAHA.113.000382.
 38. Rene AG, Gêneroux P, Ezekowitz M, et al. Impact of atrial fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention (from the HORIZONS-AMI [Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction] trial). *Am. J. Cardiol.*, 2014, 113: 236-242.
 39. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2002, 347: 969-974.
 40. Lamberts M et al. Bleeding After Initiation of Multiple Antithrombotic Drugs, Including Triple Therapy, in Atrial Fibrillation Patients Following Myocardial Infarction and Coronary Intervention. *Circulation*, 2012. 126. 1185-1193.
 41. Potpara TS, Lane DA, Lip GYH. Optimizing stroke prevention in atrial fibrillation: better adherence and compliance from patients and physicians leads to better outcomes. *Europace*, 2015, 17(4): 507-508.
 42. Lip G et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *European Heart Journal*, 2014, doi: 10.1093/eurheartj/ehu298.
 43. Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009, 361(12): 1139-51.
 44. Cannon CP, Gropper S, Bhatt DL, Ellis SG, Kimura T, Lip GY, Steg PG, Ten Berg JM, Manassie J, Kreuzer J, Blatchford J, Massaro JM, Brueckmann M, Ferreira Ripoll E, Oldgren J, Hohnloser SH, RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Design and Rationale of the RE-DUAL PCI Trial: A Prospective, Randomized, Phase 3b Study Comparing the Safety and Efficacy of Dual Antithrombotic Therapy With Dabigatran Etxilate Versus Warfarin Triple Therapy in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Who Have Undergone Percutaneous Coronary Intervention With Stenting. *Clin Cardiol*, 2016 Oct, 39(10): 555-564. doi: 10.1002/clc.22572. Epub 2016 Aug 26.
 45. Gibson CM, Pinto DS, Chi G, Arbetter D, Yee M, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Jain P, Lip GY, Cohen M, Peterson ED, Fox KA. Recurrent Hospitalization Among Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Intracoronary Stenting Treated With 2 Treatment Strategies of Rivaroxaban or a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy. *Circulation*, 2017 Jan 24, 135(4): 323-333. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025783. Epub 2016 Nov 14. Erratum in: *Circulation*. 2017 Mar 21, 135(12): e789.

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, КОНГРЕССНО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР
«ЭКСПОФОРУМ» (ПЕТЕРБУРГСКОЕ ШОССЕ, 64)

24–27 ОКТЯБРЯ, 2017



www.scardio.ru



Н.С. МАЙСТРЕНКО, И.В. СУХОВА, к.м.н., А.Д. МАЙСТРЕНКО, к.м.н., А.О. НЕДОШИВИН, д.м.н., профессор, М.Л. ГОРДЕЕВ, д.м.н., профессор
Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург

ОЦЕНКА РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПОСТИНФАРКТНОЙ АНЕВРИЗМЫ

Цель исследования: оценить влияние реконструктивных операций у больных с постинфарктной аневризмой на ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) и течение сердечной недостаточности в ближайшем и отдаленном периоде после операции. **Материал и методы:** в исследование были включены 162 пациента с ИБС, перенесенным инфарктом миокарда с формированием хронической аневризмы ЛЖ. Всем больным выполнялась прямая реваскуляризация миокарда и реконструктивное вмешательство на полости ЛЖ в ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова» МЗ России. Были сформированы две группы больных в зависимости от вида выполненного хирургического вмешательства. В группу 1 (n = 116) включены пациенты, которым выполнялась линейная пластика аневризмы левого желудочка. В группу 2 (n = 46) выделены больные, которым выполнена внутрижелудочковая пластика аневризмы по V. Dor. **Результаты:** в раннем послеоперационном периоде наблюдалось статистически значимое уменьшение объемов полости ЛЖ, увеличение глобальной фракции выброса в обеих группах. У пациентов со значимой степенью митральной недостаточности дополнительно выполняли пластику фиброзного кольца митрального клапана. Проведенный однофакторный анализ показал статистически значимое влияние коррекции митральной недостаточности на КДР, КСР и глобальную фракцию выброса. У большинства пациентов обеих групп в отдаленном периоде наблюдалось уменьшение объемов ЛЖ. Выявлены предикторы неблагоприятного клинического течения сердечной недостаточности в отдаленном периоде: нарушение сократимости на уровне базальных отделов левого желудочка со снижением индекса нарушения локальной сократимости более 3, фракция выброса менее 35%, некорригированная митральная недостаточность II и более степени, повышенный уровень мозгового натрийуретического пептида более чем в 4 раза от верхней границы нормы. **Выводы:** сочетанная операция позволяет улучшить сократительную функцию левого желудочка, уменьшить степень митральной недостаточности, функциональный класс сердечной недостаточности.

Ключевые слова: аневризма левого желудочка, хирургическая пластика аневризмы левого желудочка, митральная недостаточность, мозговой натрийуретический пептид, сердечная недостаточность.

N.S. MAYSTRENKO, I.V. SUKHOVA, PhD in medicine, A.D. MAYSTRENKO, PhD in medicine, A.O. NEDOSHIVIN, MD, Prof., M.L. GORDEEV, MD, Prof.

National Medical Research Center named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

EVALUATION OF LEFT VENTRICULAR REMODELING AFTER SURGICAL RECONSTRUCTION OF POSTINFARCTION ANEURYSM

Objective: To assess the effect of left ventricle reconstruction in patients with postinfarction aneurysm on remodeling and heart failure dynamics in the immediate and long-term postoperative period.

Material and methods: 162 patients with IHD who underwent myocardial infarction and chronic left aneurysm were included in the study. All the patients underwent myocardial revascularization and reconstructive intervention in the LV cavity at the National Medical Research Center named after V.A. Almazov. Two groups of patients were formed, depending on the type of surgical intervention performed. Group 1 (n = 116) included patients who underwent linear plastic surgery of the left ventricle aneurysm. Group 2 (n = 46) identified patients who underwent an intraventricular plastic aneurysm of V. Dor. **Results:** In the early postoperative period, a statistically significant decrease in the volume of the LV cavity was observed and the global ejection fraction changed in both study groups. In patients with a significant degree of mitral insufficiency additionally did the plastic fibrous ring. The conducted single-factor analysis showed a statistically significant effect of correction of mitral insufficiency on CDD, DAC, and global ejection fraction. The majority of patients in both groups experienced a decrease in LV volumes in the long-term period. Predictors of unfavorable clinical course of heart failure in the long-term period were revealed: violation of contractility at the level of basal parts of the left ventricle with a decrease in the index of violation of local contractility more than 3, ejection fraction less than 35%, uncorrected mitral insufficiency II and more, increased level of natriuretic peptide 4 times from the upper limit of the norm.

Conclusions: Combined operation makes it possible to improve the contractive function of left ventricular, to reduce the degree of mitral insufficiency, the functional class of heart failure.

Keywords: left ventricular aneurism, surgical reconstruction of left ventricular aneurism, mitral valve insufficiency, brain natriuretic peptide, heart failure.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Сердечно-сосудистая патология остается одной из ведущих причин заболеваемости и смертности среди взрослой популяции [1, 3]. Осложнения ИБС значительно усугубляют течение заболевания и значительно ухудшают прогноз для жизни и трудоспособности. Частой причиной

развития сердечной недостаточности (СН) у больных с постинфарктным кардиосклерозом является аневризма ЛЖ (АЛЖ) [2–4]. Пациенты с АЛЖ представляет собой разнородную группу. Так, при наличии обширной аневризмы ЛЖ общепринятым методом является хирургическая реконструкция полости ЛЖ. Изменение геометрии ЛЖ, уменьшение его полости и иссечение фиброзного

рубца улучшают сократительную способность ЛЖ [3, 4, 9, 11]. С другой стороны, не ясны отдаленные исходы обратного ремоделирования ЛЖ и прогноз у данных пациентов [2, 5]. Другая часть пациентов имеет локальную верхушечную аневризму, не всегда требующую хирургической коррекции, например, при отсутствии тромба в полости ЛЖ и необходимости реваскуляризации миокарда. Однако процесс ремоделирования может приобретать патологический характер и приводить к дальнейшей дилатации полости левого желудочка, усугублению течения сердечной недостаточности [3, 6]. Одним из наиболее крупных многоцентровых рандомизированных исследований, посвященных консервативному и хирургическому лечению данных больных, является Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) [12]. Анализ полученных данных проводится до настоящего времени. На больших выборках пациентов оценивались результаты консервативной терапии, коронарного шунтирования как изолированного, так и с реконструкцией полости ЛЖ. Полученные выводы во многом являются спорными и противоречивыми, что в очередной раз подчеркивает сложность и многогранность проблемы лечения пациентов с ИБС со сниженной функцией левого желудочка.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 162 пациента с ИБС, перенесенным инфарктом миокарда с формированием хронической аневризмы ЛЖ, среди которых 146 (90,1%) мужчин и 16 (9,9%) женщин. Всем больным выполнялась прямая реваскуляризация миокарда и реконструктивное вмешательство на полости ЛЖ в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ России в период с 2002 по 2010 г.

Осложнения ИБС значительно усугубляют течение заболевания и значительно ухудшают прогноз для жизни и трудоспособности. Частой причиной развития сердечной недостаточности у больных с постинфарктным кардиосклерозом является аневризма ЛЖ

Критериями включения в исследование являлись: больные с ИБС, с доказанным поражением коронарного русла, наличием дискинетичной или акинетичной формы аневризмы ЛЖ, с наличием тромба в полости ЛЖ или его отсутствием, подписавшие информированное согласие на исследование. Из анализа были исключены пациенты с органическими поражениями клапанов сердца (ревматизм, склеро-дегенеративные пороки, инфекционный эндокардит), требовавшими их хирургической коррекции, пациенты с острым проникающим инфарктом миокарда (срок менее 1 месяца), пациенты с постинфарктным дефектом межжелудочковой перегородки и острой митральной регургитацией (вследствие разрыва папиллярных мышц).

Конечными точками исследования считали летальный исход в любые сроки после операции. Ранняя послеопе-

рационная летальность включала в себя смерть пациента в первые 30 дней после операции.

В отдаленном периоде доступными осмотру были 159 пациентов, являвшиеся жителями г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Отдаленная летальность составила 9 (5,6%). Средний срок наблюдения составил $57,3 \pm 10,2$ мес.

Изменение геометрии ЛЖ, уменьшение его полости и иссечение фиброзного рубца улучшают сократительную способность ЛЖ

Контрольный осмотр больных в отдаленном периоде выполняли в отделении кардиохирургии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Всем пациентам проводили клинический осмотр с оценкой функционального класса СН (в т.ч. с использованием шкалы «ШОКС»), стенокардии напряжения, ритма сердца, проводился тест с 6-минутной ходьбой. Основным исследованием являлось ЭхоКГ. Всем пациентам при контрольном осмотре выполняли забор крови для клинического, биохимического анализа и определения уровня BNP.

МЕТОДИКА ВЫПОЛНЕННЫХ ОПЕРАЦИЙ

Стандартным доступом для всех пациентов являлась срединная стернотомия. Оперативное вмешательство во всех случаях выполняли в условиях искусственного кровообращения. Первым этапом проводили резекцию аневризмы ЛЖ с удалением тромба. У пациентов в группе 1 использовали линейный способ аневризмэктомии. Для этого острым путем разрезали и иссекали рубцовую ткань аневризмы ЛЖ. Целостность стенки ЛЖ восстанавливали двухрядным швом. У пациентов в группе 2 коррекцию аневризмы ЛЖ выполняли по методике V. Dor внутрижелудочковой заплатой из аутоперикарда. Использование данной заплаты позволяло разграничить дилатированную полость ЛЖ. Таким образом, хирургическая коррекция была направлена на нормализацию геометрии ЛЖ, приближая ее к эллипсоидной форме.

Вторым этапом выполняли коронарное шунтирование. В качестве материала для шунтов использовали левую внутреннюю грудную артерию, аутовену с голени. При выявлении у больного митральной регургитации ишемического генеза выполняли шовную аннулопластику по Батиста.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В зависимости от вида хирургической пластики АЛЖ были сформированы две группы больных. В группу 1 ($n = 116$) включены пациенты, которым выполнялась линейная пластика аневризмы левого желудочка. В группу 2 ($n = 46$) выделены больные, которым выполнена внутрижелудочковая пластика аневризмы по V. Dor заплатой из аутоперикарда. Клиническая характеристика исследуемых пациентов представлена в *таблице 1*.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов в группах исследования

Параметр	Группа 1 (n = 116)	Группа 2 (n = 46)	P
Возраст	57,2 ± 9,4	54,5 ± 7,1	0,84
Пол			
Мужчины	103 (88,7%)	43 (93,4%)	
Женщины	13 (11,2%)	3 (6,5%)	
Длительность анамнеза ИБС (лет)	4,7 ± 4,2	4,4 ± 3,9	0,75
Количество инфарктов в анамнезе	1,4 ± 0,7	1,36 ± 0,68	0,63
Функциональный класс стенокардии напряжения (CCS)			
• I-II ФК	18 (15,5%)	27 (58,7%)	
• III ФК	78 (67,2%)	14 (30,4%)	
• IV ФК	12 (10,3%)	3 (6,5%)	
Безболевого ишемия миокарда	8 (6,9%)	2 (4,3%)	
Хроническая сердечная недостаточность			
• IIA	101 (87,0%)	34 (73,9%)	
• IIB	15 (12,9%)	12 (26,0%)	
Функциональный класс сердечной недостаточности (по NYHA)			
• I	3 (2,6%)	1 (2,2%)	
• II	63 (54,3%)	13 (28,3%)	
• III	46 (39,7%)	26 (56,5%)	
• IV	4 (3,4%)	6 (13,0%)	
EuroScore log.	4,4±1,7	4,5±2,2	>0,05
EuroScore add.	5,69±2,1	5,8±2,4	>0,05

Примечание. Для всех относительных переменных р-критерия Левина больше 0,05; средние значения представлены в виде М±σ; статистическая значимость различий переменных оценивалась с использованием t-критерия Стьюдента.

Из *таблицы 1* видно, что у большинства пациентов из обеих групп длительность анамнеза ИБС превышала 1 год, при этом часть пациентов перенесла более одного ИМ. Среди больных 1-й группы чаще наблюдалась клиника стенокардии высокого функционального класса, во 2-й группе тяжесть больных была обусловлена высоким ФК ХСН. Тяжесть проявлений ХСН среди пациентов 2-й группы объяснялась наличием обширной постинфарктной АЛЖ. Выявленные различия в группах связаны с особенностями поражения коронарного русла и представлены в *таблице 2*.

Из *таблицы* видно, что пациенты 1-й группы чаще имели многососудистое поражение, среди пациентов 2-й группы чаще наблюдали изолированное поражение ПМЖА при левом типе кровоснабжения миокарда.

АНАЛИЗ НЕПОСРЕДСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ОПЕРАЦИИ

Большинству пациентов было выполнено сочетанное вмешательство – пластика АЛЖ с коронарным шунтированием. При выявлении тромба в полости ЛЖ выполняли

его удаление или в группе 2 – закрытие площадки заплатой из аутоперикарда (*табл. 3*).

Индекс реваскуляризации в группе 1 был достоверно выше, чем в группе 2 (2,7±1,0 против 1,6±1,1, p<0,05). В качестве шунтирующего материала у абсолютного числа больных использовалась ЛВГА и БПВ нижних конечностей. У пациентов в группе 2 чаще выполнялась реваскуляризация одной коронарной артерии (36%), в то время как в 1-й группе – у 64% больных выполнено множественное коронарное шунтирование (3–4 шунта).

Объем оперативного лечения определял длительность периода экстракорпорального кровообращения и аноксии миокарда. Статистически достоверной разницы между группами в продолжительности времени ИК и пережатия аорты не было получено (p > 0,05).

Таблица 2. Результаты коронарографии у исследуемых групп

Коронарная артерия	Группа 1 (n=116)	Группа 2 (n=46)
Ствол ЛКА	6(5,2%)	0 (0%)
ПМЖА		
• стеноз 70 – 99%	36(31%)	10(21,7%)
• окклюзия ПМЖА	41(35,3%)	29(63%)
ДА	12(10,3%)	2(4,3%)
Промежуточная артерия (ветвь ОА)	5(4,3%)	1(2,2%)
Огибающая артерия (ОА)	36(31%)	9(19,6%)
Маргинальная ветвь ОА	23(19,8%)	7(15,2%)
ПКА		
• стеноз 70–99%	26(22,4%)	8(17,4%)
• окклюзия	21(18,1%)	6(13%)

Примечание. ЛКА – левая коронарная артерия, ПМЖА – передняя межжелудочковая артерия, ДА – диагональная, ПКА – правая коронарная артерия.

Таблица 3. Особенности хирургических вмешательств

Параметр	Группа 1 (n=116)		Группа 2 (n= 46)	
	Число	%	Число	%
Количество шунтов				
• 0	2	2	7	16
• 1	16	14	17	36
• 2	23	20	11	23
• 3	48	41	7	16
• 4	27	23	4	9
Материал для шунтирования				
• ЛВГА	113	97,4	44	95,6
• БПВ	104	89,7	32	69,7
Пл МК	22	18,9	7	15,2
Пл ТК	2	1,7	2	4,3
ЭАЭ из ВСА	2	1,7	1	2,2

Примечание. ЛВГА – левая внутренняя грудная артерия, БПВ – большая подкожная вена, Пл МК, Пл ТК – пластика митрального, трикуспидального клапанов соответственно, ЭАЭ – эндартерэктомия, ВСА – внутренняя сонная артерия.

Тяжесть пациентов в раннем послеоперационном периоде в первую очередь была обусловлена проявлениями острой сердечной недостаточности. Степень ее выраженности варьировала от относительно легкой (необходимость коррекции одним инотропным препаратом) до крайне тяжелой, требующей постановки ВАБКП (табл. 4).

Таблица 4. Течение сердечной недостаточности в раннем послеоперационном периоде

Количество инотропных препаратов	Группа 1 (n=116)	Группа 2 (n= 46)
1	70(60,8%)	14(31,1%)
2	30(26,2%)	22(46,7%)
3	16(13%)	10(22,2%)
ВАБКП	4(3,4%)	4(8,7%)

Примечание. ВАБКП – внутриаортальная баллонная контрпульсация.

Синдром малого сердечного выброса после операции был выявлен у 4 больных (1 из группы 1, 4 в группе 2). Критериями данного осложнения считалось снижение сердечного индекса (менее 2), низкий ударный объем (менее 40 мл), гипотензия, повышение давления в левом предсердии (более 20 мм рт. ст.). Курация данных пациентов была возможна лишь с применением средств механической поддержки кровообращения.

Таблица 5. Динамика основных ЭхоКГ-параметров в группе 1 до и после операции

ЭхоКГ-параметры	До операции	7 суток	P
ПЖ, мм	27,6 ± 3,4	26,3 ± 4,9	>0,05
МЖП, мм	11,8 ± 2,6	11,3 ± 2,7	>0,05
ЗС, мм	10,7 ± 2,2	10,8 ± 1,6	>0,05
КДР ЛЖ, мм	60,8 ± 5,7	59,6 ± 5,6	<0,05
КСР ЛЖ, мм	44,7 ± 8,1	43,5 ± 7,3	<0,05
КДО ЛЖ, мл	216,8 ± 41,7	171,8 ± 33,7	<0,05
КСО ЛЖ, мл	132,4 ± 39,1	96,5 ± 32,2	<0,05
Фракция выброса ЛЖ (по Симпсону), %	40,2 ± 7,5	44,0 ± 7,8	<0,05
Фракция выброса ЛЖ (по Тейхольцу), %	51,3 ± 11,8	51,9 ± 10,9	>0,05
Индекс сферичности (систолический)	0,48 ± 0,09	0,58 ± 0,16	>0,05
Индекс сферичности (диастолический)	0,63 ± 0,09	0,73 ± 0,16	<0,05
Индекс нарушения локальной сократимости	2,8 ± 1,0	-	-

Примечание. ПЖ – правый желудочек, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗС – задняя стенка, КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем; р – t-критерий Стьюдента.

В таблице 5 представлена динамика ЭхоКГ-параметров у пациентов группы 1 (после линейной пластики аневризмы ЛЖ).

Как видно из представленной таблицы, линейная пластика аневризмы ЛЖ способствовала уменьшению размеров и объемов полости левого желудочка. При этом существенно выросла глобальная сократительная способность ЛЖ. В связи с тем, что зона вмешательства в большинстве случаев ограничивалась верхушкой и передне-боковой стенкой ЛЖ, сократительная функция базальных сегментов ЛЖ не претерпела существенных изменений (ФВ по Тейхольцу). При этом необходимо отметить важность данного параметра, т.к. именно он в первую очередь определял операбельность больных.

Объем оперативного лечения определял длительность периода экстракорпорального кровообращения и аноксии миокарда. Статистически достоверной разницы между группами в продолжительности времени ИК и пережатия аорты не было получено (p > 0,05)

В исследуемой группе пациентов митральная регургитация различной степени была зафиксирована у 49 (42,2%) пациентов (табл. 6).

Среди пациентов, которым выполнялась пластика МК в 14 случаях из 22, исходно была выявлена МН II ст., в то время как 18 пациентам МН II степени не корректирова-

Таблица 6. Особенности митральной регургитации у пациентов в группе 1

ЭхоКГ-параметр	
Степень МН (средняя)	1,3±0,9
• I	28
• II	15
• III	6
• IV	0
Ширина vena contracta, мм	3,8±1,2
Объем регургитации, мл	33,1±5,8
Фракция регургитации	0,32±0,11
EROA, см ²	0,21±0,04
Глубина коаптации, мм	8,2±4,6
ДКС, мм	4,1±0,4
Площадь коаптации, см ²	3,4±0,8
Диаметр ФК МК (4 - камерная позиция), мм	37,1±0,3
Направление струи МН:	
Центральная	93,0%
Вдоль ЗС	7,0%

Примечание. МН – митральная недостаточность, EROA – effective regurgitant orifice area, МПР – межпапиллярное расстояние, ДКС – длина коаптации створок, ФК – фиброзное кольцо, ЗС – задняя створка.

Таблица 7. Различия основных эхокардиографических критериев у пациентов с митральной регургитацией

	С корригированной МН (n=22)	Без коррекции МН (n=18)	Р
Степень МН до операции	2,5±0,7	1,4±0,3	0,03
КДР, мм	62,2±5,7	58,5±3,7	0,03
КСР, мм	47,3±8,2	42,4±8,2	0,04
КДО, мл	181,2±40,3	168,7±23,7	0,3
КСО, мл	111,8±19,2	92,4±11,6	0,08
ФВ по Симпсон, %	39,2±4,5	44,9±3,7	0,03
ФВ по Тейхольцу, %	47,0±3,4	52,8±2,8	0,09

Примечание. КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, УО – ударный объем, ФВ – фракция выброса; р – t-критерий Стьюдента.

лась. По данным ЭхоКГ на 7-е сутки были выявлены следующие изменения (табл. 7).

Проведенный однофакторный анализ показал статистически значимое влияние коррекции митральной недостаточности на КДР, КСР и глобальную фракцию выброса. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о положительном эффекте коррекции митральной регургитации на динамику размеров ЛЖ в раннем послеоперационном периоде. Пациенты с митральной недостаточностью II и более степени исходно имели большие объемы полости ЛЖ, вследствие дополнительной перегрузки объемом. Представленные данные несут существенные ограничения в исходной сравнимости вследствие различий степени МН до операции, тем не менее, ликвидация митральной регургитации у таких пациентов будет способствовать обратному ремоделированию ЛЖ.

Пациенты, перенесшие внутрижелудочковую пластику аневризмы ЛЖ, исходно имели более выраженную дилатацию полости ЛЖ вследствие акинезии передней стенки, верхушки и МЖП (чаще встречалось односудостное поражение за счет окклюзии ПМЖА)

Особенностью пациентов в группе 2 являлась исходно выраженная дилатация полости левого желудочка, вследствие обширного распространения рубцовых полей на переднюю, боковую стенки ЛЖ и МЖП, исключавшая возможность резекции фиброзированного миокарда. Разграничение левого желудочка перикардиальной заплатой, отсечение более половины объема его полости однозначно сказывалось на динамике размеров последнего непосредственно после операции (табл. 8).

Среди пациентов из группы 2 у 17(37%) больных выявлена митральная регургитация II и более степени до операции (табл. 9). Сложность принятия решения о необ-

ходимости коррекции митральной недостаточности у данных пациентов было обусловлено в первую очередь выраженным снижением сократительной способности ЛЖ и объемом хирургического пособия.

Проведенный однофакторный анализ показал статистически значимое влияние коррекции митральной недостаточности на КДР, КСР и глобальную фракцию выброса. Полученные данные свидетельствуют о положительном эффекте коррекции митральной регургитации на динамику размеров ЛЖ в раннем послеоперационном периоде

Был проведен анализ различий объемов полости ЛЖ до и после операции у пациентов с МН и без в исследуемой группе. Были выявлены статистически значимые различия в КДО ЛЖ до операции (260,5±46,2 мл у больных без МН против 278,6±46,6 мл с МН) и в значениях фракции выброса на уровне базальных сегментов ЛЖ до операции (47,8±8,3% против 42,7±8,9%, соответственно).

Полученные данные несколько противоречивы и отличаются от результатов, полученных в группе 1. Пациенты, перенесшие внутрижелудочковую пластику аневризмы ЛЖ, исходно имели более выраженную дилатацию полости ЛЖ вследствие акинезии передней стенки, верхушки и МЖП (чаще встречалось односудостное поражение за счет окклюзии ПМЖА). Таким образом, у большинства пациентов кровоснабжение папиллярных мышц не нарушалось. Митральная недостаточность у данных больных носила, вероятно, функциональный харак-

Таблица 8. Динамика основных ЭхоКГ-параметров в группе 2 до и после операции

ЭхоКГ-параметры	До операции	7 суток	Р
ПЖ, мм	27,9 ± 5,4	27,7 ± 3,2	>0,05
МЖП, мм	11,3 ± 2,9	11,4 ± 2,3	>0,05
ЗС, мм	11,2 ± 1,6	11,2 ± 1,5	>0,05
КДР ЛЖ, мм	65,5 ± 6,4	63,7 ± 6,1	<0,05
КСР ЛЖ, мм	50,1 ± 6,8	46,3 ± 7,4	<0,05
КДО ЛЖ, мл	268,5 ± 44,1	175,1 ± 33,4	<0,05
КСО ЛЖ, мл	181,6 ± 41,7	102,5 ± 28,4	<0,05
ФВ ЛЖ (по Симпсону), %	32,9 ± 6,1	42,6 ± 6,3	<0,05
ФВ ЛЖ (по Тейхольцу), %	46,4 ± 8,4	49,9 ± 9,7	<0,05
Индекс сферичности (систолический)	0,51 ± 0,06	0,59 ± 0,13	>0,05
Индекс сферичности (диастолический)	0,63 ± 0,07	0,8 ± 0,09	<0,05
ИНЛС	3,2 ± 1,0	-	-

Примечание. КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, УО – ударный объем, ФВ – фракция выброса; ИНЛС – индекс нарушений локальной сократимости; р – t-критерий Стьюдента.

Таблица 9. Особенности митральной регургитации у исследуемых пациентов до операции

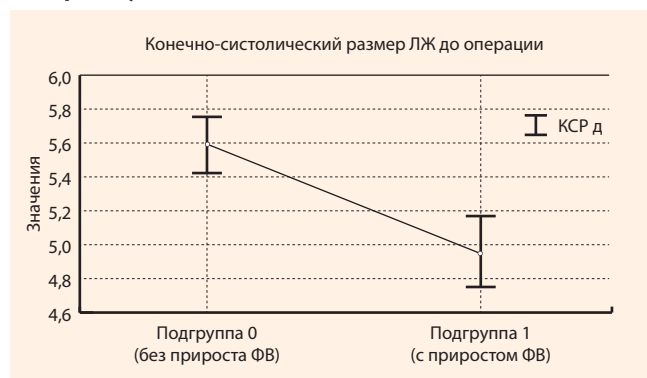
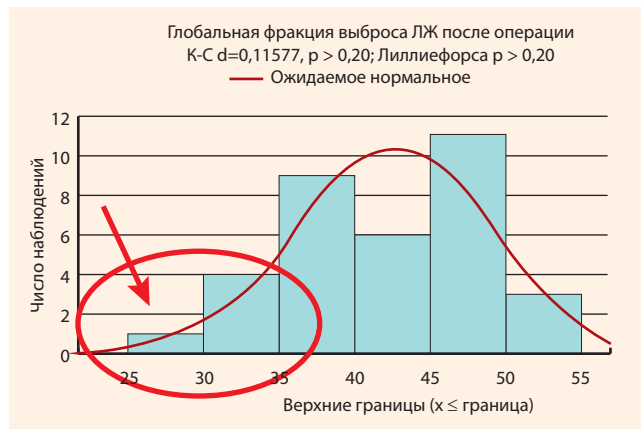
ЭхоКГ-параметр	N
Степень МН (средняя)	1,4±1,2
• I	11
• II	14
• III	2
• IV	1
Ширина vena contracta, мм	5,1±0,8
Объем регургитации, мл	49,2±6,4
Фракция регургитации	0,45±0,09
EROA, см ²	0,30±0,04
Глубина коаптации, мм	9,9±5,3
ДКС, мм	5,3±0,6
Площадь коаптации, см ²	4,4±0,7
Диаметр ФК МК (4 – камерная позиция), мм	38,3±4,2
Направление струи МН:	
Центральная	88,0%
Вдоль ЗС	12,0%

Примечание. МН – митральная недостаточность, EROA – effective regurgitant orifice area, МПР – межпикальное расстояние, ДКС – длина коаптации створок, ФК – фиброзное кольцо, ЗС – задняя створка.

тер вследствие расширения полости ЛЖ и отсутствия коаптации створок. Радикальное уменьшение объема полости ЛЖ способствовало восстановлению коаптации створок МК.

Положительным эффектом операции внутрижелудочковой пластики аневризмы ЛЖ считали прирост глобальной ФВ непосредственно после операции за счет изменения объемов полости ЛЖ (рис. 1).

Были выявлены 6 (13%) больных, у которых не отмечалось прироста ФВ после операции. При апостериорном сравнении в однофакторном анализе была выявлена

Рисунок 2. Результаты однофакторного дисперсионного анализа (связь глобальной ФВ после операции с КСР до операции)**Рисунок 1. Распределение значения глобальной фракции выброса после операции**

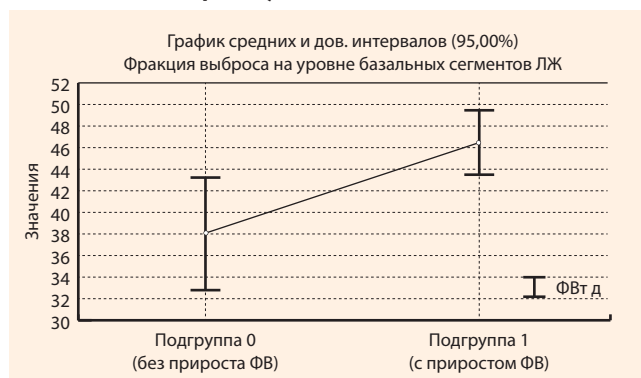
связь отсутствия прироста ФВ после операции с исходным КСР ЛЖ и сократительной способностью на уровне базальных сегментов (рис. 2, 3).

При апостериорном сравнении в однофакторном анализе была выявлена связь отсутствия прироста ФВ после операции с исходным КСР ЛЖ и сократительной способностью на уровне базальных сегментов

Представленные данные позволяют говорить о предикторах неудовлетворительных результатов непосредственно после операции – это КСР ЛЖ 5,6 см и снижение сократительной способности на уровне базальных сегментов ЛЖ (ФВ по Тейхольцу) менее 38%.

ОЦЕНКА ИЗМЕНЕНИЙ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ

Помимо общепринятых лабораторных показателей, лишь косвенно указывающих на течение СН, всем паци-

Рисунок 3. Результаты однофакторного дисперсионного анализа (связь глобальной ФВ после операции с ФВ по Тейхольцу до операции)

ентам дополнительно определяли маркер течения СН – уровень BNP в плазме крови. Забор крови из вены у пациентов выполняли натошак. Проводили измерение исходных уровней BNP до операции, затем через 24 часа и на 7-е сутки после операции.

Так, исходно показатель BNP превышал нормальный уровень у всех пациентов в группах и составил в среднем $215,0 \pm 86,4$ пг/мл (при норме до 100 пг/мл согласно рекомендациям производителя). Это объяснялось наличием сердечной недостаточности у большинства больных на фоне значимого снижения сократительной функции ЛЖ. В первые сутки после операции отмечался значимый рост концентрации BNP до $676,7 \pm 372,9$ пг/мл у всех пациентов с постепенным снижением уровня до $409,3 \pm 126,5$ пг/мл к концу первой недели после операции.

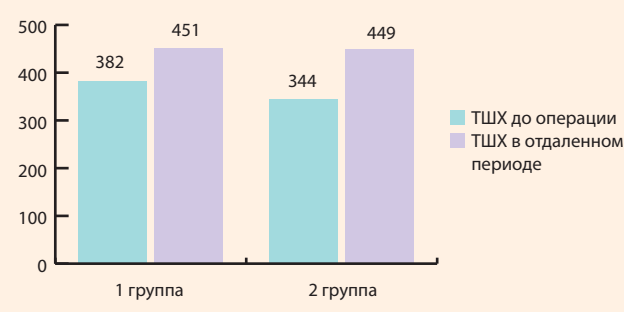
ЛЕТАЛЬНОСТЬ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

В раннем послеоперационном периоде погибли 3 (1,7%) больных – 1 пациент из группы 1 и 2 больных из группы 2. Причинами летального исхода у 1 пациента являлось тяжелое ОНМК, в остальных случаях прогрессирование и декомпенсация ХСН.

АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В отдаленном периоде были обследованы 159 больных, большинство из которых являлись жителями г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Большинство пациентов отмечали улучшение самочувствия, что положи-

Рисунок 4. Средние значения пройденного расстояния при тесте с 6-минутной ходьбой до операции и в отдаленном периоде



тельно влияло на их клинический статус. В первую очередь наблюдалась отчетливая динамика в виде отсутствия или уменьшения приступов стенокардии и сердечной недостаточности (табл. 10).

Улучшение качества жизни больных и повышение толерантности к физической нагрузке подтверждено проведенным тестом с 6-минутной ходьбой (ТШХ). Так, при оценке результатов ТШХ в обеих группах отмечался статистически достоверный прирост пройденного расстояния. Большинство пациентов смогли пройти более 450 м за 6 минут. На рисунке 4 представлены данные теста с 6-минутной ходьбой до операции и в отдаленном периоде.

Объективизацию клинического статуса проводили с помощью шкалы ШОКС (под ред. Мареева). В таблице 11 представлены результаты до операции и в отдаленном периоде.

Как видно из таблицы, отчетливое улучшение клинического статуса пациентов наблюдалось в связи со снижением проявлений СН в виде уменьшения одышки, отсутствия застойных явлений по большому кругу кровообращения.

У большинства пациентов обеих групп в отдаленном периоде наблюдалось уменьшение объемов ЛЖ (табл. 12). Однако был выявлен 21 (16,3%) пациент в группе 1 и 11 (23,9%) больных в группе 2, у которых не отмечалось уменьшение размеров ЛЖ в отдаленном периоде.

Проведенный факторный анализ позволил выявить наиболее значимые предикторы по данным дооперационной ЭхоКГ, влияющие на результаты хирургического лечения в отдаленном периоде (табл. 13).

В отдаленном периоде выявлено 9 (5,6%) случаев летальных исходов. У 2 пациентов причиной являлась внезапная сердечная смерть, обусловленная аритмией, у 1 – ТЭЛА. В 2

Таблица 10. Клиническое состояние пациентов в отдаленном периоде

	Группа 1 (n=115)				Группа 2 (n=44)			
	До		После		До		После	
	Число	%	Число	%	Число	%	Число	%
Функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA								
I	3	2,3	92	80,7	1	2,4	34	76,1
II	63	54,5	19	15,9	13	29,3	9	21,7
III	46	39,7	4	3,4	26	56,1	1	2,2
IV	4	3,4	0	0	6	12,2	0	0
Функциональный класс стенокардии напряжения по CCS								
0	8	6,9	73	63,5	2	4,3	29	65,9
I–II	18	15,5	40	34,8	27	58,7	11	25,0
III	68	58,6	4	3,5	14	30,4	1	2,2
IV	10	8,6	0	0	3	6,5	0	0
Инфаркт миокарда после операции	0				0			
Повторная операция	0				1			
Летальный исход в отдаленном периоде	5				4			

Таблица 11. Количество баллов по данным ШОКС до операции и в отдаленном периоде

	Группа 1 (n=115)	Группа 2 (n=44)
ШОКС до операции	3,5 ± 1,3	3,9 ± 0,9
ШОКС в отдаленном периоде	1,2 ± 0,6	1,8 ± 0,7
p	<0,05	<0,05

Таблица 12. Динамика основных параметров ЭхоКГ в отдаленном периоде

ЭхоКГ-параметры	Группа 1 (n=115)		Группа 2 (n=44)	
	До операции	Отдаленный период	До операции	Отдаленный период
ПЖ, мм	25,3±5,5	23,8±4,7	26,1±5,1	24,6±4,1
МЖП, мм	12,3±3,6	11,4±3,1	11,8±3,2	11,3±2,6
ЗС, мм	10,8±3,1	10,1±3,2	10,9±2,8	10,9±3,5
КДР ЛЖ, мм	68,7±11,8*	61,4±10,3*	74,1±10,5*	65,8±16,2*
КСР ЛЖ, мм	50,2±14,5	49,8±11,2	57,3±12,7*	51,3±12,2*
КДО ЛЖ, мл	204,6±43,1*	173,2±36,1*	274,4±38,1*	180,4±32,1*
КСО ЛЖ, мл	118,8±24,8*	88,4±16,8*	180,8±23,6*	105,3±19,5*
УО ЛЖ, мл	86,2±15,3	85,9±9,9	93,5±14,8*	75,8±21,6*
ФВ ЛЖ, %	42,2±12,3*	49,7±8,2*	34,6±9,5*	41,6±8,8*

Примечание. КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, УО – ударный объем, ФВ – фракция выброса; p – t-критерий Стьюдента.

случаях летальных исход был обусловлен прогрессирующим сердечной недостаточности. В 4 случаях не проводилось патологоанатомическое вскрытие, в связи с чем точная причина смерти не установлена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с аневризмой ЛЖ являются достаточно трудной для курации группой больных в связи с наличием нескольких нозологических форм в составе данной патологии. С одной стороны, это пациенты с тяжелым поражением коронарного русла, которые требуют комплексной антиангинальной терапии. Так, по данным нашего исследования, у более 50% пациентов с АЛЖ имелась стенокардия напряжения III–IV ф.к. В то же время встречались больные с отсутствием клиники стенокардии, что было обусловлено безболевым ишемией миокарда, либо обширными рубцовыми полями в зонах перенесенного инфаркта. С другой стороны, большинство пациентов страдают хронической сердечной недостаточностью со всеми присущими ей симптомами, вследствие значительного снижения сократительной функции миокарда ЛЖ. Согласно полученным нами данным – до 40% больных с АЛЖ имеют проявление ХСН на уровне III ф.к. (NYHA), а у 5,1% сердечная недостаточность достигает IV ф.к. с клини-

ческими проявлениями бивентрикулярной недостаточности. Отягощает течение ХСН наличие митральной регургитации вследствие нарушения сегментарной подвижности и дилатации полости левого желудочка. Митральная регургитация 2-й и более степени была выявлена у 30% больных в группе 1 и 58,6% пациентов в группе 2. По данным литературы, наличие умеренной митральной недостаточности у пациентов с ХСН ухудшает 2–3-летнюю выживаемость на 20–28% в сравнении с пациентами без МН [8]. В связи с этим резервы консервативного лечения данной категории пациентов достаточно ограничены, что определяет необходимость хирургических вмешательств при данной патологии.

Объем оперативного вмешательства зависит в первую очередь от размеров аневризмы ЛЖ и ее локализации. У большинства пациентов зона рубцового поражения включала в себя передне-перегородочную верхушечную область (от 88,4 до 100%). Это свидетельствует о значимости пораженных артерий, кровоснабжающих данные области. По нашим данным, тромб в полости ЛЖ выявлен почти у трети больных (28%), что позволяет говорить о высоких рисках тромбоэмболических осложнений.

У 28% больных объем оперативного вмешательства был расширен необходимостью коррекции митральной регургитации. Согласно полученным данным развитие митральной недостаточности наблюдалось у пациентов с дилатацией полости ЛЖ и резко сниженной сократительной способностью и подвижностью базальных сегментов левого желудочка. Прямой связи степени МН с диаметром фиброзного кольца митрального клапана получено не было. Клиническая значимость МН даже 2-й степени определялась существенным вкладом в тяжесть сердечной недостаточности и отрицательным влиянием на процессы обратного ремоделирования. Некорригированная митральная недостаточность I–II степени в 10,1% случаев сопровождалась прогрессирующим в отдаленном периоде, что, естественно, сказывалось на качестве и продолжительности жизни данных больных. Проведенный статистический анализ позволил выявить ряд факторов, указывающих на необходимость коррекции МН 2-й степени. Используемая в нашем центре методика шовной аннулопластики митрального клапана по Батиста показала себя как безопасное и эффективное пособие при данной патологии.

Таблица 13. Обобщенные результаты однофакторного анализа причин отсутствия обратного ремоделирования ЛЖ

Параметр	R
ФВ менее 35%	0,72
КДО более 300 мл	0,68
КСР более 5,0 см	0,78
Индекс нарушений локальной сократимости более 3	0,84
Некорригированная МН II и более степени	0,75

Примечание. Использован метод апостериорных сравнений с применением теста Бонферрони.

Редукция объема полости ЛЖ и иссечение рубца являлось благоприятным фоном для развития процессов обратного ремоделирования ЛЖ. Однако оценка их темпов и количественных характеристик трудна и находится на стыке клинической медицины, инструментальных методов диагностики и биохимии. В связи с этим до сих пор не предложено единого параметра, позволяющего предугадать исходы данного процесса у конкретного человека.

Хирургическая пластика постинфарктных АЛЖ в сочетании с реваскуляризацией миокарда уменьшает выраженность СН, улучшает клиническое состояние пациентов и переносимость ФН, тем самым улучшая качество жизни

При этом существует несколько достоверных косвенных показателей, позволяющих определить тренды в течении ХСН. С одной стороны, это динамика параметров эхокардиографии в послеоперационном периоде, с другой это ряд лабораторных показателей, характеризующих процессы адаптации на гормональном уровне [7]. Для объективизации течения СН определяли уровень BNP. Было отмечено повышение его уровня в раннем послеоперационном периоде. Среди основных причин, определяющих его увеличение, была острая сердечно-сосудистая недостаточность на фоне синдрома малого сердечного выброса. Это указывает на короткие сроки гормональной реакции организма на критическое состояние. Была выявлена прямая корреляция уровня BNP и исходной фракции выброса, степени митральной недостаточности. В отдаленном периоде данный показатель позволял определять и эффективность медикаментозной терапии в лечении ХСН.

Хирургическая пластика постинфарктных АЛЖ в сочетании с реваскуляризацией миокарда уменьшает выраженность СН, улучшает клиническое состояние

пациентов и переносимость ФН, тем самым улучшая качество жизни [3, 4, 9, 10].

При оценке отдаленных результатов коррекции аневризмы ЛЖ было отмечено статистически достоверное уменьшение объемов полости ЛЖ в обеих группах. При этом также отмечалось достоверное увеличение фракции выброса. Это сопровождалось значительным улучшением клиническим состоянием пациентов после операции. Наблюдалось статистически достоверное уменьшение функционального класса стенокардии напряжения и сердечной недостаточности у большинства пациентов.

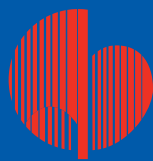
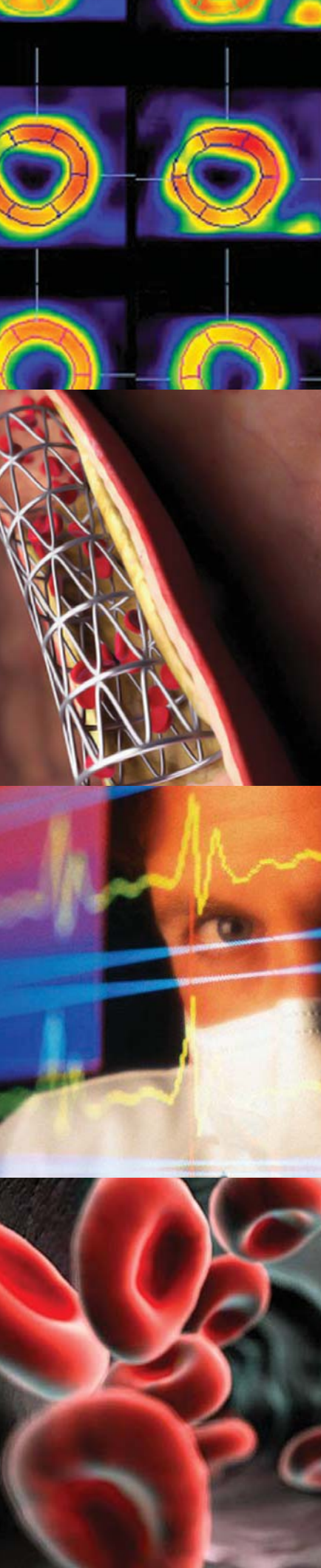
Таким образом, были сформулированы следующие выводы:

1. Тяжесть пациентов с аневризмой левого желудочка обусловлена высоким функциональным классом сердечной недостаточности. Дополнительным фактором, ухудшающим течение хронической сердечной недостаточности, является митральная регургитация.
2. После операции отмечается уменьшение конечно-диастолического и конечно-систолического объемов левого желудочка, более выраженное после внутрижелудочковой пластики аневризмы левого желудочка.
3. Коррекция митральной регургитации позволяет уменьшить степень МН у 98% пациентов. Некорригированная митральная недостаточность второй степени прогрессировала у 10,1% больных в отдаленном периоде, а в 38% случаев не изменилась.
4. Выявлены предикторы неблагоприятного клинического течения сердечной недостаточности в отдаленном периоде: нарушение сократимости на уровне базальных отделов левого желудочка со снижением индекса нарушения локальной сократимости более 3, фракция выброса менее 35%, некорригированная митральная недостаточность 2-й и более степени, повышенный уровень мозгового натрийуретического пептида более чем в 4 раза от верхней границы нормы.



ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность / Ф.Т. Агеев, Г.П. Арутюнов, Ю.Н. Беленков и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 336 с.
2. Белов Ю.В. Постинфарктное ремоделирование левого желудочка сердца. От концепции к хирургическому лечению / Ю.В. Белов, В.А. Вараксин. М.: ДЕНОВО, 2002. 194 с.
3. Бокерия Л.А. Ишемическое ремоделирование левого желудочка / Л.А. Бокерия, Ю.И. Бузиашвили, И.В. Ключников. М.: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2002. 152 с.
4. Бокерия Л.А. Сравнительный анализ отдаленных результатов хирургического и медикаментозного лечения больных ишемической болезнью сердца с хронической сердечной недостаточностью / Л.А. Бокерия, Ю.И. Бузиашвили, С.Т. Мацкеплишвили и др. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2009. 6. С. 51–63.
5. Гришин И.Р. Современные представления о постинфарктных аневризмах левого желудочка, их клинике, методах диагностики и способах хирургической коррекции / И.Р. Гришин, Р.С. Акчуринов, А.А. Ширяев и др. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2007. 6. С. 37.
6. Мазур Е.С. Ремоделирование сердца при различной локализации постинфарктного рубца / Е.С. Мазур, В.В. Мазур. *Ж. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2010. 3. 12–15.
7. Чарная М.А. Маркеры повреждения миокарда в кардиологии и кардиохирургии. Часть 2 / М.А. Чарная, И.И. Деметьева, Ю.А. Морозов и др. *Кардиология и серд.-сосуд. хирургия*. 2010. 4. С. 10–16.
8. Чернявский А.М. Динамика ишемической митральной недостаточности и выживаемость после реконструкции левого желудочка и изолированного коронарного шунтирования у пациентов с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка (6 лет наблюдения) / А.М. Чернявский, Т.М. Рузматов, В.У. Эфендиев. *Сердечная недостаточность*. 2013. 14. 6. С. 347–352.
9. Чернявский А.М. Отдаленные результаты реконструктивных операций при постинфарктных аневризмах левого желудочка / А.М. Чернявский, С.А. Хапаев, А.В. Марченко и др. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2006. 4. С. 4–8.
10. Di Donato M. Baseline left ventricular volume and shape as determinants of reverse remodeling induced by surgical ventricular reconstruction / M. Di Donato, S. Castelvichio, D. Burkhoof et al. *Ann. Thorac. Surg.* 2011. 92. P. 1565–1571.
11. Di Donato M. Outcome of left ventricular aneurysmectomy with patch repair in patients with severely depressed pump function / M. Di Donato, M. Sabatier, F. Montiglio et al. *Am. J. Cardiol.* 1995. 76. 557–561.
12. Velazquez E.J. Long-term survival of patients with ischemic cardiomyopathy treated by coronary artery bypass grafting versus medical therapy / E.J. Velazquez, J.B. Williams, E. Yow et al. *Ann. Thorac. Surg.* 2012. 93. 2. P. 523–530.



Министерство здравоохранения Российской Федерации



Общество специалистов по неотложной кардиологии

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ

ВОПРОСЫ НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ 2017

X Всероссийский форум

**22-24 ноября 2017 г.
г. Москва**

Тезисы принимаются до 15 сентября 2017 г.

Место проведения: ФГБУ "Российский кардиологический научно-производственный комплекс" МЗ РФ

*Контактная информация: тел./факс 8-495-414-62-14,
e-mail: congress-cardio@cardioweb.ru*

Вся информация на сайте www.cardioweb.ru

С.Р. ГИЛЯРЕВСКИЙ^{1,2}, д.м.н., профессор, М.В. ГОЛШМИД¹, к.м.н., И.М. КУЗЬМИНА², к.м.н.¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва² Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы

РОЛЬ МОЩНЫХ СТАТИНОВ В СОВРЕМЕННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

В статье рассматриваются современные подходы к лечению больных с атеросклерозом, приводятся данные об эффективности применения новых классов гиполипидемических препаратов, а также обсуждается роль интенсивных режимов применения статинов на современном этапе гиполипидемической терапии. Приводятся доказательные данные об эффективности применения розувастатина для снижения концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности в крови и снижения риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом.

Ключевые слова: гиполипидемическая терапия, сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом, эзетимиб, ингибиторы PCSK9, статины, розувастатин.

S.R. GILYAREVSKIY^{1,2}, MD, Prof., M.V. GOLSHMID¹, PhD in medicine, I.M. KUZMINA², PhD in medicine¹ Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education, Moscow² Sklifosovsky Emergency Research Institute of Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department

ROLE OF POWERFUL STATINS IN MODERN TREATMENT OF PATIENTS WITH A HIGH RISK OF COMPLICATIONS ARISING FROM ATHEROSCLEROSIS

The article discusses modern approaches to the treatment of atherogenic patients, provides data on the effectiveness of new hypolipidemic drugs and discusses the role of intensive statin use regimes at the modern stage of the lipid-lowering therapy. Evidence is provided on the effectiveness of the use of rosuvastatin to reduce blood LDL-cholesterol and to reduce the risk of cardiovascular disease complications caused by atherosclerosis.

Keywords: hypolipidemic therapy, cardiovascular diseases caused by atherosclerosis, ezetimibe, PCSK9 inhibitors, statins, rosuvastatin.

НОВЫЙ ЭТАП В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Клинические рекомендации остаются одним из главных источников информации, который учитывается при решении вопроса о тактике лечения и профилактике развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом (ССЗ). К моменту публикации в 2013 г. последнего варианта американских клинических рекомендаций по лечению и профилактике развития осложнений ССЗ [1] применение только одного класса гиполипидемических средств, т. е. статинов, приводило к доказанному снижению риска развития неблагоприятных исходов. Опубликованные позднее рекомендации по лечению дислипидемии Европейского общества кардиологов [2] включили в перечень препараты для лечения и профилактики ССЗ, которые относятся к другим классам гиполипидемических средств, в частности эзетимиб и ингибиторы пропротеинконвертазы субтилизина/кексина 9-го типа (proprotein convertase subtilisin/kexin 9 – PCSK9). Включение эзетимиба в клинические рекомендации было обусловлено положительными результатами исследования IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) [3], которые свидетельствовали о том, что добавление к терапии статином эзетимиба (гиполипидемического пре-

парата, не относящегося к классу статинов, который приводит к снижению абсорбции ХС в желудочно-кишечном тракте) приводит к снижению концентрации в крови ХС ЛПНП примерно на 24%, а также к небольшому, но статистически значимому снижению риска развития осложнений ССЗ со снижением на 2% частоты развития неблагоприятных исходов, включенных в основной комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ, частоты развития тяжелых осложнений ИБС или несмертельного инсульта (отношение риска 0,936 при 95% ДИ от 0,89 до 0,99; $p = 0,016$).

Следует, однако, отметить, что к моменту опубликования европейских рекомендаций еще не были доступны результаты исследования FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) [4] по оценке влияния применения эволокумаба на риск развития неблагоприятных клинических исходов у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Результаты этого исследования подтвердили гипотезу о том, что подавление PCSK9 с помощью эволокумаба в дополнение к базовой терапии статинами приводило к снижению концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) до уровня, медиана которого составляла 0,78 ммоль/л, а также к снижению риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Такие данные свидетельствуют о том, что у больных

с СС3ОА имеются преимущества снижения ХС ЛПНП до более низких уровней по сравнению с рекомендуемыми в настоящее время.

Более того, недавно появились сообщения о завершении двух крупных РКИ, результаты которых расширяют возможности снижения риска развития осложнений, обусловленных атеросклерозом. Речь идет о многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании REVEAL (Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid-modification), которое выполнялось для проверки гипотезы о том, что применение анацетрапиба – ингибитора белка-переносчика эфиров холестерина по 100 мг/сут у больных с ССЗ, которые принимают статины для снижения концентрации ХС ЛПНП, приведет к снижению риска смерти от осложнений коронарной болезни сердца, частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) или реваскуляризации миокарда. В ходе выполнения второго РКИ III фазы CANTOS подавление воспаления, обусловленного атеросклерозом с помощью препарата ACZ885 (канакинумаба), который подавляет IL-1 β , ключевой цитокин, обуславливающий продолжение прогрессирования атеросклероза, приводило к снижению основного показателя частоты развития острого ИМ, инсульта и смертности от осложнений ССЗ в сочетании со стандартной терапией у больных, ранее перенесших острый ИМ и имеющих воспаление, обусловленное атеросклерозом.

РОЛЬ СТАТИНОВ ПОСЛЕ ПОЯВЛЕНИЯ НОВЫХ ЭФФЕКТИВНЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Однако успехи доказательной медицины, свидетельствующие о новых возможностях лечения больных с атеросклерозом, вновь ставят вопрос о том, насколько на сегодняшний день исчерпаны возможности использования статинов, в первую очередь мощных статинов и интенсивных режимов их применения с целью снижения риска развития осложнений ССЗОА. Для ответа на такие вопросы следует обратиться к результатам исследований, в которых оценивалась эффективность добавления к статинам гиполипидемических средств, относящихся к другим классам. В ходе выполнения исследования IMPROVE-IT доза симвастатина у большинства составляла 40 мг/сут, т. к. в июне 2011 г. Администрация США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов опубликовала предостережение о небезопасности применения симвастатина по 80 мг/сут. Очевидно, что доза симвастатина 40 мг не может считаться интенсивным режимом терапии, а достигнутая концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в этом исследовании в группе эзетимиба 1,4 ммоль/л совпадает с таковой в группе применения розувастатина 20 мг/сут в ходе выполнения исследования JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) [5].

Более того, для включения в исследование FOURIER концентрация ХС ЛПНП должна была достигать 1,8

ммоль/л и более, а концентрация холестерина липопротеинов всех типов, кроме липопротеинов высокой плотности (ХС не-ЛПВП), – 2,6 ммоль/л и более, несмотря на применение оптимизированного режима терапии, который должен был включать преимущественно интенсивный режим приема статина с использованием хотя бы 20 мг аторвастатина или эквивалентной дозы другого статина в сочетании с эзетимибом или при его отсутствии [4]. Очевидно, что аторвастатин в дозе 10 мг/сут не считается интенсивным режимом терапии статинами; к таким режимам относят прием аторвастатина по 40–80 мг/сут или розувастатина по 20–40 мг/сут [1]. Следует отметить, что около 30% больных, включенных в исследование FOURIER, применяли лишь умеренно интенсивный режим терапии статинами [4]. Таким образом, несмотря на положительные результаты исследования, нельзя с уверенностью сказать, что у всех участников исследования были исчерпаны возможности терапии статинами.

Результаты исследования с использованием моделирования [6], а также данные, полученные в ходе выполнения исследования US Department of Veterans Affairs [7], свидетельствуют о том, что характеристики примерно 25% больных с ССЗОА в клинической практике соответствуют критериям включения в исследование FOURIER, а также о том, что примерно 10–14% больных после интенсификации терапии статинами и/или добавления эзетимиба может быть показано добавление к терапии ингибитора PCSK9. Такие данные основаны на пороговой концентрации ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л, с которого в ходе выполнения крупных исследований начиналась терапия эволокумабом или алирокумабом. Если считать, что показаниями к началу терапии ингибиторами PCSK9 будет снижение исходной концентрации ХС ЛПНП на 50% и менее после применения интенсивного режима приема статина и эзетимиба, число больных может быть другим.

ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ОГРАНИЧЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ НОВЫХ КЛАССОВ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Следует отметить, что ингибиторы PCSK9 существенно более дорогие препараты по сравнению со статинами, которые в настоящее время доступны в форме дженериков (например, такой препарат розувастатина, как Розукард, имеющий привлекательное соотношение цены и качества) и эзетимиба. Подсчитано, что стоимость терапии алирокумабом и эволокумабом достигает 14–14,6 тыс. долл. в год [8]. Считается, что трудно точно определить стоимость терапии в связи с тем, что: 1) имеется неопределенность информации о числе больных, которые не смогут соблюдать предписанный режим терапии и/или переносить интенсивный режим терапии статинами при необходимости в сочетании с эзетимибом; 2) каким образом новые данные, полученные в ходе выполнения крупных РКИ, могут повлиять на рекомендации по более выраженному снижению концентрации ХС ЛПНП в крови; 3) в какой степени переговоры между представителями соответствующих компаний и правительственных учреждений могут повлиять на возможность снижения стоимости инги-

биторов PCSK9. Однако в любом случае стоимость препаратов, относящихся к классу ингибиторов PCSK9, представляется очень важным фактором, влияющим на возможность их более широкого использования для лечения больных с СС3ОА. Результаты расчетов, выполненных на основании данных, полученных в ходе выполнения исследования US Department of Veterans Affairs, свидетельствуют о том, что только в США при лечении ингибитором PCSK9 154 823 больных, характеристики которых соответствуют критериям включения в исследование FOURIER, потребуются дополнительные затраты в 2,08 млрд долл. [7]. Если предположить, что все больные будут переносить прием максимальной дозы статина (при необходимости в сочетании с эзетимибом) и степень соблюдения такого режима терапии будет высокой, то стоимость лечения больных с СС3ОА и концентрацией ХС ЛНП в крови более 1,8 ммоль/л будет меньше и составит около 1 млрд долл.

В случае гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии добавление к терапии статином ингибитора PCSK9 позволит только в США предотвратить около 300 тыс. таких тяжелых осложнений ССЗ, как смерть от осложнений ССЗ, несмертельные инфаркт миокарда и инсульт, но стоимость одного года жизни с абсолютным качеством (quality-adjusted life-year gained – QALY) будет достигать 500 тыс. долл. при сравнении с сочетанной терапией статином и эзетимибом [9, 10]. При СС3ОА сочетанное применение ингибиторов PCSK9 и статинов позволит предотвратить 4,3 млн тяжелых осложнений ССЗ при стоимости 1 QALY 414 тыс. долл. по сравнению с сочетанным применением статина и эзетимиба. Было подсчитано, что для того, чтобы экономическая эффективность достигла порогового уровня стоимости 1 QALY в 100 тыс. долл., стоимость ингибиторов PCSK9 в год на 1 больного должна быть снижена с текущей цены примерно 14 тыс. долл. до 4,5 тыс. долл. Несмотря на прогнозируемое снижение затрат на лечение ССЗ в США примерно на 29 млрд за счет использования ингибиторов PCSK9, предполагаемые затраты на препараты такого класса могут возрасти до 600 млрд долл. Такие расчеты особенно привлекают внимание с учетом данных о том, что начало применения статинов у лиц с высоким риском развития осложнений ССЗ, в случае переносимости терапии, приведет к уменьшению на 12 млрд затрат на лечение ССЗ [11].

Анализ экономической эффективности применения ингибиторов PCSK9 также был выполнен в Институте клинических и экономических обзоров США (Institute for Clinical and Economic Review – ICER). Полученные результаты оказались сходными и свидетельствовали о том, что экономическая эффективность терапии ингибиторами PCSK9 при лечении больных как с семейной гиперхолестеринемией, так и СС3ОА будет соответствовать стоимости 1 QALY 500 тыс. долл. [12, 13]. Было подсчитано, что для предотвращения одного тяжелого осложнения ССЗ ингибитор PCSK9 необходимо в течение 5 лет применять у 28 больного.

Учитывая высокую стоимость ингибиторов PCSK9, до решения вопроса о назначении препаратов, относящихся к такому классу, в большинстве случаев в первую очередь

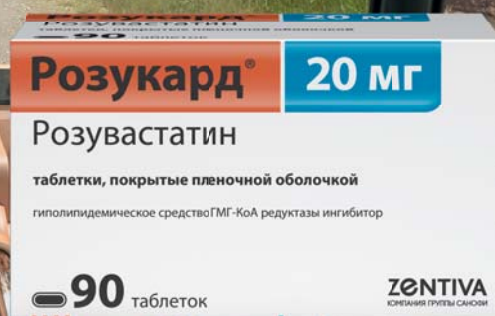
следует попытаться оптимизировать образ жизни больного, а также назначить статин в максимально переносимой дозе и при необходимости добавить к терапии эзетимиб, повторно оценив уровень липидов в крови через 3 мес.

В таких условиях вновь становится актуальным выбор статина, который бы обеспечивал наиболее интенсивный режим терапии при удовлетворительной его переносимости. Напомним, что в настоящее время к интенсивным режимам применения статинов относят прием аторвастатина по 40–80 мг/сут или розувастатина по 20–40 мг/сут. Эффективность таких препаратов была хорошо изучена в ходе выполнения нескольких крупных РКИ. Однако очевидно, что на сегодняшний день основную роль при выборе конкретного статина играет его мощность, т. е. способность снижать концентрацию ХС ЛПНП в крови. Остановимся подробнее на результатах РКИ, в ходе которых было выполнено прямое сравнение разных статинов, применявшихся в разных дозах.

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СТАТИНОВ КАК ОСНОВА ДЛЯ ВЫБОРА ПРЕПАРАТА В ОПРЕДЕЛЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ

Как же выбрать статин в конкретной клинической ситуации в зависимости от необходимости достижения определенной концентрации ХС ЛПНП? Для этого следует иметь информацию об относительном влиянии применения разных доз различных статинов на уровень ХС ЛПНП в крови, а также о частоте достижения целевых концентраций ХС ЛПНП при использовании таких доз. Ответы на эти вопросы были получены в ходе выполнения многоцентрового рандомизированного открытого исследования STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) [14, 15]. В исследование были включены 2 268 больных с гиперхолестеринемией, которых распределяли в группы приема розувастатина по 10, 20, 40 или 80 мг/сут, аторвастатина по 10, 20, 40 или 80 мг/сут, симвастатина по 10, 20, 40 или 80 мг/сут, а также правастатина по 10, 20 или 40 мг/сут в течение 6 нед. Результаты исследования свидетельствовали о том, что прием розувастатина в дозах от 10 до 80 мг/сут приводил к более выраженному снижению концентрации ХС ЛПНП в среднем на 8,2% по сравнению с приемом аторвастатина в дозах от 10 до 80 мг/сут, а также на 26% по сравнению с применением правастатина по 10–40 мг/сут и на 12–18% по сравнению с приемом симвастатина по 10–80 мг/сут ($p < 0,001$ для сравнения эффективности розувастатина по сравнению с другими статинами). При сравнении эффективности использования любых доз розувастатина с любыми дозами симвастатина и правастатина во всех случаях отмечено статистически значимо более выраженное снижение концентрации ХС и триглицеридов в крови за счет приема розувастатина ($p < 0,001$). Прием розувастатина по 10 мг/сут обуславливал достижение желаемой концентрации ХС ЛПНП у 82% больных, в то время как при использовании аторвастатина в такой дозе лишь 69% больных достигали желаемой концентрации ХС ЛПНП.

УВЕРЕННЫЙ ПУТЬ К ЦЕЛЕВОМУ ПРОФИЛЮ ЛИПИДОВ¹⁻³



ЛП-001704

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА РОЗУКАРД®

Регистрационный номер: ЛП-001704, дата последнего изменения инструкции – 10.07.2017. Международное непатентованное название: розувастатин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемическое средство ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор. Код АТХ: С10АА07. Показания к применению: первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная гиперхолестеринемия (типа IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными; семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез) или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна; гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете; для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП; первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (ССО) (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ишемической болезни сердца (ИБС), но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (2 мг/л) при наличии как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС). Противопоказания: для таблеток 10 и 20 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или другим компонентам препарата; заболевания печени в активной фазе или устойчивое повышение сывороточной активности «печеночных» трансаминаз неясного генеза, печеночная недостаточность (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью); повышение концентрации креатинфосфокиназы (КФК) в крови более чем в 5 раз по сравнению с верхней границей нормы; непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; выраженные нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин); миопатия; пациенты, предрасположенные к развитию миотоксических осложнений; одновременный прием циклоспорина; совместное применение с ингибиторами ВИЧ-протеазы; женщины репродуктивного возраста, не пользующиеся адекватными методами контрацепции; беременность и период лактации; возраст до 18 лет. Для таблеток 40 мг (дополнительно): наличие следующих факторов риска развития миопатии/рабдомиолиза: миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе; гипотиреоз; почечная недостаточность средней степени тяжести (КК 30–60 мл/мин); чрезмерное употребление алкоголя; состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина; одновременный прием фибратов; пациенты монголоидной расы; семейный анамнез мышечных заболеваний. С осторожностью: для дозирования 10 и 20 мг: при заболеваниях печени в анамнезе; сепсисе; артериальной гипотензии; обширных хирургических вмешательствах; травмах; тяжелых метаболических, эндокринных или электролитных нарушениях; неконтролируемых судорогах; при легкой и средней степени почечной недостаточности; гипотиреозе; анамнезе мышечной токсичности; при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; наследственных мышечных заболеваниях в анамнезе; возрасте старше 65 лет; состояниях, при которых отмечено повышение концентрации розувастатина в плазме крови; монголоидная раса; при одновременном назначении с фибратами; при чрезмерном употреблении алкоголя. Для дозирования 40 мг: при почечной недостаточности средней степени тяжести (КК более 60 мл/мин); возрасте старше 65 лет; заболеваниях печени в анамнезе; сепсисе; артериальной гипотензии; обширных хирургических вмешательствах; травмах; тяжелых метаболических, эндокринных или электролитных нарушениях; неконтролируемых судорогах. Способ применения и дозы: внутрь, проглатывать целиком, запивая водой, независимо от приема пищи. Дозу подбирают индивидуально. При необходимости приема препарата в дозе 5 мг следует разделить таблетку 10 мг на две части по риске. Рекомендуемая начальная доза – 5 или 10 мг 1 раз в сутки в зависимости от содержания ХС у пациента, риска развития сердечно-сосудистых осложнений и потенциального риска развития побочных эффектов. Через 4 недели доза препарата может быть увеличена. Титрование до максимальной дозы 40 мг следует проводить только у пациентов с тяжелой формой гиперхолестеринемии и высоким риском ССО, у которых при приеме дозы в 20 мг не был достигнут целевой уровень ХС и которые будут находиться под врачебным наблюдением. Побочное действие (см. полную инструкцию по применению, приведены частые, очень частые и способные причинить серьезный ущерб здоровью побочные эффекты): головная боль, головокружение, тошнота, запор, боль в животе, миалгия, рабдомиолиз, протеинурия, астенический синдром, ангионевротический отек, повышение концентрации глюкозы, билирубина, активности щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы. Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10, 20, 40 мг. С ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ОЗНАКОМЬТЕСЬ В ОФИЦИАЛЬНОЙ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА³. ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

1. Под «Уверенным путем» имеется в виду достижение целевого уровня холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности [Jones P. et al. Am J Cardiol. 2003; 92: 152–160]. 2. Под целевым профилем липидов подразумеваются рекомендуемые значения уровней липидов в зависимости от уровня сердечно-сосудистого риска в соответствии с Европейскими рекомендациями по лечению дислипидемий [Catapano A. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias Eur Heart J. 2016; 37(39): 2999–3058]. 3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Розукард®, ЛП-001704, 10.07.2017.

Кроме того, нельзя не вспомнить и результаты прямого сравнения эффективности применения розувастатина по 20 или 40 мг и аторвастатина по 80 мг/сут по влиянию на уровень липидов в крови у больных с острым коронарным синдромом. Данные, полученные в ходе выполнения РКИ LUNAR (Limiting Undertreatment of Lipids in Acute Coronary Syndrome with Rosuvastatin) [16], свидетельствовали о том, что применение розувастатина по 40 мг/сут у больных с острым коронарным синдромом приводит к более эффективному снижению концентрации ХС ЛПНП через 12 нед. терапии ($p = 0,02$), а также к улучшению ряда других показателей уровня липидов в крови по сравнению с приемом аторвастатина по 80 мг/сут. Причем снижение концентрации ХС ЛПНП при приеме розувастатина по 20 мг/сут было сходным с таковым при применении аторвастатина по 80 мг/сут через 12 нед. лечения.

НОВЫЕ ДАННЫЕ О ПЕРЕОЦЕНКЕ КЛИНИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ, СВЯЗАННЫХ С ПРИЕМОМ СТАТИНОВ

Следует отметить, что развитие побочных эффектов не должно быть ограничением для более широкого использования статинов с целью как первичной, так и вторичной профилактики осложнений. Подсчитано, что применение статинов у 10 тыс. человек в течение 5 лет приведет к развитию 1, 5, 75 и 7 случаев рабдомиолиза, миопатии, сахарного диабета и геморрагического инсульта соответственно, но при этом позволит предотвратить 1 тыс. и 500 случаев развития тяжелых осложнений ССЗ при использовании статинов с целью вторичной и первичной профилактики соответственно [17]. По-видимому, широко распространяемая информация о побочных эффектах статинов влияет на частоту сообщений о развитии нежелательных явлений, которые связывают с применением препаратов, относящихся к этому классу. Так, результаты анализа данных о

длительном наблюдении об участниках исследования ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm) после завершения приема статина в ходе РКИ свидетельствовали об увеличении частоты сообщений о побочных эффектах статина в ходе наблюдения без использования слепого метода по сравнению с лечением с использованием двойного слепого метода в РКИ. Так, в ходе выполнения РКИ не было статистически значимых различий между группой приема статина и группой плацебо по частоте сообщений о болях в мышцах (отношение риска 1,03 при 95% ДИ от 0,88 до 1,21), в то время как в период приема статина без использования слепого метода у больных, принимавших статин, по сравнению с больными, которые никогда его не принимали, отмечалось статистически значимое увеличение частоты жалоб на боли в мышцах (отношение риска 1,41 при 95% ДИ от 1,10 до 1,79).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение статинов остается одним из основных подходов к первичной и вторичной профилактике осложнений ССЗ, а розувастатин относится к препаратам первого ряда в таких случаях не только в связи с доказательствами его эффективности, которые были получены в ходе выполнения исследования JUPITER, но и в связи с более выраженным гиполипидемическим действием по сравнению с другими статинами, применяемыми в таких же дозах, что обуславливает и большую безопасность приема розувастатина. Очевидно, что наличие доступных по цене дженериков розувастатина (в частности, широко используемого в нашей стране препарата Розукард), которые соответствуют по показателям биоэквивалентности оригинальным препаратам, расширяет возможности гиполипидемической терапии у больных с высоким риском развития осложнений ССЗ с целью как первичной, так и вторичной профилактики.



ЛИТЕРАТУРА

- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(25 pt B): 2889-2934.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 2016, 37: 2999-3058.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2015, 372: 2387-2397.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2017, 376: 1713-1722.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med*, 2008, 359: 2195-2207.
- Cannon CP, Khan I, Klimchak AC et al. Simulation of lipid-lowering therapy intensification in a population with atherosclerotic cardiovascular disease [published online August 2, 2017]. *JAMA Cardiol*, doi:10.1001/jamacardio.2017.2289.
- Virani SS, Akeroyd JM, Nambi V et al. Estimation of eligibility for PCSK9 inhibitors and associated costs based on the FOURIER trial: insights from the Department of Veterans Affairs. *Circulation*, 2017, 135: 2572-2574.
- Smith SC Jr. Defining Potential Use of Nonstatin Therapies to Lower Blood Cholesterol Levels. *JAMA Cardiol*, 2017 Aug 2. doi: 10.1001/jamacardio.2017.2290. [Epub ahead of print].
- Kazi DS, Moran AE, Coxson PG et al. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibitor therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia or atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA*, 2016, 316: 743-753.
- Kazi DS, Moran AE, Bibbins-Domingo K. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibitor therapy-reply. *JAMA*, 2016, 316: 2152.
- Svatikova A, Kopecky SL. Cholesterol Management in the Era of PCSK9 Inhibitors. *Curr Cardiol Rep*, 2017, 19: 83.
- Anderson JL, Heidenreich PA, Barnett PG et al. ACC/AHA statement on cost/value methodology in clinical practice guidelines and performance measures: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on performance measures and task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 2304-2322.
- Tice JA, Kazi DS, Pearson SD. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) inhibitors for treatment of high cholesterol levels: effectiveness and value. *JAMA Intern Med*, 2016, 176: 107-108.
- Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol*, 2003, 92: 152-160.
- McKenney JM, Jones PH, Adamczyk MA et al. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin*, 2003, 19: 689-698.
- Pitt B, Loscalzo J, Monyak J et al. Comparison of Lipid-Modifying Efficacy of Rosuvastatin Versus Atorvastatin in Patients With Acute Coronary Syndrome (from the LUNAR Study). *Am J Cardiol*, 2012, 109: 1239-1246.
- Collins R, Reith C, Emberson J et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*, 2016, 388: 2532-2561.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ДИСЛИПИДЕМИЙ

В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Статья посвящена ведению пациентов с дислипидемиями и современным подходам к их терапии. Подробно разобрана роль фармакологических и нефармакологических методов лечения, а также новых групп препаратов для коррекции нарушений липидного обмена. Отмечена роль ингибиторов PCSK9 в первичной и вторичной профилактике дислипидемий.

Ключевые слова: дислипидемии, эволокумаб, факторы риска, профилактика, лечение.

S.S. YAKUSHIN, MD, Prof., E.V. FILIPPOV, MD, V.S. PETROV, PhD in medicine

FGBOU VO RyazMSU of the Ministry of Health of Russia, Ryazan

MODERN APPROACHES TO DYSLIPIDEMIA TREATMENT IN CLINICAL PRACTICE

The article deals with the management of patients with dyslipidemias and modern approaches to their treatment. The role of pharmacological and nonpharmacological treatments, as well as new groups of drugs for correcting lipid violations were considered in detail. The role of PCSK9 inhibitors in primary and secondary prevention of dyslipidemias was noted.

Keywords: dyslipidemia, Evolokumab, risk factors, prevention, treatment.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смертности в мире. Так, в 2012 г., по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), от ССЗ погибло 17 500 000 человек, что составило 46% всех хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) [1]. Из этих смертей 7 400 000 были связаны с коронарной болезнью сердца (КБС), 6 700 000 – с инсультом, 3 400 000 – с сердечной недостаточностью, аритмиями, гипертензией, кардиомиопатиями, хронической ревматической болезнью сердца и другой патологией клапанов [2].

В большинстве стран абсолютное количество смертей от ССЗ растет из-за увеличения продолжительности жизни и старения популяции [2]. Если скорректировать мировой тренд сердечно-сосудистой смертности на старение, то с 2000 по 2012 г. по прогнозам отмечалось снижение этого показателя на 16% [1]. Это связано со снижением частоты традиционных факторов риска, и прежде всего курения, уровня популяционного артериального давления (АД), а также улучшением качества лечения. Эти тренды наиболее выражены в странах с высоким уровнем экономического развития по сравнению со странами с низким и средним уровнем [3, 4].

ФАКТОРЫ РИСКА

Всего четыре поведенческих фактора риска «управляють» глобальной эпидемией ССЗ: курение, избыточное потребление алкоголя, нерациональное питание, низкая физическая активность. Регулярное курение ответственно за 10% всех смертей от ССЗ [5]. Превалентность этого фактора риска снижается среди лиц от 15 лет и старше как у мужчин, так и у женщин с 27% (2000 г.) до 21% (2013 г.) [6].

Избыточное потребление алкоголя было связано с 780 381 сердечно-сосудистой смертью в 2012 г. [7]. В

течение последнего десятилетия потребление алкоголя снижается в странах Восточной Европы и некоторых африканских странах [8]. В других западных странах тренды этого фактора риска разнонаправленны и связаны с различными ограничительными мерами в разных регионах Евросоюза [9].

Основными элементами нерационального питания, влияющими на сердечно-сосудистую смертность, являются: сатурированные жиры, трансжиры, соль и недостаточное потребление фруктов и овощей. Потребление сатурированных жиров и трансжиров в течение двух последних десятилетий в мире немного снизилось, однако остается высоким в ряде стран Африки, Латинской Америки и Южной Азии [10]. Недостаточное потребление фруктов и овощей связано с 11% смертей от КБС и с 9% – от инсульта [10]. Этот фактор все еще играет важную роль в мире, за исключением некоторых стран с высоким уровнем экономического развития [11]. Избыточное потребление соли также является важным фактором. Опыт Финляндии показывает, что ограничение соли снижает риск смерти от инсульта [12].

Глобальные данные по низкой физической активности ограничены. Однако частота этого фактора риска в странах с высоким уровнем экономического развития в 2 раза выше, чем в экономически низкоразвитых странах (33% против 17%) [5].

Высокая частота факторов риска и их вклад в сердечно-сосудистую смертность в мире привели к тому, что на 66-й Ассамблее ВОЗ в 2013 г. были приняты Глобальные цели профилактики и контроля ХНИЗ (табл. 1) [13].

Существуют и другие факторы риска, вносящие определенный вклад в сердечно-сосудистую смертность. Одним из этих факторов является нарушение обмена холестерина (ХС) и липопротеинов.

ДИСЛИПИДЕМИИ

Связь концентрации общего ХС и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с риском развития ССЗ как у мужчин, так и у женщин установлена давно [14]. В метаанализе, основанном на результатах 61 исследования 55 тыс. смертей от заболеваний сердца и сосудов, концентрация общего ХС в плазме положительно коррелировала со смертностью от КБС у пациентов среднего и пожилого возраста вне зависимости от уровня АД [15].

Сама по себе гиперхолестеринемия не имеет симптомов, а лишь указывает на повышенный риск [16]. За исключением редких случаев наследственных расстройств обмена липидов, таких как семейная гиперхолестеринемия, повышенная концентрация ХС может быть связана с любым риском развития КБС. Для здорового некурящего человека она практически не имеет значения, но увеличивается с повышением числа других факторов риска и может быть в 10 раз выше для человека того же возраста, но курящего [17, 18]. Самый высокий абсолютный риск, ассоциированный с высокой концентрацией ХС, отмечен у людей, уже имеющих проявления КБС или страдающих сахарным диабетом [19].

Снижение уровня ХС в общей популяции значительно уменьшает вероятность развития новых случаев КБС. Уменьшение концентрации общего ХС в крови всего на 1% ведет к снижению риска развития различных форм заболевания на 2,5%. Так, в США с 1968 г. смертность, связанная с ИБС, снизилась на 30%. Это в определенной мере, помимо других причин, связывается с уменьшением концентрации сывороточного ХС у населения страны на 0,6–0,8 ммоль/л [20].

Таблица 1. Глобальные цели профилактики и контроля ХНИЗ к 2025 г. (адаптировано из [13])

Индикатор	Цель
Снижение преждевременной смертности от ССЗ, рака, диабета и хронических респираторных заболеваний	25%
Снижение избыточного потребления алкоголя	Как минимум 10%
Снижение уровня низкой физической активности	30%
Снижение уровня среднего потребления соли/натрия	30%
Снижение частоты курения	30%
Снижение частоты повышенного АД	25%
Повышение частоты диабета и ожирения	Остановить!
Количество пациентов, получающих лекарственную терапию и профилактическое консультирование (включая контроль гликемии) по поводу ангинозных приступов и инсульта	Как минимум 50%
Доступность основных медицинских технологий и препаратов, включая дженерики, необходимых для лечения основных ХНИЗ	Как минимум 80%

Показатели ХС и липопротеинов в настоящее время рассматриваются в рамках комплексной оценки риска. Согласно рекомендациям ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016 г., уровень общего ХС необходимо исследовать для оценки общего риска развития ССЗ при использовании шкалы SCORE [21]. Измерение уровня ЛПНП также рекомендуется в качестве основного показателя липидного обмена при проведении скрининга, оценке сердечно-сосудистого риска, диагностике и лечении [21].

Связь концентрации общего ХС и липопротеинов низкой плотности с риском развития ССЗ как у мужчин, так и у женщин установлена давно. В метаанализе, основанном на результатах 61 исследования 55 тыс. смертей от заболеваний сердца и сосудов, концентрация общего ХС в плазме положительно коррелировала со смертностью от КБС у пациентов среднего и пожилого возраста вне зависимости от уровня АД

Роль ЛПНП в развитии атеросклеротической бляшки подтверждается целым рядом молекулярных, патологических и эпидемиологических исследований. Исследование ARIC, включившее 13 342 лица, которым было проведено генотипирование, показало, что низкий уровень ЛПНП снижает риск развития ССЗ, несмотря на высокую превалентность других факторов риска [22]. Исходно низкие значения ЛПНП, в т. ч. генетически детерминированные, тоже ассоциировались с меньшим сердечно-сосудистым риском. Так, мутации аллелей PCSK9, связанные с более низким, чем в группе контроля, уровнем ЛПНП (на 0,5 ммоль/л), уменьшали инцидентность КБС на 50%, а различия на 1 ммоль/л снижали частоту этого заболевания уже на 88% [22, 23]. В рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) также было показано, что снижение уровня ЛПНП уменьшает риск сердечно-сосудистых событий. Так, в метаанализе СТТ снижение уровня ЛПНП с помощью статинов на 1,0 ммоль/л ассоциировалось со снижением относительного риска (ОР) смертности от всех причин на 10% (ОР 0,90, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,87–0,93), больших коронарных событий – на 24% (ОР 0,76, 95% ДИ 0,73–0,79), инсульта – на 15% (ОР 0,85, 95% ДИ 0,80–0,89) [24, 25].

ЦЕЛИ КОРРЕКЦИИ ДИСЛИПИДЕМИЙ

На сегодняшний день целевой уровень ЛПНП до конца не определен, поскольку существует неуклонная связь между уровнем снижения этого показателя и снижением риска. Кроме того, в исследованиях пока не выявлена концентрация ЛПНП, при которой польза или вред были бы определены [21].

Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016 г., основываясь на результатах РКИ со статинами, клинических наблюдений, исследований в области генетики и эпидемиологии, фундаменталь-

Таблица 2. Целевые уровни ЛПНП при проведении лечения (адаптировано из [21])

Группа риска SCORE	Целевой уровень ЛПНП	Класс	Уровень
Очень высокий	<1,8 ммоль/л (<70 мг/дл) или снижение по меньшей мере на ≥50% при исходном значении между 1,8 и 3,5 ммоль/л (70 и 135 мг/дл)	I	B
Высокий	<2,6 ммоль/л (100 мг/дл) или снижение по меньшей мере на ≥50% при исходном значении между 2,6 и 5,2 ммоль/л (100 и 200 мг/дл)	I	B
Умеренный и низкий	<3,0 ммоль/л (<115 мг/дл)	Ila	C

ных научных исследований определили целевые значения ЛПНП как основную мишень терапии нарушений липидного обмена (табл. 2).

В данных рекомендациях целевой уровень ЛПНП зависит от уровня риска SCORE, который оценивает фатальные сердечно-сосудистые события, связанные с атеросклерозом, в течение ближайших 10 лет. Данная шкала не оценивает общий риск, однако исследованиями установлено, что он приблизительно в три раза выше риска SCORE [21]. Стратегии вмешательства в зависимости от уровня риска и уровня ЛПНП представлены в таблице 3.

ТЕРАПИЯ ДИСЛИПИДЕМИЙ

В основе терапии дислипидемий лежат изменение образа жизни и диета. Положительный эффект этих факторов представлен в таблице 4. Однако эти мероприятия не всегда эффективно снижают уровень ЛПНП до целевых значений, что требует применения более агрессивных профилактических стратегий.

РОЛЬ НУТРИЦЕВТИКОВ

Нутрицевтики потенциально способны модифицировать липидный спектр плазмы крови, что может уменьшить бремя ССЗ [25]. В настоящий момент к ним относят стеролы/станолы, полифенолы, спинулину.

Употребление стеролов/станолов в пищу ассоциировано с уменьшением уровня общего ХС, циркулирующего в крови человека [26]. Они преимущественно действуют на ЛПНП и очень незначительно – на липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) и триглицериды (ТГ) [27, 28]. Механизм действия стеролов/станолов связан с уменьшением абсорбции ХС в кишечнике, регуляцией ЛПНП-рецепторов печени и уменьшением продукции эндогенного ХС [29]. Их регулярный прием в качестве биологической добавки может снизить уровень ЛПНП на 10% [30]. Метаанализ 15 РКИ подтвердил, что совместный прием стеролов/станолов и статинов приводил к дополнительному уменьшению концентрации ХС и ЛПНП, не влияя на ЛПВП и ТГ [31, 32]. Другой метаанализ исследований, где эти нутрицевтики добавлялись к диете, не продемонстрировал дополнительного снижения уровней липидного спектра [33]. Последний большой трайл подтвердил, что употребление фитостеролов может быть ассоциировано с уменьшением риска инфаркта миокарда у мужчин, но это не влияет на уменьшение риска ССЗ [34]. Такие противоречивые данные требуют дальнейших исследований.

Несколько исследований показали, что полифенолы способны влиять на концентрацию липидов плазмы [35]. Так, употребление здоровыми лицами 700 мг экстракта виноградных полифенолов в сутки ассоциировалось со снижением уровня ХС и ЛПНП [36]. Однако метаанализ 9 исследований, включивший 390 человек, не продемонстрировал никакого влияния на липидный спектр [37, 38]. Также существуют противоречивые данные о пользе ресвератрола. В последнем метаанализе не выявлено связи между ним и концентрацией ХС, ЛПНП, ТГ и глюкозой [39]. Метаанализ 6 исследований полифе-

Таблица 3. Стратегии вмешательства в зависимости от риска SCORE и уровня ЛПНП (адаптировано из [21])

Риск SCORE	Уровень ЛПНП				
	<70 мг/дл, <1,8 ммоль/л	70 до <100 мг/дл, 1,8 до <2,6 ммоль/л	100 до <155 мг/дл, 2,6 до <4,0 ммоль/л	155 до <190 мг/дл, 4,0 до <4,9 ммоль/л	≥190 мг/дл, ≥4,9 ммоль/л
Низкий	Вмешательство в липидный обмен не требуется	Вмешательство в липидный обмен не требуется	Вмешательство в липидный обмен не требуется	Вмешательство в липидный обмен не требуется	Изменение образа жизни, при необходимости – лекарственная терапия
Умеренный	Вмешательство в липидный обмен не требуется	Вмешательство в липидный обмен не требуется	Изменение образа жизни, при необходимости – лекарственная терапия	Изменение образа жизни, при необходимости – лекарственная терапия	Изменение образа жизни, при необходимости – лекарственная терапия
Высокий	Вмешательство в липидный обмен не требуется	Изменение образа жизни, при необходимости – лекарственная терапия	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии
Очень высокий	Изменение образа жизни, при необходимости – лекарственная терапия	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии	Изменение образа жизни и немедленное начало лекарственной терапии

нолов какао-бобов показал значимое снижение уровня ЛПНП, но только у лиц с повышенным риском ССЗ [40]. Flaviola Health Study продемонстрировало снижение концентрации ХС на 0,20 ммоль/л, ЛПНП – на 0,17 ммоль/л, повышение ЛПВП – на 0,10 ммоль/л у лиц с низким риском, в течение 1 мес. принимавших флавоноиды какао-бобов [41]. Однако несмотря на снижение показателей липидного спектра, вопрос влияния полифенолов какао-бобов на риск ССЗ остается открытым и требует проведения хорошо спланированных РКИ.

С другой стороны, метаанализы и исследования полифенолов зеленого и черного чая показали значимое уменьшение уровня ХС и ЛПНП при их регулярном употреблении. При этом черный чай был более эффективным в снижении уровня ЛПНП у лиц с гиперхолестеринемией и другими маркерами повышенного сердечно-сосудистого риска [42–45].

Еще одним нутрицевтиком, который может влиять на липидный спектр, является спирулина (*Spirulina Maxima*). В исследованиях и метаанализе была показана ее способность снижать уровень ХС и ЛПНП [46]. При этом выявлен дозозависимый эффект этой добавки на концентрацию липидов плазмы [47, 48].

Таблица 4. Влияние изменений образа жизни на уровень липидов [21]

Изменения образа жизни	Выраженность эффекта	Уровень
Изменения образа жизни для снижения уровня общего ХС и ЛПНП		
Снижение количества трансжиров, поступающих с пищей	+++	A
Снижение количества насыщенных жиров, поступающих с пищей	+++	A
Увеличение в рационе количества продуктов, богатых пищевыми волокнами	++	A
Прием пищи, обогащенной фитостеролами	++	A
Употребление красного дрожжевого риса	++	A
Снижение избыточной массы тела	++	A
Снижение количества холестерина, поступающего с пищей	+	B
Увеличение уровня регулярной физической активности	+	B
Использование продуктов, содержащих соевый белок	+/-	B
Изменения образа жизни для снижения уровня ТГ		
Снижение избыточной массы тела	+++	A
Снижение употребления алкоголя	+++	A
Увеличение уровня регулярной физической активности	++	A
Снижение общего количества углеводов, поступающих с пищей	++	A
Использование добавок, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты	++	A
Снижение потребления моно- и дисахаридов	++	B
Замена насыщенных жиров моно- и полиненасыщенными жирами	+	B
Изменения образа жизни для повышения уровня ЛПВП		
Снижение потребления трансжиров с пищей	+++	A
Увеличение уровня регулярной физической активности	+++	A
Снижение избыточной массы тела	++	A
Снижение количества углеводов, поступающих с пищей, и замена их на ненасыщенные жиры	++	A
Умеренное употребление алкоголя	++	B
Отказ от курения	+	B
Выбор продуктов из числа углеводов, содержащих большое количество пищевых волокон и обладающих низким гликемическим индексом	+/-	C
Снижение потребления моно- и дисахаридов	+/-	C

СТАТИНЫ

Публикация рекомендаций по лечению дислипидемий с целью уменьшения атеросклеротического кардиоваскулярного риска у взрослых в 2013 г. открыла дискуссию о необходимости приема статинов для первичной профилактики и об их дозах [49].

Исследования по первичной и вторичной профилактике неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов показывают, что лечение 10 тыс. пациентов в течение 5 лет этими препаратами приводит к 1 случаю рабдомиолиза, 5 случаям миопатий, 75 новым случаям диабета и 7 – геморрагического инсульта, предотвращая при этом 1 тыс. событий у пациентов с ССЗ и 500 – у лиц с повышенным риском [50].

Несмотря на это, пациенты, принимающие статины, имеют значимый резидуальный риск. По данным метаанализов, в течение 5 лет остаточный риск больших сердечно-сосудистых событий составил 22% среди пациентов с ССЗ и 10% – среди лиц без ССЗ [51, 52]. По данным исследований, ЛПНП является маркером резидуального риска даже при снижении его уровня до менее чем 2 ммоль/л [53, 54]. Однако остаточный риск может быть связан и с влиянием других факторов, которые могут быть индивидуальными у различных пациентов [55].

Исследование IMPROVE-IT, в которое были включены пациенты, перенесшие острый коронарный синдром и получающие симвастатин или симвастатин + эзетимиб, показало, что добавление второго препара-

та снижало уровень ЛПНП приблизительно на 24%. Результатом этого стало значимое снижение риска сердечно-сосудистых событий после 7 лет наблюдения (отношение шансов (ОШ) 0,94, 95% ДИ 0,89–0,99, $p = 0,016$) [56]. Однако стало сюрпризом отсутствие влияния дополнительного снижения уровня ЛПНП на смертность от всех причин и кардиоваскулярную смертность. Следует отметить, что предыдущие исследования, сравнивающие стандартные и высокие дозы статинов, также не продемонстрировали положительного влияния на смертность от всех причин [57].

ИНГИБИТОРЫ PCSK9

В 2015 г. Food and Drug Administration одобрила два новых липид-модифицирующих препарата, относящихся к группе ингибиторов пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексина типа 9 (PCSK9), – эволокумаб и алирокумаб. Механизм действия этой группы препаратов связан со снижением уровня PCSK9 в плазме крови, что ведет к более высокой экспрессии рецепторов ЛПНП на клеточной поверхности и, как следствие, к уменьшению циркулирующих ЛПНП [21]. Эти препараты применяются как дополнительная терапия к диете и максимально переносимой дозе статинов у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией или назначаются при наличии атеросклеротического заболевания, требующего снижения уровня ЛПНП. Эволокумаб имеет дополнительное показание – гомозиготная семейная гиперхолестеринемия [58].

Кроме этих двух препаратов сегодня исследуется еще один ингибитор PCSK9 – LY3015014. Четвертый из этой группы препарат – бокоцизумаб был отозван в связи с высокой иммуногенностью и недостаточным снижением уровня ЛПНП [59].

Одним из первых исследований, подтвердивших эффективность эволокумаба, было The Open-Label Study of Long Term Evaluation Against LDL-cholesterol (OSLER), включившее 4 465 пациентов, завершивших одно из 12 исследований II-III фазы и получавших препарат в дозе 420 мг каждые 4 нед. [60]. В этом исследовании в группе эволокумаба было достигнуто снижение уровня ЛПНП на 61%. Частота серьезных нежелательных явлений не отличалась от таковой в контрольной группе (7,5% против 7,5%, $p > 0,05$). Снижение частоты комбинированной точки (смерть, инфаркт миокарда, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, коронарная реваскуляризация, инсульт, транзиторная ишемическая атака и госпитализация по поводу сердечной недостаточности) в OSLER составила 53% (ОШ 0,47, 95% ДИ 0,28–0,78) [60].

В исследовании FOURIER, включившем 27 564 пациента с атеросклеротическим заболеванием и ЛПНП $\geq 1,8$ ммоль/л, оценивались уровень снижения ЛПНП и его влияние на смертность [61]. 81% участников этого трайла имели инфаркт миокарда в анамнезе и средний уровень ЛПНП 2,4 ммоль/л. На фоне подкожного введения эволокумаба снижение уровня ЛПНП составило 59%, 42%

пациентов достигли целевых значений этого показателя. После 2,2 года наблюдения частота первичной комбинированной конечной точки уменьшилась на 15% (ОШ 0,85, 95% ДИ 0,79–0,92, $p < 0,001$), а вторичной конечной точки – на 20% (ОШ 0,80, 95% ДИ 0,73–0,88, $p < 0,001$). Анализ показал, что абсолютный риск различался между группой эволокумаба и контрольной группой на 2% к трем годам наблюдения. При этом количество пациентов, которых необходимо лечить, составило 50 [61]. Кроме того, в исследовании GLAGOV, включившем 968 пациентов с КБС, подтвержденной коронароангиографией, было показано значимое уменьшение объема атеросклеротической бляшки при приеме эволокумаба по сравнению с таковым в группе, получавшей монотерапию статинами ($-0,95\%$, $p < 0,001$ против $+0,05\%$, $p > 0,05$). Примечательно, что в этом исследовании 98% пациентов уже принимали статины [62].

Благодаря применению современных достижений медицины в лечении дислипидемий возможно значимое снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, однако они не всегда доступны пациентам, что требует разработки стратегий, которые помогут не только «приблизить» их к реальной клинической практике, но значительно снизить стоимость терапии при сохранении ее эффективности

Были опасения, что такое значительное снижение уровня ЛПНП будет иметь негативное влияние на развитие нейрокогнитивных событий. В исследовании OSLER их частота составила 0,9% в группе эволокумаба и 0,3% в группе контроля. Однако эти данные не подтвердились в субисследовании EBBINGHAUS, куда было включено 1 974 пациента [63].

С учетом того, что ингибиторы PCSK9 являются моноклональными антителами и только вышли на рынок, ориентировочная ежегодная стоимость терапии этими препаратами оценивается в 14 тыс. долл. США. Учитывая, что около 20 млн человек соответствуют показаниям к их применению, ориентировочное бремя лечения дислипидемий в США составляет 280 млрд долл. в год [64]. Однако такая стоимость значительно превышает приемлемое значение QALY менее 100 тыс. долл., что отражается на частоте разрешения использования этих препаратов контролирующими органами [65]. Исследование Symphony study продемонстрировало, что около 80% первичных назначений ингибиторов PCSK9 в США были отозваны, и только 25–50% пациентов в итоге получили необходимый препарат [66].

Эти данные не соответствуют двум последним целям Глобальной профилактики ХНИЗ, что ставит вопрос о необходимости разработки новых подходов к лечению пациентов с дислипидемией. Так, одним из вариантов снижения стоимости и увеличения доступности технологий для лечения дислипидемии является создание алгоритма STEP-терапии (пошаговой терапии) [67]. Шаг 1

включает в себя назначение обычной липид-модифицирующей терапии (в т. ч. и дженериков). Шаг 2 – назначение оригинальных препаратов в соответствии с предпочтениями плательщика, страховых компаний и системы медицинской помощи. Шаг 3 – назначение других оригинальных препаратов, в т. ч. имеющих высокую стоимость [67].

ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ ДИСЛИПИДЕМИЙ

Перспективы лечения дислипидемий сегодня связаны с ингибированием PCSK9. В ряде исследований на животных было показано, что введение «малой интерферирующей РНК» (siRNA) позволяет значимо снизить уровень PCSK9. Дальнейшее изучение siRNA привело к созданию инклизирана – длительно действующего синтетического аналога siRNA, который имеет подкожный путь введения. Исследование I фазы на здоровых добровольцах показало, что однократное введение 300 мг инклизирана снижало уровень PCSK9 на 75%, а ЛПНП – на 51% до 6 мес. и дольше. Две дозы препарата снижали уровень ЛПНП на 57% за 6 мес. [68]. Инклизиран хорошо переносился, что позволило планировать исследования III фазы [69].

В настоящее время также ведутся интенсивные исследования в области поиска эффективных лекарственных

препаратов, способных повышать уровень ЛПВП и апоА1. Среди них основной интерес представляют пептиды-миметики апоА1, которые не только способствуют высвобождению ХС из клеток, но и обладают противовоспалительным и иммуномодулирующим действием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря применению современных достижений медицины в лечении дислипидемий возможно значимое снижение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, однако они не всегда доступны пациентам, что требует разработки стратегий, которые помогут не только «приблизить» их к реальной клинической практике, но и значительно снизить стоимость терапии при сохранении ее эффективности.

Лечение дислипидемий должно основываться не только на применении лекарственных препаратов, но и на модификации традиционных факторов риска, что может дополнительно улучшить прогноз пациента.

Наиболее перспективными препаратами, позволяющими значительно уменьшить бремя дислипидемий в клинической практике, являются ингибиторы PCSK9, которые наиболее эффективно снижают не только уровень ЛПНП, но и сердечно-сосудистый риск.



ЛИТЕРАТУРА

- Global Health Estimates: Deaths, disability-adjusted life year (DALYs), years of life lost (YLL) and years lost due to disability (YLD) by cause, age and sex, 2000–2012. Geneva: World Health Organization. Доступно по ссылке: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/ Дата последнего обзора: 30/07/2017.
- Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA et al. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation*, 2014, 129: 1483–92.
- Di Cesare M, Bennett JE, Best N et al. The contributions of risk factor trends to cardiometabolic mortality decline in 26 industrialized countries. *Int J Epidemiol*, 2013, 42: 838–48.
- World Health Organization. Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014. Geneva: World Health Organization, 2013.
- World Health Organization. WHO global report on trends in tobacco smoking 2000–2025. Доступно по ссылке: <http://www.who.int/tobacco/publications/surveillance/report-on-trendstobaccosmoking/en/> Дата последнего обзора: 30/07/2017.
- Rehm J, Shield KD, Roerecke M et al. Modelling the impact of alcohol consumption on cardiovascular disease mortality for comparative risk assessments: an overview. *BMC Public Health*, 2016, 16: 363.
- Allamani A, Prina F. Why the Decrease in Consumption of Alcoholic Beverages in Italy between the 1970s and the 2000s? Shedding Light on an Italian Mystery. *Contemporary Drug Problems*, 2007, 34: 187–197.
- World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2014. Geneva: WHO, 2014.
- Micha R, Khatibzadeh S, Shi P et al. Global, regional, and national consumption levels of dietary fats and oils in 1990 and 2010: a systematic analysis including 266 country-specific nutrition surveys. *BMJ*, 2014, 348: 2272.
- World Health Organization. Global Health Risks. Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: WHO Press, 2009.
- Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of the joint WHO/FAO expert consultation. WHO Technical Report Series, No. 916 (TRS 916). Доступно по ссылке: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/trs916/en/> Дата последнего обзора: 30/07/2017.
- Vartiainen E, Laatikainen T, Peltonen M et al. Thirty-five-year trends in cardiovascular risk factors in Finland. *Int J Epidemiol*, 2010, 39: 504–18.
- World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020. Geneva: WHO Press, 2013.
- Lewington S et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. *Lancet*, 2007, 370: 1829–1839.
- Ridker PM et al. HDL cholesterol and residual risk of first cardiovascular events after treatment with potent statin therapy: An analysis from the JUPITER trial. *Lancet*, 2010, 376: 333–341.
- Bollyky TJ et al. Understanding The Relationships Between Noncommunicable Diseases, Unhealthy Lifestyles, And Country Wealth. *Health Aff (Millwood)*, 2015, 34(9): 1464–1471.
- Кожевникова О.В., Смирнов И.Е. Факторы риска сердечно-сосудистой патологии у детей: свойства сосудов и атеросклероз. *Рос. педиатр. журн.*, 2015, 18(4): 36–42.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 2004, 364: 937–952.
- Джахангиров Т.Ш. Сахарный диабет как проблема современной кардиологии. *Кардиология*, 2005, 45(10): 55–61.
- Мировая статистика здравоохранения – 2013. Женева: ВОЗ, 2014. 168 с.
- Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016 года. *Российский кардиологический журнал*, 2017, 5 (145): 7–77.
- Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*, 2006, 354: 1264–1272.
- Chen Z, Peto R, Collins R, MacMahon S, Lu J, Li W. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *BMJ*, 1991, 303: 276–282.

24. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA*, 1986, 256: 2823–2828.
25. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*, 2015, 385(9976): 1397–1405.
26. Sahebkar A, Serban MC, Gluba-Brzózka A et al. Lipid-modifying effects of nutraceuticals: An evidence-based approach. *Nutrition*, 2016, 32: 1179–92.
27. Andersson SW, Skinner J, Ellegard L et al. Intake of dietary plant sterols is inversely related to serum cholesterol concentration in men and women in the EPIC Norfolk population: A cross-sectional study. *Eur J Clin Nutr*, 2004, 58: 1378–85.
28. Wang P, Chen YM, He LP et al. Association of natural intake of dietary plant sterols with carotid intima-media thickness and blood lipids in Chinese adults: A cross-section study. *PLoS One*, 2012, 7: e32736.
29. Gylling H, Plat J, Turley S et al. for the European atherosclerosis society consensus panel on phytosterols. Plant sterols and plant stanols in the management of dyslipidaemia and prevention of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*, 2014, 232: 346–60.
30. De Jong A, Plat J, Mensink RP. Metabolic effects of plant sterols and stanols. *J Nutr Biochem*, 2003, 14: 362–9.
31. Amir Shaghghi M, Abumweis SS, Jones PJ. Cholesterol-lowering efficacy of plant sterols/stanols provided in capsule and tablet formats: results of a systematic review and meta-analysis. *J Acad Nutr Diet*, 2013, 113: 1494–503.
32. Ras RT, Geleijnse JM, Trautwein EA. LDL cholesterol-lowering effect of plant sterols and stanols across different dose ranges: A meta-analysis of randomised controlled studies. *Br J Nutr*, 2014, 112: 214–9.
33. Amir Shaghghi M, Abumweis SS, Jones PJ. Cholesterol-lowering efficacy of plant sterols/stanols provided in capsule and tablet formats: results of a systematic review and meta-analysis. *J Acad Nutr Diet*, 2013, 113: 1494–503.
34. Han S, Jiao J, Xu J et al. Effects of plant stanol or stanol-enriched diets on lipid profiles in patients treated with statins: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*, 2016, 6: 31337.
35. Ras RT, van der Schouw YT, Trautwein EA et al. Intake of phytosterols from natural sources and risk of cardiovascular disease in the European prospective investigation into cancer and nutrition- the Netherlands (EPIC-NL) population. *Eur J Prev Cardiol*, 2015, 22: 1067–75.
36. Khadem-Ansari MH, Rasmi Y, Ramezani F. Effects of red grape juice consumption on high density lipoprotein-cholesterol, apolipoprotein AI, apolipoprotein B and homocysteine in healthy human volunteers. *Open Biochem J*, 2010, 4: 96–9.
37. Yubero N, Sanz-Buenhombre M, Guadarrama A et al. LDL cholesterol-lowering effects of grape extract used as a dietary supplement on healthy volunteers. *Int J Food Sci Nutr*, 2013, 64: 400–6.
38. Feringa HH, Laskey DA, Dickson JE et al. The effect of grape seed extract on cardiovascular risk markers: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Diet Assoc*, 2011, 111: 1173–81.
39. Sahebkar A, Serban C, Ursoniu S et al. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration Group. Lack of efficacy of resveratrol on C-reactive protein and selected cardiovascular risk factors—Results from a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*, 2015, 189: 47–55.
40. Jia L, Liu X, Bai YY et al. Short-term effect of cocoa product consumption on lipid profile: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*, 2010, 92: 218–25.
41. Sansone R, Rodriguez-Mateos A, Heuel J et al. Cocoa flavanol intake improves endothelial function and Framingham Risk Score in healthy men and women: a randomized, controlled, double-masked trial: the Flaviola Health Study. *Br J Nutr*, 2015, 114: 1246–55.
42. Zheng XX, Xu YL, Li SH et al. Green tea intake lowers fasting serum total and LDL cholesterol in adults: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*, 2011, 94: 601–10.
43. Kim A, Chiu A, Barone MK et al. Green tea catechins decrease total and low-density lipoprotein cholesterol: a systematic review and meta-analysis. *J Am Diet Assoc*, 2011, 111: 1720–9.
44. Hartley L, Flowers N, Holmes J et al. Green and black tea for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 18: CD009934.
45. Zhao Y, Asimi S, Wu K et al. Black tea consumption and serum cholesterol concentration: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*, 2015, 34: 612–9.
46. Torres-Duran PV, Ferreira-Hermosillo A, Juarez-Oropeza MA. Antihyperlipemic and antihypertensive effects of Spirulina maxima in an open sample of Mexican population: a preliminary report. *Lipids Health Dis*, 2007, 6: 33.
47. Mazokopakis EE, Starakis IK, Papadomanolaki MG et al. The hypolipidaemic effects of Spirulina (Arthrospira platensis) supplementation in a Cretan population: a prospective study. *J Sci Food Agric*, 2014, 94: 432–7.
48. Serban MC, Sahebkar A, Dragan S et al. A systematic review and meta-analysis of the impact of Spirulina supplementation on plasma lipid concentrations. *Clin Nutr*, 2016, 35: 842–51.
49. Stone NG, Robinson JG, Lichtenstein AH et al. ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(25 pt B): 2889–2934.
50. Collins R, Reith C, Emberson J et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*, 2016, 388(10059): 2532–2561.
51. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, for the Cholesterol Treatment Trialists, Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 2010, 376: 1670–1681.
52. Baigent C, Keech A, Kearney PM, for the Cholesterol Treatment Trialists, Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 2005, 366: 1267–1278.
53. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, for the Cholesterol Treatment Trialists, Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 2010, 376: 1670–1681.
54. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, for the Cholesterol Treatment Trialists, The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*, 2012, 380: 581–590.
55. Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP et al. The residual risk reduction initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol*, 2008, 102: 1–34.
56. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2015, 372(25): 2387–2397.
57. Murphy SA, Cannon CP, Blazing MA et al. Adding ezetimibe to simvastatin for the secondary prevention of cardiovascular disease: is it useful? *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67: 3025–3026.
58. Baum SJ, Toth PP, Underberg JA, Jellinger P, Ross J, Wilemon K. PCSK9 inhibitor access barriers – issues and recommendations: Improving the access process for patients, clinicians and payers. *Clinical Cardiology*, 2017, 40: 243–254.
59. Wong ND, Rosenblit PD, Greenfield RS. Advances in dyslipidemia management for prevention of atherosclerosis: PCSK9 monoclonal antibody therapy and beyond. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2017, 7(Suppl 1): 11–20.
60. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. For the Open-Label Study of Long-Term Evaluation against LDL Cholesterol (OSLER) Investigators. Efficacy and safety of evolucumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*, 2015, 372: 1500–9.
61. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2017, 376: 1713–1722.
62. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T et al. Effect of evolucumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: The GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA*, 2016, 316: 2373–84.
63. No Evidence of Cognitive Issues When Evolocumab Added to Statin Therapy. Доступно по ссылке: <http://www.acc.org/about-acc/press-releases/2017/03/17/11/11/sat-8am-no-evidence-of-cognitive-issues-when-evolocumab-added-to-statin-therapy>. Дата последнего обзора: 30/07/2017.
64. Ioannidis JPA. Inconsistent Guideline Recommendations for Cardiovascular Prevention and the Debate About Zeroing in on and Zeroing LDL-C Levels With PCSK9 Inhibitors. Доступно по ссылке: <http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2645741?resultClick=1>. Дата последнего обзора: 30/07/2017.
65. Kazi DS, Moran AE, Coxson PG et al. Cost-effectiveness of PCSK9 Inhibitor Therapy in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA*, 2016, 316: 743–53.
66. PCSK9 inhibitors: payer dynamics. Symphony Health Solutions website. Доступно по ссылке: <http://science.sciencemag.org/content/232/4746/34.long>. Дата последнего обзора: 30/07/2017.
67. Baum SJ, Toth PP, Underberg JA, Jellinger P, Ross J, Wilemon K. PCSK9 inhibitor access barriers – issues and recommendations: Improving the access process for patients, clinicians and payers. *Clinical Cardiology*, 2017, 40: 243–254.
68. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A et al. A Highly Durable RNAi Therapeutic Inhibitor of PCSK9. *N Engl J Med*, 2017, 376: 41–51.
69. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA et al. LBCT.03: Insights from new therapeutic trials for lipids. ORION-1. Inclisiran inhibits PCSK9 synthesis by RNA interference. Planned interim analysis of a multi-center randomized controlled dose-finding trial. American Heart Association's Scientific Sessions 2016. November 12–16, 2016, New Orleans, LA.

ИННОВАЦИОННАЯ СТРАТЕГИЯ В ТЕРАПИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Статья посвящена инновационному препарату для лечения хронической сердечной недостаточности – комбинации ингибитора неприлизина сакубитрила и антагониста рецепторов ангиотензина II первого типа валсартана (сакубитрил/валсартан). Приведены результаты исследований, в которых сочетание сакубитрил/валсартан продемонстрировало эффективность у больных как с артериальной гипертензией, так и с сердечной недостаточностью. Показаны преимущества комбинации сакубитрил/валсартан по сравнению с другими препаратами, влияющими на компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, с позиций безопасности и эффективности у больных с сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, неприлизин, комбинация сакубитрил/валсартан.

N.A. JAANI, MD, Prof.

Evdokimov Moscow State Medical and Stomatologic University of the Ministry of Health of Russia

INNOVATIVE STRATEGY IN THERAPY OF CARDIAC INSUFFICIENCY

The article is devoted to the innovative drug to treat chronic cardiac insufficiency – a combination of sacubitril neprilysin inhibitor and first type angiotension II receptor antagonist valsartan (sacubitril/valsartan). Study results are provided in which a combination of sacubitril/valsartan demonstrated effectiveness in patients with arterial hypertension as well as with cardiac insufficiency. Advantages of a combination of sacubitril/valsartan as compared to other drugs affecting components of rennin-angiotension-aldosterone system from the point of view of safety and effectiveness in patients with cardiac insufficiency are demonstrated.

Keywords: cardiac insufficiency, rennin-angiotensin-aldosterone system, neprilysin, combination sacubitril/valsartan.

Компонентом эффективной терапии, снижающей сердечно-сосудистую смертность и улучшающей прогноз больных с сердечной недостаточностью (СН), являются препараты, подавляющие активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), оказывающей значимое влияние на патогенез СН. В настоящее время в данной терапии фокус смещается на систему деградации натрийуретических пептидов (НУП). Ферментом, способствующим деградации натрийуретического пептида, является нейтральная эндопептидаза (НЭП) [1]. НЭП широко представлены в эндотелиальных и гладкомышечных клетках, кардиомиоцитах, эпителиальных клетках почечных канальцев, а также в фибробластах, устойчиво обнаруживаются в легочной ткани, головном мозге, сердце и кишечнике. НЭП участвуют в инактивации не только НУП, но и таких эндогенных вазоактивных пептидов, как брадикинин и аденомедуллин, а также эндотелин-1 и ангиотензин II (АТ II). Установлено, что селективные ингибиторы НЭП предотвращают деградацию НУП *in vitro* и *in vivo*, а также повышают их биологическую активность. Кроме того, ингибиторы НЭП способны увеличивать энзиматическую конверсию большого эндотелина (big endothelin) в активную форму – эндотелин-1 [2].

Неприлизин представляет собой НЭП, которая разрушает несколько эндогенных вазоактивных пептидов,

включая НУП, брадикинин и аденомедуллин [3–5]. При СН повышенное содержание эндотелина, аргинин-вазопрессина и катехоламинов способствует стимулированию синтеза и высвобождения НУП. Как известно, НУП обладают защитными свойствами в отношении сердечно-сосудистой системы [1]. НУП снижают активность РААС, тормозят пролиферативные процессы [6, 7], способствуют блокированию высвобождения альдостерона, обладают натрийуретическим эффектом и снижают тонус сосудов [8, 9].

К НУП относят предсердный натрийуретический пептид (ПНУП), мозговой натрийуретический пептид (МНУП) и эндотелиальный натрийуретический пептид типа С (СНУП) [10, 11]. ПНУП и МНУП образуются в основном в кардиомиоцитах. Пусковым механизмом для синтеза ПНУП и ВНУП является повышение напряжения миокардиальной стенки [12–14]. СНУП образуется в клетках эндотелия и почечных канальцев. ПНУП выделяется кардиомиоцитами в виде активного гормона, а МНУП – как прогормон (proBNP1-108) [15]. ПНУП и МНУП снижают тонус симпатической нервной системы, усиливают проницаемость вен, вызывая перемещение жидкой части плазмы во внесосудистое пространство. МНУП действует на проксимальные и дистальные канальцы нефрона, при этом максимальный натрийуретический эффект осуществляется на уровне дистальных отделов нефрона [16].

Триггером для синтеза СНУП клетками эндотелия является выброс цитокинов и эндотелий-зависимых агонистов (ацетилхолин) [17–20]. Для СНУП также характерны выраженные кардиовазальные эффекты: снижение сердечного выброса, уменьшение давления наполнения левого желудочка, вазодилатация. При этом воздействие на почки у СНУП минимальное [11, 18]. Однако у СНУП наиболее выраженный антифиброзный эффект по сравнению с другими НУП.

Таким образом, кардиопротективные свойства НУП при СН крайне важны. Показано, что при артериальной гипертензии (АГ) наблюдается дефицит НУП, приводящий к нарушению натрийуреза; при хронической сердечной недостаточности (ХСН) также наблюдается дисбаланс гормонов системы НУП [21–28]. Поэтому синтез ингибиторов НЭП – значимый шаг в фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний, в частности СН. В ранее проведенных исследованиях изучалась комбинация ингибитора НЭП с ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Несомненно, блокада синтеза АТ II, обладающего выраженным сосудосуживающим, пролиферативным действием, активирующим симпато-адреналовую систему, способствующего задержке натрия, – главный механизм действия ингибиторов АПФ, являющихся стандартом в терапии СН [29–31].

Установлено, что селективные ингибиторы НЭП предотвращают деградацию НУП *in vitro* и *in vivo*, а также повышают их биологическую активность

Сравнение эффективности комбинированного препарата омапатрилата (ингибитора АПФ / ингибитора НЭП) и ингибиторов АПФ проводилось в нескольких многоцентровых исследованиях. В исследовании IMPRESS (Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomised trial) [32], в котором принимали участие 573 пациента с ХСН (NYHA II–IV, фракцией выброса (ФВ) < 40%), эффективность омапатрилата в дозе 40 мг/сут сравнивалась с эффективностью лизиноприла в дозе 20 мг/сут. Через 12 нед. толерантность к физическим нагрузкам одинаково возросла в обеих группах пациентов. После 6 мес. лечения отмечалась положительная, но не значительная тенденция в пользу омапатрилата в достижении комбинированных конечных точек смертности и госпитализации у пациентов с ХСН.

В более крупном исследовании OVERTURE (Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events) [33], в которое было включено 5770 пациентов с ХСН (NYHA II–IV, ФВ < 30%), омапатрилат назначался в дозе 40 мг/сут, препарат сравнения эналаприл – по 10 мг 2 р/сут. После периода наблюдения (14,5 мес.) не выявлено достоверных отличий эффективности двух схем терапии. Однако

в группе лечения омапатрилатом наблюдалось уменьшение риска сердечно-сосудистых смертельных исходов и госпитализации. У пациентов с исходным систолическим АД > 140 мм рт. ст. и ХСН был продемонстрирован хороший терапевтический эффект, но в группе пациентов с исходным АД < 120 мм рт. ст. было отмечено значительное количество (> 40%) гипотензивных состояний и головокружений.

Таким образом, оба клинических исследования засвидетельствовали некую позитивную тенденцию, но не показали каких-либо значительных преимуществ над ингибиторами АПФ.

Крупномасштабное исследование OCTAVE (Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial) [34], проводимое у 25 302 больных АГ, показало более выраженное снижение систолического АД у пациентов в группе омапатрилата по сравнению с контрольной группой принимающих эналаприл. Кашель с одинаковой частотой регистрировался в обеих группах, однако случаи ангионевротического отека чаще отмечались в группе лечения омапатрилатом (2,17% по сравнению с 0,68% в контрольной группе).

Со времени публикации результатов указанных испытаний значимым прорывом в кардиологии явились итоги исследования другой комбинации с ингибитором НЭП – препарата, содержащего ингибитор неприлизина сакубитрил и антагонист АТ II первого типа валсартан (комбинация сакубитрил/валсартан). Как известно, блокаторы рецепторов АТ (БРА) II первого типа являются альтернативой ингибиторам АПФ по данным результатов крупномасштабных исследований [35–37]. БРА II не влияют на метаболизм кининов в отличие от ингибиторов АПФ, поэтому потенциально имеют меньший риск развития ангионевротических осложнений. Комбинированный препарат LCZ696, состоящий из ингибитора неприлизина сакубитрила (AHU377) и БРА валсартана, был разработан для минимизации риска развития тяжелого ангионевротического отека [38, 39].

Триггером для синтеза СНУП клетками эндотелия является выброс цитокинов и эндотелий-зависимых агонистов (ацетилхолин). Для СНУП также характерны выраженные кардиовазальные эффекты: снижение сердечного выброса, уменьшение давления наполнения левого желудочка, вазодилатация

Сочетание сакубитрил/валсартан продемонстрировало эффективность у больных как с АГ, так и с СН. В крупном исследовании у больных АГ (n = 1328) препарат в дозах 200–400 мг показал преимущество в гипотензивном эффекте перед валсартаном в дозах 160–320 мг в виде дополнительного снижения АД на 5/3 и 6/3 мм рт. ст. [40]. Гипотензивный эффект комбинации сакубитрил/валсартан сопровождался более выраженным снижением

пульсового АД: на 2,25 и 3,32 мм рт. ст. соответственно в дозах 200 и 400 мг, что в настоящее время рассматривается как положительный прогностический фактор по влиянию на жесткость сосудистой стенки и сердечно-сосудистые исходы. Переносимость у больных АГ была хорошей, случаев ангионевротического отека не было отмечено. В исследовании PARAMOUNT сравнивали сакубитрил/валсартан с группой валсартана у 685 пациентов с ХСН II–IV функциональных классов (ФК) (NYHA) и сохраненной ФВ (45% и более) [41]. Сакубитрил/валсартан титровали до 200 мг 2 р/сут, а валсартан – до 160 мг 2 р/сут. Новый препарат обеспечивал существенное снижение уровня прогормона МНУП – NT-proBNP (первичная конечная точка) через 12 нед. (605 пг/мл против 835 мг/мл у получавших валсартан, $p = 0,005$), но не через 36 нед. терапии ($p = 0,20$), уменьшал объем левого предсердия, ФК ХСН, хорошо переносился больными.

Несомненно, блокада синтеза АТ II, обладающего выраженным сосудосуживающим, пролиферативным действием, активирующим симпато-адреналовую систему, способствующего задержке натрия, – главный механизм действия ингибиторов АПФ, являющихся стандартом в терапии СН

Три года назад на конгрессе Европейского общества кардиологов были обнародованы результаты исследования PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI (Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor) with ACEI (Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor) to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial) [42], которые стали значимыми в области лечения ХСН. PARADIGM-HF представляло собой международное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с параллельными группами (III фаза), изучавшее эффективность и безопасность комбинации сакубитрил/валсартан в сравнении с популярным ингибитором АПФ эналаприлом. При проведении исследования предполагалось проверить гипотезу о том, что применение комбинации сакубитрил/валсартан по сравнению с приемом ингибитора АПФ эналаприла будет более эффективно влиять на частоту развития осложнений и смертность больных с ХСН. Следует отметить, что PARADIGM-HF – это первое современное исследование в области СН, в котором предлагалась замена одного из основных элементов лечения таких пациентов, т. е. ингибитора АПФ.

В общей сложности в исследование PARADIGM-HF было включено 8436 пациентов в возрасте 18 лет или старше с СН, соответствующей II, III или IV ФК (NYHA), на фоне сниженной ФВ левого желудочка (40% или менее) (у большинства пациентов был II–III класс СН). Кроме того, для включения в исследование уровень МНУП должен был составлять не менее 150 пкг/мл (или N-концевого предшественника МНУП не менее 600 пкг/мл); в случае госпитализации по поводу утяжеления СН в течение предшествующих 12 мес. МНУП должен был быть не менее

100 пкг/мл (или N-концевого предшественника МНУП не менее 400 пкг/мл). В исследование можно было включать больных, принимавших в течение не менее 4 нед. стабильную дозу бета-блокатора и ингибитора АПФ (или БРА), которая должна была быть эквивалентной не менее чем 10 мг эналаприла. С использованием двойного слепого метода рандомизации больных распределяли в соотношении 1:1 в группу приема эналаприла (по 10 мг 2 р/сут) или комбинации сакубитрил/валсартан (по 200 мг 2 р/сут). Первичной конечной точкой была комбинация смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу СН, но исследование было спланировано таким образом, чтобы его мощность была также достаточна для выявления различий между показателями смертности от сердечно-сосудистых причин. В ходе исследования тщательно контролировались данные о случаях развития артериальной гипотонии, ухудшения функции почек, гиперкалиемии, кашля или ангионевротического отека. Медиана продолжительности наблюдения составила 27 мес. Исследование PARADIGM-HF было остановлено намного ранее запланированной даты ввиду того, что были получены статистически достоверные цифры в отношении влияния исследуемого препарата на первичные конечные точки: снижение сердечно-сосудистой смертности и комбинированного показателя «сердечно-сосудистая смертность + госпитализация по поводу декомпенсации СН». На момент остановки исследования первичная конечная точка была зафиксирована у 914 пациентов (21,8%) в группе сакубитрил/валсартан и у 1117 пациентов (26,5%) в группе эналаприла (ОР для группы LCZ696 составило 0,80; 95% ДИ, 0,73–0,87; $p < 0,001$). Умерло в общей сложности 711 пациентов (17,0%), получавших сакубитрил/валсартан, и 835 пациентов (19,8%) из группы эналаприла (ОР для смерти от всех причин 0,84; 95% ДИ, 0,76–0,93; $p < 0,001$); из них соответственно 558 (13,3%) и 693 (16,5%) человека умерли от сердечно-сосудистых причин (ОР 0,80; 95% ДИ, 0,71–0,89; $p < 0,001$).

Крупномасштабное исследование OCTAVE (Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial), проводимое у 25 302 больных АГ, показало более выраженное снижение систолического АД у пациентов в группе омапатрилата по сравнению с контрольной группой принимающих эналаприл

По сравнению с эналаприлом комбинация сакубитрил/валсартан также снизила на 21% риск госпитализации по поводу СН ($p < 0,001$) и уменьшила выраженность симптомов и физических ограничений в связи с СН ($p = 0,001$). Что касается безопасности, то в группе комбинации сакубитрил/валсартан было больше пациентов с гипотензией и несерьезными случаями ангионевротического отека, но нарушение функции почек, гиперкалиемия и кашель встречались реже, чем в группе эналаприла. Полученные результаты были расценены исследовате-

лями как прорыв в области изучения СН [43]. Отмечается, что по сравнению с другими испытаниями в связи с СН пациенты в PARADIGM-HF получали самую оптимальную терапию ХСН, с самой высокой частотой назначения бета-блокаторов (более 90%) и антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМР) (60%). Как видно из результатов исследования, препарат обладает неоспоримой клинической эффективностью у больных с СН.

По сравнению с эналаприлом комбинация сакубитрил/валсартан также снизила на 21% риск госпитализации по поводу СН ($p < 0,001$) и уменьшила выраженность симптомов и физических ограничений в связи с СН ($p = 0,001$)

В этом году опубликованы данные анализа гиперкалиемии у пациентов, включенных в исследование PARADIGM-HF [44]. Проводилось сравнение риска гиперкалиемии у пациентов с ХСН, принимающих комбинацию АМР + сакубитрил/валсартан, по сравнению с комбинацией АМР + эналаприл. В настоящее время применение АМР рекомендовано клиническими руководствами для пациентов с симптомами СН со сниженной ФВ для снижения заболеваемости и смертности [45, 46]. Однако использование АМР в сочетании с другими ингибиторами РААС увеличивает риск развития гиперкалиемии. Использование АМР было предложено исследователям, однако оставалось на их усмотрение. Сывороточный уровень калия измеряли при каждом визите пациента. Был проведен анализ частоты гиперкалиемии (уровень калия $> 5,5$ ммоль/л) и тяжелой гиперкалиемии (уровень калия $> 6,0$ ммоль/л) у пациентов, получавших или не получавших АМР исходно, а также риска развития гиперкалиемии у тех, кто начал лечение АМР недавно. Результаты показали, что по сравнению с 3728 пациентами (21,6% женщин), которые не получали лечение АМР вначале, принимающие АМР исходно пациенты (4671 человек, 22,0% женщин), как правило, были моложе, с более низкими ФВ левого желудочка, систолическим АД, а также с более выраженными симптомами СН. Среди тех, кто принимал АМР исходно, уровень гиперкалиемии был схожим у пациентов обеих групп лечения, однако тяжелая гиперкалиемия чаще встречалась у пациентов группы эналаприла, нежели у пациентов, принимающих сакубитрил/валсартан (3,1 против 2,2 на 100 человеко-лет; ОР 1,37; 95% ДИ 1,06–1,76; $p = 0,02$). В анализах пациентов, которые начали принимать АМР недавно, тяжелая гиперкалиемия также чаще встречалась у пациентов, случайным образом распределенных в группу эналаприла, чем у пациентов группы сакубитрил/валсартан (3,3 против 2,3 на 100 человеко-лет; ОР 1,43; 95% ДИ 1,13–1,81; $p = 0,003$). Следовательно, среди пациентов с симптомами СН со сниженной ФВ, принимающих АМР, тяжелая гиперкалиемия чаще наблюдалась во время лечения эналаприлом, чем во время лечения комбинацией сакубитрил/валсартан. Эти данные свидетельствуют о том, что комбинация АМР + сакубитрил/валсартан по сравнению с ком-

бинацией АМР + эналаприл оказывается более безопасной в плане риска развития гиперкалиемии.

Согласно последним данным, система НУП участвует в метаболической регуляции: окислении липидов, образовании и дифференцировке адипоцитов, активации адипонектина, секреции инсулина и толерантности к углеводам, что может обеспечивать защиту от развития метаболического синдрома [11]. Внушительные результаты получены в процессе субанализа данных исследования PARADIGM-HF касательно влияния сакубитрила/валсартана и эналаприла на гликемический контроль, в частности, на гликозилированный гемоглобин (HbA1c), а также на время первого применения инсулина или пероральных гипогликемических препаратов у пациентов с сахарным диабетом (СД) и СН со сниженной ФВ [47]. Бесспорно, СД является независимым фактором риска прогрессирования СН. В анализ были включены 3778 пациентов с известным СД или обнаруженным HbA1c $\geq 6,5\%$ во время скрининга. Время первого применения пероральных гипогликемических препаратов или инсулина у пациентов, ранее не получавших данные препараты, сравнивали между группами лечения. Результаты показали, что не было отмечено достоверных различий в концентрациях HbA1c между рандомизированными группами при скрининге.

При приеме внутрь комплекс сакубитрил/валсартан распадается на сакубитрил, который затем метаболизируется с образованием метаболита LBQ657, и валсартан; концентрации названных веществ в плазме крови достигают максимума через 0,5, 3 и 1,5 ч соответственно

В течение 1-го года наблюдения уровни HbA1c уменьшились на 0,16% в группе эналаприла и на 0,26% в группе сакубитрил/валсартан (межгрупповое снижение 0,13%, 95% ДИ 0,05–0,22, $p = 0,0023$). Уровень HbA1c в группе сакубитрил/валсартан был достоверно ниже, чем в группе эналаприла в течение 3-летнего периода наблюдения (межгрупповое снижение составило 0,14%, 95% ДИ 0,06–0,23, $p = 0,0055$). Первое применение инсулина происходило на 29% реже у пациентов, получавших сакубитрил/валсартан (114 (7%) пациентов), по сравнению с пациентами, получавшими эналаприл (153 (10%)) (ОР 0,71; 95% ДИ 0,56–0,90; $p = 0,0052$). Аналогичным образом в группе сакубитрил/валсартан меньше пациентов начали принимать пероральные гипогликемические препараты (ОР 0,77; ДИ 0,58–1,02; $p = 0,073$). Следовательно, в исследовании PARADIGM-HF пациенты с СД и СН со сниженной ФВ, которые получали сакубитрил/валсартан, имели более выраженное долгосрочное снижение HbA1c по сравнению с пациентами, получавшими эналаприл. Эти данные свидетельствуют о том, что комбинация сакубитрил/валсартан может усилить гликемический контроль у пациентов с СД и СН со сниженной ФВ.

С учетом результатов исследования PARADIGM-HF в 2015 г. комбинация сакубитрил/валсартан была одобрена Администрацией по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам для лечения пациентов, страдающих ХСН-НФВ II–IV ФК по NYHA, и включена в рекомендации 2016 г. Европейского кардиологического общества в качестве средства лечения пациентов с ХСН [46, 48, 49].

При приеме внутрь комплекс сакубитрил/валсартан распадается на сакубитрил, который затем метаболизируется с образованием метаболита LBQ657, и валсартан; концентрации названных веществ в плазме крови достигают максимума через 0,5, 3 и 1,5 ч соответственно [50]. Применение препарата не зависит от времени приема пищи. Комплекс сакубитрила и валсартана в значительной степени связывается с белками плазмы крови (94–97%). LBQ657 в небольшой степени проникает через ГЭБ (0,28%). LBQ657 далее существенно не метаболизируется. Валсартан метаболизируется в незначительной степени. После приема внутрь 52–68% сакубитрила (главным образом в виде LBQ657) и около 13% валсартана и его метаболитов выводятся почками, 37–48% сакубитрила (главным образом в виде LBQ657) и 86% валсартана и его метаболитов выводятся через кишечник. С учетом фармакокинетических данных у пациентов старше 65 лет коррекции дозы не требуется. У больных с нарушениями функции почек легкой и умеренной степени корректировать дозу не требуется. При нарушениях функции почек тяжелой степени сакубитрил/валсартан применяют с осторожностью. У пациентов с нарушениями функции печени легкой или умеренной степени, включая пациентов с обструкцией желчных путей, дозу корректировать не требуется. При тяжелых нарушениях функции печени препарат не рекомендован.

Сакубитрил/валсартан противопоказан к применению одновременно с ингибиторами АПФ, поскольку подавление неприлизина одновременно с применением ингибитора АПФ может увеличивать риск развития ангионевротического отека.

Противопоказаниями для назначения препарата являются повышенная чувствительность к сакубитрилу или к валсартану; одновременное применение с ингибиторами АПФ, а также период 36 ч после отмены ингибиторов АПФ; наличие ангионевротического отека в анамнезе на фоне предшествующей терапии ингибиторами АПФ или АРА II; одновременное применение с алискиреном у пациентов с СД или у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции почек (рСКФ < 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); нарушение функции печени тяжелой степени, билиарный цирроз и холестаз; возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности; беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания; одновременное применение с другими лекарственными средствами, содержащими АРА II [50].

Выявленные нежелательные явления при исследовании препарата соответствовали фармакологическим характеристикам комбинации сакубитрил/валсартан и сопутствующим заболеваниям, имеющимся у пациентов. Наиболее часто встречавшимися были выраженное снижение АД, гиперкалиемия и нарушение функции почек, требующие коррекции дозы препарата или прекращения терапии.

Показанием для применения комплекса сакубитрил/валсартан является ХСН (II–IV ФК по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу СН

Сакубитрил/валсартан противопоказан к применению одновременно с ингибиторами АПФ, поскольку подавление неприлизина одновременно с применением ингибитора АПФ может увеличивать риск развития ангионевротического отека. Применение препарата возможно не раньше, чем через 36 ч после отмены ингибитора АПФ. Применение ингибитора АПФ возможно не раньше, чем через 36 ч после последнего приема сакубитрил/валсартана. Данные исследований показывают, что сакубитрил подавляет активность переносчиков OATP1B1 и OATP1B3. Сакубитрил/валсартан может увеличивать системную экспозицию таких субстратов OATP1B1 и OATP1B3, как статины. У пациентов, получавших комплекс сакубитрил/валсартан одновременно с аторвастатином, C_{max} аторвастатина и его метаболитов в плазме крови увеличивалась до 2 раз, поэтому препарат одновременно со статинами рекомендуется применять с осторожностью. При назначении одновременно с нестероидными противовоспалительными препаратами следует контролировать функцию почек.

Показанием для применения комплекса сакубитрил/валсартан является ХСН (II–IV ФК по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу СН [50, 51]. В настоящее время остается ряд вопросов, ответы на которые будут получены в результате проводимых клинических исследований. Вопросы связаны с отсутствием данных о применении препарата у пациентов, исходно не получающих терапию ингибиторами АПФ или АРА II; нет данных о применении у пациентов с декомпенсацией СН; у пациентов с СН и острым инфарктом миокарда; у больных с ХСН с сохраненной функцией ЛЖ. Эти вопросы будут разрешены в проводимых клинических исследованиях HFN-LIFE (Entresto TM In Advanced Heart Failure), PARADISE-MI (Prospective ARNI vs ACE Inhibitor Trial to Determine Superiority in Reducing Heart Failure Events After MI), PARAGON-HF (Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan on Morbidity and Mortality in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction) и, возможно, откроют новые возможности комплекса сакубитрил/валсартан в фармакотерапии СН.



ЛИТЕРАТУРА

1. Tabrizchi R. Dual ACE and neutral endopeptidase inhibitors: novel therapy for patients with cardiovascular disorders. *Drugs*, 2003, 63: 2185-2202.
2. Kentsch M, Otter W. Novel neurohormonal modulators in cardiovascular disorders. The therapeutic potential of endopeptidase inhibitors. *Drugs R D*, 1999 Apr, 1(4): 331-338.
3. Cruden NL, Fox KA, Ludlam CA et al. Neutral endopeptidase inhibition augments vascular actions of bradykinin in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Hypertension*, 2004, 44: 913-918.
4. Rademaker MT, Charles CJ, Espiner EA et al. Neutral endopeptidase inhibition: augmented atrial and brain natriuretic peptide, haemodynamic and natriuretic responses in ovine heart failure. *Clin Sci (Lond)*, 1996, 91: 283-291.
5. Wilkinson IB, McEniery CM, Bongaerts KH et al. Adrenomedullin (ADM) in the human forearm vascular bed: effect of neutral endopeptidase inhibition and comparison with proadrenomedullin NH2-terminal 20 peptide (PAMP). *Br J Clin Pharmacol*, 2001, 52: 159-164.
6. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med*, 1998, 339: 321-328.
7. Tabrizchi R. Dual ACE and neutral endopeptidase inhibitors: novel therapy for patients with cardiovascular disorders. *Drugs*, 2003, 63: 2185-2202.
8. Mukoyama M, Nakao K, Obata K. Augmented secretion of brain natriuretic peptide in acute myocardial infarction. *Biochem Biophys Res Commun*, 1991, 180: 431-436.
9. Protter AA, Wallace AM, Ferraris VA, Weishaar RE. Relaxant effect of human brain natriuretic peptide on human artery and vein tissue. *Am J Hypertens*, 1996 May, 9(5): 432-436.
10. Corti R, Burnett JC, Rouleau JL et al. Vasoepitidase inhibitors: a new therapeutic concept in cardiovascular disease? *Circulation*, 2001, 104: 1856-1862.
11. Mangiafico S, Costello-Boerrigter LC, Andersen IA et al. Neutral endopeptidase inhibition and the natriuretic peptide system: an evolving strategy in cardiovascular therapeutics. *European Heart Journal*, 2013, 34: 886-893.
12. Grantham JA, Borgeson DD, Burnett JC. BNP: pathophysiological and potential therapeutic roles in acute congestive heart failure. *Am J Physiol*, 1997, 92: 1077-1083.
13. Maeda K, Takayoshi T, Wada A et al. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J*, 1998, 135: 825-832.
14. Muders F, Kromer EP, Griesse DP et al. Evaluation of plasma natriuretic peptides as markers for left ventricular dysfunction. *Am Heart J*, 1997, 134: 442-449.
15. Tonne JM, Campbell JM, Cataliotti A et al. Secretion of glycosylated pro-B-type natriuretic peptide from normal cardiomyocytes. *Clin Chem*, 2011: 57864-57873.
16. Jensen KT, Carstens J, Pedersen EB. Effect of BNP on renal hemodynamics, tubular function and vasoactive hormones in humans. *Am J Physiol*, 1998, 274: 63-72.
17. De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci*, 1981, 28: 89-94.
18. Chen HH, Burnett JC Jr. C-type natriuretic peptide: the endothelial component of the natriuretic peptide system. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1998, 32(Suppl. 3): S22-S28.
19. Chauhan SD, Hobbs AJ, Ahluwalia A. C-type natriuretic peptide: new candidate for endothelium-derived hyperpolarising factor. *Int J Biochem Cell Biol*, 2004, 36: 1878-1881.
20. Ichiki T, Huntley BK, Heublein DM et al. Corin is present in the normal human heart, kidney, and blood, with pro-B-type natriuretic peptide processing in the circulation. *Clin Chem*, 2011, 57: 40-47.
21. Wang TJ, Larson MG, Levy D et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation*, 2004, 109: 594-600.
22. Belluaro P, Cataliotti A, Bonaiuto L et al. Lack of activation of molecular forms of the BNP system in human grade 1 hypertension and relationship to cardiac hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 291: H1529-H1535.
23. Macheret F, Heublein D, Costello-Boerrigter LC et al. Human hypertension is characterized by a lack of activation of the anti-hypertensive cardiac hormones ANP and BNP. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57: 1386-1395.
24. Hawkrige AM, Heublein DM, Bergen HR 3rd et al. Quantitative mass spectral evidence for the absence of circulating brain natriuretic peptide (BNP-32) in severe human heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 17442-17447.
25. Niederkofer EE, Kiernan UA, O'Rear J et al. Detection of endogenous B-type natriuretic peptide at very low concentrations in patients with heart failure. *Circ Heart Fail*, 2008, 1: 258-264.
26. Miller WL, Phelps MA, Wood CM et al. Comparison of mass spectrometry and clinical assay measurements of circulating fragments of B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *Circ Heart Fail*, 2011, 4: 355-360.
27. Dries DL, Victor RG, Rame J et al. Corin gene minor allele defined by 2 missense mutations is common in blacks and associated with high blood pressure and hypertension. *Circulation*, 2005, 112: 2403-2410.
28. Chan JC, Knudson O, Wu F et al. Hypertension in mice lacking the proatrial natriuretic peptide convertase corin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 785-790.
29. Owan TE, Redfield MM. Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*, 2005, 47: 320-332.
30. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991, 325: 293-302.
31. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA*, 1995, 273: 1450-1456.
32. Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ et al. Comparison of vasoepitidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomised trial. *Lancet*, 2000, 356(9230): 615-620.
33. Packer M, Califf RM, Konstam MA et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation*, 2002, 106: 920-926.
34. Kostis JB, Packer M, Black HR et al. Omapatrilat and enalapril in patients with hypertension: the Omapatrilat Cardiovascular Treatment vs. Enalapril (OCTAVE) trial. *American Journal of Hypertension*, 2004 February 1, 17(Issue 2): 103-111.
35. Cohn JN, Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2001, 345: 1667-1675.
36. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*, 2003, 362(9386): 759-66, 1667-1675.
37. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function. taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*, 2003, 362(9386): 767-771.
38. Gu J, Noe A, Chandra P et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi). *J Clin Pharmacol*, 2010, 50: 401-414.
39. Hegde LG, Yu C, Renner T et al. Concomitant angiotensin AT1 receptor antagonism and neprilysin inhibition produces omapatrilat-like antihypertensive effects without promoting tracheal plasma extravasation in the rat. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2011, 57: 495-504.
40. Ruilope LM, Dukat A, Buhm M et al. Blood pressure reduction with LCZ696, a novel dual acting inhibitor of the angiotensin II receptor and neprilysin: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active comparator study. *Lancet*, 2010, 375: 1255-1266.
41. Solomon SD, Zile M, Pieske B et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 2012, 380(9851): 1387-1395.
42. McMurray JJ, Packer M, Desai AS et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med*, 2014, 371: 993-1004.
43. <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/pr-14/Pages/paradigm-hf-trial-stopped-early-for-benefit.aspx>.
44. Desai AS, Vardeny O, Claggett B et al. Reduced Risk of Hyperkalemia During Treatment of Heart Failure With Mineralocorticoid Receptor Antagonists by Use of Sacubitril/Valsartan Compared With Enalapril: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol*, 2017 Jan 1, 2(1): 79-85.
45. Национальные рекомендации ОССН, ПКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная недостаточность*, 2013, 81(7): 379-472.
46. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*, 2016, 18(8): 891-975.
47. Seferovic JP, Claggett B, Seidemann SB et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017 May, 5(5): 333-340.
48. EMA, New medicine to treat heart failure recommended for approval. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004062/WC500197538.pdf.
49. FDA. FDA approves new drug to treat heart failure. Available at: www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm453845.htm.
50. https://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_6718.htm.
51. Jhund PS, McMurray JJ. The neprilysin pathway in heart failure: a review and guide on the use of sacubitril/valsartan. *Heart*, 2016, 102(17): 1342-1347.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛЬДОНИЯ

У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

В данной статье рассматривается проблема высокой смертности у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и их осложнениями. Представлен обзор исследований, проведенных в сфере лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) и других ССЗ. В лечении применяются медикаментозные средства, обладающие цитопротективным эффектом, влияющие на клеточный метаболизм, ионный гомеостаз, структуру и функцию мембран. Доказана целесообразность введения мельдония в комплексную терапию больных ХСН.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, хроническая сердечная недостаточность, цитопротекторы, метаболическое средство, мельдоний, Идринол.

G.N. GOROKHOVSKAYA, MD, Prof., V.L. YOON, A.S. SKOTNIKOV, PhD in medicine, A.I. MARTYNOV, MD, Prof., MAYCHUK, MD, Prof., FGBOU VO Evdokimov Moscow State Medical and Stomatological University of the Ministry of Health of Russia
EFFECTIVENESS OF MELDONIUM IN CHRONIC HEART FAILURE PATIENTS

This article discusses the relevance of the high mortality of cardiovascular diseases (CVD) and their complications. Provides an overview of research conducted in the field of treatment of chronic heart failure and other cardiovascular diseases. In treatment notes medications that possess cytoprotective effects that affect cellular metabolism, ionic homeostasis, structure and function of membranes. Proved the feasibility of the introduction of Meldonium in the complex therapy of patients with CHF.

Keywords: cardiovascular disease, congestive heart failure, cytoprotectors, metabolic means, meldonium, Idrinol.

Несмотря на существенные изменения принципов лечения больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), ежегодно в мире от ее осложнений умирает около 7,2 млн человек. Основой для изменений терапии ИБС стали результаты ряда рандомизированных клинических исследований, в которых подтверждена способность лекарственных препаратов улучшать прогноз пациентов с ИБС за счет предотвращения развития осложнений в виде инфаркта миокарда (ИМ) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1].

По результатам Фремингемского исследования частота ХСН удваивается каждое десятилетие, а ее наличие в 4 раза увеличивает риск летальных исходов и составляет от 15 до 50% ежегодно [2]. По данным исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность клинически выраженной ХСН среди населения России достигает 5,5%, что в 3–10 раз больше, чем в европейских странах [3]. Если добавить пациентов с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), то этот показатель возрастет до 11,7%, что соответствует 16 млн человек.

В настоящее время лечение ИБС базируется на использовании антитромбоцитарных препаратов, статинов, бета-адреноблокаторов (БАБ), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), нитратов, антагонистов кальция. Однако применение препаратов гемодинамического и нейрогормонального действия, оптимизирующих соотношение между потребностями сердечной мышцы в кислороде и его доставкой, не обеспечивает достаточного удовлетворения в реальной клинической практике. Это может быть связано с тем, что возможности терапии по

этим направлениям ограничены условиями функционирования миокарда при ишемии, наличием других адаптационно-дезадаптационных процессов, оказывающих существенное влияние на кардиомиоциты (КМЦ) и миокард в целом, а также коморбидностью клинических ситуаций (метаболический синдром, сахарный диабет (СД) 2-го типа, артериальная гипертензия и т. д.) [4].

Наличие у пациента с ХСН коморбидности значительно ухудшает прогноз основного заболевания. Так, по результатам популяционных и клинических исследований, риск смерти у пациентов с ХСН и СД 2-го типа увеличивается в 1,29–3,19 раза [5]. Одним из определяющих факторов прогрессирования и формирования неблагоприятного прогноза является присущая ХСН дисфункция эндотелия [6, 7]. Коморбидность не только отягощает, но и определяет сложность патогенетических путей формирования дисфункции эндотелия у больных с ХСН, что является следствием вовлеченности в процесс как макро-, так и микрососудистого русла [8]. Ключевая роль в патогенезе дисфункции эндотелия у пациентов с ХСН принадлежит внутриклеточному окислительному стрессу, поэтому при лечении пациентов этой категории представляется перспективным применение препаратов, обладающих цитопротективным эффектом.

Медикаментозные средства, обладающие таким эффектом, должны влиять на клеточный метаболизм, ионный гомеостаз, структуру и функцию мембран. К цитопротекторам можно отнести большое число лекарственных препаратов и, прежде всего, средства, влияющие на энергетические процессы в клетке (триметазидин, мельдоний,

АТФ), антиоксиданты и антигипоксанта (токоферол, эмоксипин, витамин С), электроноакцепторы (цитохром С, рибофлавин), заместители холина, стимуляторы нейропептидной активности и др. Однако целенаправленным метаболическим эффектом обладают лишь некоторые из медикаментов для цитопротективной терапии – препараты, блокирующие парциальное окисление свободных жирных кислот (СЖК), так называемые р-FOX- (partial fatty and oxidation inhibitors) ингибиторы. Среди представителей этого нового класса лекарственных средств выделяют препараты первого (карнитин, триметазидин, ранолазин) и второго поколений (этомоксир, мельдоний). Все парциальные ингибиторы окисления СЖК частично ограничивают скорость их окисления, но делают это по-разному: первое поколение р-FOX ингибиторов (триметазидин) тормозит скорость окисления жирных кислот внутри митохондрий, а второе (мельдоний) – ограничивает транспорт СЖК через мембраны кардиомиоцитов [9].

Свойства мельдония основаны на уменьшении интенсивности перекисного окисления липидов и повышении активности эндогенных антиоксидантов, нивелировании при этом последствий окислительного стресса [10]. Доказано, что мельдоний способен оказывать положительное влияние на дисфункцию эндотелия и, соответственно, приводить к нормализации сосудистого тонуса. Помимо того, он проявляет и другие сосудистые эффекты: уменьшает периферическое сопротивление сосудов, устраняет вазоспазм, вызванный адреналином и ангиотензином. Препарат обладает целым рядом плеiotропных эффектов: повышает чувствительность к инсулину, изменяет метаболизм глюкозы и липидов [11].

Ключевая роль в патогенезе дисфункции эндотелия у пациентов с ХСН принадлежит внутриклеточному окислительному стрессу, поэтому при лечении пациентов этой категории представляется перспективным применение препаратов, обладающих цитопротективным эффектом

Мельдоний снижает расход кислорода в организме в целом, обеспечивает процессы ишемического preconditionирования за счет снижения скорости трансмембранного транспорта СЖК, ацил-СoА и ацилкарнитина в клетки, уменьшения потребления кислорода, замедления β-окисления ЖК и повышения скорости биосинтеза γ-бутиробетаина; индуцирует биосинтез NO в эндотелии кровеносных сосудов, уменьшая сопротивление периферических кровеносных сосудов и агрегацию тромбоцитов, увеличивая эластичность мембран эритроцитов; позволяет минимизировать метаболический ацидоз, развивающийся в результате активации анаэробного гликолиза и накопления молочной кислоты. Именно поэтому ряд российских специалистов считает, что применение препаратов блокирует парциальное окисление СЖК – р-FOX-ингибиторов и непосредственно влияет на метаболизм ишемизированного миокарда, позволяя сократить метаболические нарушения, которые лежат в основе дестабилизации ИБС [12, 13].

Высокая антиишемическая эффективность мельдония продемонстрирована в целом ряде исследований последних лет при стенокардии (исследования MILSS, MILSS I, MILSS II), ИМ, отмечены его положительное действие на толерантность к физической нагрузке, уменьшение клинических проявлений стенокардии, снижение потребления нитратов, в т. ч. у пожилых пациентов [14–16].

Свойства мельдония основаны на уменьшении интенсивности перекисного окисления липидов и повышении активности эндогенных антиоксидантов, нивелировании при этом последствий окислительного стресса. Доказано, что мельдоний способен оказывать положительное влияние на дисфункцию эндотелия и, соответственно, приводить к нормализации сосудистого тонуса

М.Н. Михайловой и соавт. проведено обсервационное исследование, в которое были включены 30 пациентов с ИБС, получавших стандартную терапию (β-блокаторы, иАПФ, ацетилсалициловая кислота, диуретики) [17]. На этом фоне к лечению был добавлен препарат мельдоний в дозе 1000 мг/сут. На фоне комплексного лечения в 59% случаев отмечено улучшение общего самочувствия, в ряде случаев – прекращение ангинозных болей. Среднее количество приступов стенокардии в течение суток к концу 4-й нед. сократилось с 19,5 (0,7 на человека) до 11 (0,4 на человека), что составило 43,5%. Улучшение качества жизни по Миннесотскому опроснику отметили 30% больных. Толерантность к физической нагрузке в начале лечения составляла в среднем 280 м, по окончании терапии – 288 м. Авторами отмечено, что клинический эффект применения препарата мельдония проявлялся на 5–7-е сут лечения и достигал максимума к концу 3-й нед.

И.Г. Гордеевым и соавт. исследовано 149 пациентов со стабильной стенокардией II–III функционального класса (ФК) в возрасте от 41 до 75 лет, которым проводилось коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения или чрескожное коронарное вмешательство [18]. Пациентам 1-й группы (n = 79 человек) к лекарственной терапии, применяемой для лечения ИБС, в предоперационном периоде был добавлен мельдоний в дозировке 750 мг/сут в течение 3-х дней, затем по 750 мг/сут 2 р./нед. 2-я группа была контрольной (n = 70 человек), включенные в нее пациенты не получали лекарственных препараты метаболического действия. Включение мельдония в состав традиционной лекарственной терапии приводило после реваскуляризации к снижению индекса нарушения локальной сегментарной сократимости ЛЖ (ИНЛС) на 15%, в то время как в группе сравнения, не получавшей мельдоний, значение ИНЛС уменьшилось лишь на 3,5%. До выполнения баллонной ангиопластики в результате предоперационного применения мельдония ИНЛС сократился на 14%, в группе сравнения – на 2,5%. После выполнения баллонной ангиопластики ИНЛС снизился на 19,5% от исходного, а в группе сравнения – на

12%. Включение в предоперационную подготовку мельдония позволило после ангиопластики увеличить фракцию выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на 12%, в группе сравнения в первые дни после операции изменений не зарегистрировано.

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании МИЛСС изучен эффект воздействия мельдония на толерантность к физической нагрузке [19]. В исследование включено 512 пациентов со стабильной стенокардией. Пациенты были разделены на 4 группы: 3 группы получали стандартную терапию и мельдоний, 4-я группа – стандартную терапию и плацебо. В группе с дозой мельдония 100 и 300 мг увеличение продолжительности нагрузки составило $2,12 \pm 108,45$ и $11,48 \pm 62,03$ с соответственно, в группе плацебо – $7,10 \pm 81,78$ с. Статистических различий между группами не выявлено. Среди пациентов, получавших мельдоний в дозе 1000 мг/сут, зарегистрировано статистически значимое увеличение продолжительности физической нагрузки на $35,18 \pm 53,29$ с ($p = 0,002$).

Рядом исследований доказано целесообразное применение мельдония в комбинированной терапии как систолической, так и диастолической ХСН [20].

Механизм действия определяет многообразие фармакологических эффектов мельдония: повышение работоспособности, уменьшение симптомов психического и физического перенапряжения, активация тканевого и гуморального иммунитета, кардиопротекторное действие

М.Е. Стаценко и соавт. было проведено открытое рандомизированное исследование по изучению влияния мельдония (Идринол, ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) в составе комбинированной терапии на течение восстановительного периода раннего постинфарктного периода (РПИП) у больных с ХСН. В исследование включили 60 пациентов (мужчины и женщины в возрасте от 45 до 75 лет) на 3–4-й нед. после перенесенного ИМ с наличием симптомов ХСН II–III ФК (ОССН, 2002). После разделения методом простой рандомизации на 2 группы пациентам 1-й (основной) группы ($n = 30$) в дополнение к базисной терапии ИБС (эналаприл, бисопролол, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, спиронолактон, торасемид, симва- статин, при необходимости антагонисты кальция, нитраты) назначали мельдоний в дозе 1000 мг/сут внутривенно. Пациенты 2-й (контрольной) группы ($n = 30$) получали только базисную терапию. Продолжительность исследования составляла от 10 до 14 дней (в среднем $12,4 \pm 0,8$ дня). По окончании исследования выявлено, что мельдоний (Идринол, ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) в составе комбинированной терапии у больных с ХСН оказывает позитивное влияние на течение восстановительного периода: уменьшает проявления ХСН, что сопровождается увеличением результатов теста шестиминутной ходьбы (ТШХ), снижением тяжести ФК ХСН и уменьшением содержания в крови больных уровня NT-proBNP; обладает антиишемическим и антиаритмическим эффек-

тами, что улучшает клиническое состояние пациентов в РПИП благодаря достоверному снижению частоты приступов стенокардии и потребности в дополнительном приеме нитратов, уменьшает количество эпизодов аритмии и ишемии; благоприятно влияет на структурно-функциональные параметры сердца (уменьшается число пациентов с неблагоприятными типами ремоделирования ЛЖ, улучшается диастолическая функция сердца); оказывает нормализующее влияние на основные показатели вариабельности ритма сердца (BPC), увеличивает число больных с нормотонией и достоверно уменьшает число больных с гиперсимпатикотоническим вегетативным тонусом, что сопровождается увеличением числа больных с нормальной вегетативной реактивностью (BP) и значимым уменьшением числа пациентов с гиперсимпатикотоническим типом BP [21].

Также положительные результаты были достигнуты в исследовании парентерального введения мельдония (Идринол, ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) у больных с ХСН и СД 2-го типа, в котором приняли участие 90 больных (мужчины и женщины) СД 2-го типа с уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA1c) $12,3 \pm 1,67\%$. Все пациенты были распределены методом простой рандомизации на 2 группы по 45 человек: 1-я (основная) группа – пациенты с ХСН и СД 2-го типа, которые получали бисопролол, эналаприл, ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел, симва- статин, при необходимости – торасемид, спиронолактон и нитраты, базисную сахароснижающую терапию, дополнительно цитопротектор мельдоний (Идринол для внутривенного введения) 1 р/сут по 500 мг (5 мл) в течение 10–14 дней. 2-ю группу (контрольную) составили пациенты с ХСН и СД 2-го типа, принимавшие только препараты для базисной терапии ХСН ишемической этиологии и базисной терапии СД 2-го типа. В результате исследования в 1-й группе на фоне дополнительной терапии мельдонием (Идринолом) наблюдалась положительная динамика эластических свойств магистральных сосудов у больных ХСН и СД 2-го типа по статистически значимым показателям скорости распространения пульсовой волны (СРПВ). Мельдоний способствовал достоверному снижению уровня гликозилированного гемоглобина, триглицеридов, холестерина, липидов очень низкой плотности, что имеет принципиальное значение для больных ХСН и СД 2-го типа [22]. Сходные данные получены З.А. Суслиной и соавт. [23], которые отметили, что мельдоний повышал эффективность сахароснижающих препаратов, снижал уровень глюкозы крови, проявлял антиоксидантный эффект у больных ИБС в сочетании с СД 2-го типа.

Идринол (ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) выпускается в виде раствора для внутривенного, внутримышечного и парабубарного введения 100 мг/мл, 5 мл ампулы № 10, а также в капсулированной форме по 250 мг № 40. Капсулы рекомендуется применять в комплексной терапии у кардиологических больных по 500 мг – 1 г в сутки курсом лечения в 4–6 нед. Ввиду возможного развития умеренной тахикардии и артериальной гипотензии следует соблюдать осторожность при комбинации с нитроглицерином, нифедипином, альфа-адреноблокаторами, антиги-

ИДРИНОЛ®

мельдоний



И сыграет каждая нота!

- 🎵 Универсальный цитопротектор, антигипоксанта, антиоксиданта, метаболического корректора
- 🎵 Повышает эффективность антиангинальной, антиаритмической, гипотензивной, гиполипидемической и антитромбоцитарной терапии

ФОРМЫ ВЫПУСКА:

- капсулы 250 мг № 40
- р-р для в/в, в/м и параб. введ. 100мг/мл, амп. 5 мл, № 5
- р-р для в/в, в/м и параб. введ. 100мг/мл, амп. 5 мл, № 10

НОВИНКА



РЕКЛАМА

Информация для специалистов здравоохранения.
Для медицинских, фармацевтических конференций.
РУ Идринол (раствор) ЛСР-000864/10, РУ Идринол (капсулы) ЛСР 006449/09 (с изменениями от 21.02.2017 г.)



пертензивными средствами и периферическими вазодилататорами. Можно сочетать с антиангинальными лекарственными средствами, антикоагулянтами, антиагрегантами, антиаритмическими препаратами, диуретиками, бронхолитиками. Усиливает действие коронародилатирующих и некоторых антигипертензивных средств, сердечных гликозидов. Из побочных эффектов редко могут быть аллергические реакции (кожный зуд, высыпания, покраснения, отек лица), диспепсия, тахикардия, возбуждение, снижение артериального давления. Идринол не является препаратом первого ряда при остром коронарном синдроме, поэтому его применение при лечении острого ИМ и нестабильной стенокардии в кардиологических отделениях не является остро необходимым.

После приема внутрь быстро всасывается, биодоступность – 78%. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1–2 ч. Метаболизируется в организме с образованием двух основных метаболитов, которые выводятся почками. Период полувыведения при приеме внутрь зависит от дозы и составляет 3–6 ч. Среди противопоказаний отмечаются гиперчувствительность, повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока и внутричерепных опухолях), беременность, период лактации, детский возраст до 18 лет.

В условиях ишемии восстанавливает равновесие процессов доставки кислорода и его потребление в клетках, предупреждает нарушение транспорта аденозинтрифосфорной кислоты; одновременно с этим активирует гликолиз, который протекает без дополнительного потребления кислорода. В результате снижения концентрации карнитина усиливается синтез γ -бутиробетаина, который обладает сосудорасширяющими свойствами. Механизм действия определяет многообразие фармакологических эффектов мельдония: повышение работоспособности, уменьшение симптомов психического и физического перенапряжения, активация тканевого и гуморального иммунитета, кардиопротекторное действие. В случае острого ишемического повреждения миокарда замедляет образование некротической зоны, укорачивает реабилитационный период. У больных с ХСН повышает сократимость миокарда, увеличивает толерантность к физической нагрузке, снижает частоту приступов стенокардии.

Благодаря своим свойствам мельдоний в комплексной терапии помогает сократить сроки пребывания больного в стационаре и улучшает прогноз заболевания. Рядом исследований в этом направлении доказана статистически значимыми показателями целесообразность введения в базисную терапию данного препарата.



ЛИТЕРАТУРА

- Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Гофман Е.А., Малышева А.М., Полянская Ю.Н., Деев А.Д. Опыт создания регистра для оценки исходов хронически протекающей ишемической болезни сердца: исследование «Прогноз ИБС». *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2013, 12(1): 32–39.
- Евдокимова А.Г., Коваленко Е.В., Евдокимов В.В., Клевцова Н.Ю. Применение небиволола в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности больных с кардиопульмональной патологией. *Consilium Medicum*, 2011, 13(1): 63–68.
- Фролова Э.Б., Яушев М.Ф. Современное представление о хронической сердечной недостаточности. *Вестник современной медицины*, 2013, 6(2): 87–93.
- Стаценко М.Е., Туркина С.В. Метаболическая кардиопротекция мельдонием при ишемической болезни сердца: итоги и перспективы. *Лечащий врач*, 2012, 7: 62.
- MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2008, 29(10): 1224–1240.
- De Berrazueta JR, Guerra-Ruiz A, Garcia-Unzueta MT et al. Endothelial dysfunction, measured by reactive hyperaemia using strain-gauge plethysmography, is an independent predictor of adverse outcome in heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12: 477–483.
- Shechter M, Matetzky S, Arad M et al. Vascular endothelial function predicts mortality risk in patients with advanced ischaemic chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2009, 11: 588–593.
- Umemura T, Kawamura T, Hotta N. Pathogenesis and neuroimaging of cerebral large and small vessel disease in type 2 diabetes: a possible link between cerebral and retinal microvascular abnormalities. *J Diab Invest*, 2016, doi: 10.1111/jdi.12545.
- Скотников А.С., Гороховская Г.Н., Шилов А.М., Юн В.Л., Хамурзова М.А. Превентивная цитопротекция при социально значимых заболеваниях. *Терапевтический архив*, 2015, 87(8): 29–43.
- Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Люсов В.А. Антиоксидантный эффект кардиопротектора милдроната у пациентов, подвергшихся коронарной реваскуляризации. *Российский кардиологический журнал*, 2009, 1 (75): 31–37.
- Стаценко М.Е., Евтерева Е.Д., Туркина С.В. и др. Возможность применения миокардиального цитопротектора в комбинированной терапии больных с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом. *Consilium Medicum (кардиология)*, 2010, 12 (10): 76–82.
- Напалков Д.А., Жиленко А.В. Цитопротекция в кардиологии: миф или реальность? *Фарматека*, 2013, 6: 111–115.
- Пономарев В.В., Хомиченко Т.В., Крюкова О.В. Эффективность милдроната в лечении пациентов с хронической сосудистой мозговой недостаточностью. *Медицинские новости*, 2013, 1(220): 51–54.
- Dzerve V, Matisone D, Pozdnyakov Y, Oganov R. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: results of a long term clinical trial. *Sem Cardiovasc Med*, 2010, 16(3): 1–8.
- Дзерве В. Эффективность Милдроната в лечении ишемической болезни сердца: результаты исследования MILSS II. *Квiмeнь*, 2010, 7: 236.
- Dzerve V, MILSS I Study Group. A Dose-Dependent Improvement in Exercise Tolerance in Patients With Stable Angina Treated With Mildronate: A Clinical Trial MILSS I. *Medicina (Kaunas)*, 2011, 47(10): 544–551.
- Михайлова М.Н., Красильникова И.П., Костромина М.А., Пустозеров В.Г. Опыт применения Кардионата в геронтологической практике. *Consilium Medicum. Справочник поликлинического врача*. 2009, 9: 20–21.
- Гордеев И.Г., Лучинкина Е.Е., Херай С.В. Коррекция дисфункции миокарда у больных стабильной стенокардией, подвергшихся коронарной реваскуляризации, на фоне приема цитопротектора милдроната. *РКЖ*, 2009, 2(76): 54–58.
- A Dose-Dependent Improvement in Exercise Tolerance in Patients With Stable Angina Treated With Mildronate: A Clinical Trial "MILSS I" Vilnis Dzerve, MILSS I Study Group. *Medicina (Kaunas)*, 2011, 47(10): 544–551.
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Беленкова С.В. Возможности применения милдроната у больных хронической сердечной недостаточностью с сахарным диабетом 2-го типа и автономной кардиальной нейропатией. *Российский кардиологический журнал*, 2009, 3(77): 69–75.
- Стаценко М.Е., Шилина Н.Н., Туркина С.В. Применение мельдония в комплексном лечении больных с сердечной недостаточностью в раннем постинфарктном периоде. *Терапевтический архив*, 2014, 8(4): 30–35.
- Стаценко М.Е., Туркина С.В., Фабричная С.В., Шилина Н.Н. Эффективность краткосрочной терапии мельдонием у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии и сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология*, 2017, 57(4): 58–63.
- Суслина З.А., Максимова М.Ю., Кистенев Б.А., Федорова Т.Н., Ким Е.К. Антиоксидантная терапия у больных дисциркуляторной энцефалопатией, отягощенной сахарным диабетом типа 2. *Фарматека*, 2005, 12: 68–71.



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБУ РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ
КОМПЛЕКС МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
РОССИЙСКОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ
РОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЩЕСТВО ПО ИЗУЧЕНИЮ ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ



V ВСЕРОССИЙСКИЙ
КОНГРЕСС

«ЛЁГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ»

Тезисы принимаются
до 1 октября 2017

МОСКВА • 13-14 декабря 2017

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ТОРСАТ:

ДОСТИЖИМА ЛИ АБСОЛЮТНАЯ ОБЪЕКТИВНОСТЬ?

В настоящий момент в медицинском сообществе развернулась активная дискуссия по поводу результатов исследования ТОРСАТ, проведенного Национальным институтом здоровья США и опубликованного в 2014 г. Исследование показало, что спиронолактон не улучшает клинический исход у больных с сердечной недостаточностью (СН) с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Однако ретроспективный анализ исследования продемонстрировал географические различия: спиронолактон показал достоверно лучшие результаты в сравнении с плацебо у пациентов Северной и Южной Америки, в то время как у пациентов из России и Грузии достоверных различий между группами выявлено не было. Эти результаты подняли вопрос о планировании клинических испытаний по СН в будущем, качестве проведения исследований и учете региональных различий. С вопросами на эту животрепещущую тему мы обратились к члену президиумов правления Российского кардиологического общества, общества специалистов по СН РФ, Ассоциации по СН Европейского общества кардиологов, заслуженному врачу Российской Федерации, доктору медицинских наук, профессору, заведующему кафедрой кардиологии с функциональной диагностикой ФУВ Волгоградского государственного медицинского университета Юрию Михайловичу Лопатину.

– Юрий Михайлович, в августе 2017 г. Вы опубликовали интервью в журнале «Кардиология», в котором прокомментировали результаты исследования ТОРСАТ. Мы также хотели бы услышать Ваше мнение относительно результатов этого исследования – с чем связана разница в результатах у пациентов из разных стран?

– Действительно, результаты международного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического испытания (РКИ) ТОРСАТ (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist Trial) [1] вызвали дискуссию, связанную с существенными региональными различиями в клинических профилях пациентов с сердечной недостаточностью (СН), которые были включены в это исследование. Обсуждение также затрагивает частоту развития клинических событий и приверженность к проводимому лечению изучаемым препаратом. Как известно, РКИ 3 фазы ТОРСАТ было посвящено изучению возможности антагониста минералокортикоидных рецепторов спиронолактона улучшить клинические исходы у пациентов с СН с относительно сохраненной фракцией выброса (ФВ) $\geq 45\%$. Оно было спонсировано Национальным Институтом Сердца, Легких и Крови США и проводилось в трех регионах: Северная Америка (США, Канада), Восточная Европа (Россия, Грузия) и Южная Америка (Аргентина, Бразилия). Около половины больных с СН в РКИ ТОРСАТ ($n = 1678$; 49%) были включены 45 центрами России и Грузии. Остальные пациенты с СН ($n = 1767$; 51%) были включены 188 центрами Северной или Южной Америки. При этом темп включения пациентов в России и Грузии в 4 раза превышал таковой в других регионах мира. Включение преобладающего числа больных с СН в



России и Грузии проводилось на основании критерия анамнеза госпитализации по поводу СН в течение предыдущих 12 месяцев ($n = 1488$; 89%), в то время как включение в исследование по второму критерию – уровню мозгового натрийуретического пептида (BNP) ≥ 100 пг/мл или N-концевого про-В тип натрийуретического пептида (NTproBNP) ≥ 360 пг/мл – было осуществлено всего у 190 (11%) пациентов с СН. В свою очередь, соотношение числа пациентов с СН, включенных центрами Северной или Южной Америки по критериям госпитализации по поводу СН или уровням BNP или NTproBNP, составило, соответственно, 972 (55%) и 795 (45%). Последующий анализ [2] пока-

зал, что включение пациентов в исследование на основании анамнеза госпитализации пациентов по поводу СН в России и Грузии, в отличие от центров Северной или Южной Америки, не ассоциируется с повышенным риском смерти по всем причинам или сердечно-сосудистым причинам. Более того, оказалось, что пациенты с СН из России и Грузии, по сравнению с больными из Северной или Южной Америки, были достоверно более молодыми, реже страдали фибрилляцией предсердий и сахарным диабетом, но при этом чаще имели анамнез перенесенного инфаркта миокарда. К тому же у пациентов с СН из России и Грузии отмечались достоверно более низкие значения ФВ и уровня креатинина, а также более высокий уровень диастолического АД. Развитие гиперкалиемии и удвоение уровня креатинина было более вероятным у пациентов с СН, принимающих спиронолактон в Северной или Южной Америке, но не в России и Грузии.

Однако самым главным открытием РКИ ТОРСАТ [1, 3] стало отсутствие достоверных изменений по первич-

ной комбинированной конечной точке (смерть по сердечно-сосудистой причине, реанимация после остановки сердца или госпитализации по поводу СН) у больных с СН, получавших спиронолактон, по сравнению с плацебо (отношение рисков (ОР) 0,89, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,77–1,04; $p = 0,14$), при достоверном снижении риска госпитализаций по поводу СН в группе спиронолактона против плацебо (ОР 0,83, 95% ДИ 0,69–0,9; $p = 0,04$). Более того, было установлено снижение риска развития первичной конечной точки у пациентов, получавших спиронолактон, в Северной или Южной Америке (ОР 0,82, 95% ДИ 0,69–0,98; $p = 0,26$), но не в России и Грузии (ОР 1,10, 95% ДИ 0,79–1,51; взаимодействие $p = 0,12$). Позже измерение концентрации канренона, активного метаболита спиронолактона, у 366 пациентов с СН, принимавших участие в РКИ TOPCAT (206 и 160 больных из центров США/Канады и России соответственно), показало его отсутствие у 30% больных из России против 3% больных из США и Канады ($p < 0,001$) [4].

На самом деле определенные расхождения в характеристиках пациентов с СН, включенных в РКИ при СН как с низкой, так и сохраненной ФВ (СНнФВ, СНсФВ), отмечались и ранее [5]. Действительно, в различных географических регионах закономерно могут быть отличия по расовой и этнической принадлежности, диете, воздействию факторов окружающей среды, а также особенностям ведения больных с СН. Поэтому сложившаяся ситуация со столь значительными региональными различиями, полученными в РКИ TOPCAT, на мой взгляд, определила формирование новой задачи организации и проведения РКИ – поиск путей оптимизации контроля за проведением РКИ, посвященным СН.

– Какие пути оптимизации контроля над проведением клинических испытаний при СН Вы видите в будущем?

– Безусловно, при планировании международных многоцентровых РКИ, посвященных СН, будет учитываться опыт исследования TOPCAT. Скорее всего, в последующих РКИ более жестко будут обговариваться квоты для отдельных

регионов, в т. ч. и для России, на включение пациентов с СН в исследование. Это позволит на этапе включения ограничить возможность преобладания в исследовании больных с СН из одного региона, более тщательно контролировать их исходные характеристики и только при отсутствии замечаний рассматривать вопрос об увеличении квоты для региона. По-видимому, комитеты по оценке результатов и безопасности исследований будут более тщательно следить за темпами развития клинических событий в РКИ, особенно при условии более низкой скорости их появления по сравнению с другими регионами мира. Очевидно, что эта позиция будет реализована четким планом мониторингирования региональных различий в характеристиках пациентов с СН и развития клинических событий со стороны Комитета по оценке результатов и безопасности исследования.

И НЕВАЖНО
СКОЛЬКО
СТУПЕНЕК...





Верошпирон
СПИРОНОЛАКТОН
Калийсберегающий диуретик

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- ОТЕЧНЫЙ СИНДРОМ на фоне сердечной недостаточности
- ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ
- ПРОФИЛАКТИКА ГИПОКАЛИЕМИИ
- ПЕРВИЧНЫЙ И ВТОРИЧНЫЙ ГИПЕРАЛДОСТЕРОНИЗМ*

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

*Для получения подробной информации, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата







ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия)
Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 8
тел. +7 (495) 987 1555, www.g-richter.ru

Рег. уд. – капсулы 25 мг ПНР011953/01 от 5.11.2013,
таблетки 50 и 100 мг ПНР012681/01 от 18.02.2015

Выявление различий в концентрации метаболита спиронолактона у пациентов с СН в разных регионах, принимавших участие в РКИ TOPCAT, по-видимому, будет стимулировать лабораторное мониторирование региональной приверженности к изучаемым в исследованиях препаратам. Нет сомнений в том, что такой подход, несмотря на более высокие затраты, позволит своевременно идентифицировать проблемные центры, данные которых реально не могут отражать популяцию пациентов в других центрах и регионах. Естественно, такой подход будет возможен лишь при условии, что концентрация препарата или его метаболита может точно отразить приверженность к изучаемому в исследовании препарату.

– С чем предстоит столкнуться российским исследователям, которые будут принимать участие в клинических испытаниях, посвященных СН?

– В свете последних рекомендаций по диагностике и лечению СН [6, 7] российским исследователям потребуются применить большие усилия по идентификации СН с промежуточной и сохраненной ФВЛЖ. В данном случае речь идет о выявлении повышенного уровня натрийуретических пептидов, а также структурных и функциональных изменений со стороны сердца. Вполне очевидно, что госпитализация по поводу СН в анамнезе, как один из критериев включения пациентов с СН в РКИ, сохранит свое значение. Вместе с тем следует ожидать увеличения числа признаков для объективизации этого критерия, а также его использования в случаях, когда СН является первичной причиной для госпитализации. Не исключено, что в ближайшем будущем российские исследователи столкнутся с вопросом возможности использования электронных баз данных больных с СН, новых методов скрининга и участия в РКИ с адаптивным дизайном. Нет сомнений в том, что российские исследователи как традиционно активные участники крупных международных многоцентровых РКИ при СН успешно справятся с задачами, которые перед ними будут стоять.

– Как можно обозначить позицию спиронолактона в лечении больных с СН?

Замечу сразу, что та дискуссия, которая развернулась вокруг исследования TOPCAT, никак не повлияла на

позицию спиронолактона в лечении больных с СН. Согласно современным рекомендациям по ведению больных с СН [6, 7], антагонист минералокортикоидных рецепторов спиронолактон относится к тем лекарственным средствам, которые доказали свою способность снижать риск смерти и госпитализаций у больных со сниженной ФВЛЖ (СНнФВ). Терапия этим классом препаратов, в частности спиронолактоном, с самым высоким уровнем доказательности (IA) рекомендована для больных с СНнФВ (II–IV функциональные классы по NYHA), у которых сохраняется симптоматика, несмотря на лечение ингибиторами АПФ и бета-блокаторами. Ведущую позицию спиронолактона в лечении пациентов с СНнФВ определили результаты РКИ RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) [8]. В этом исследовании было показано, что назначение спиронолактона больным с ХСН III–IV функциональных классов по NYHA, находящимся не терапии иАПФ и петлевыми диуретиками, приводит к значительному снижению риска смерти по всем причинам, риска смерти по поводу прогрессирования СН, а также снижению риска госпитализаций. Более того, спиронолактон оказался одним из немногих препаратов, которые упоминаются в рекомендациях как средства, способные снизить число повторных госпитализаций у больных с СН с сохраненной ФВЛЖ. С практической точки зрения, следует подчеркнуть необходимость соблюдения всех правил при использовании антагонистов минералокортикоидных рецепторов, особенно у пациентов с нарушением функции почек и у больных с уровнем калия в сыворотке крови >5 ммоль/л, для чего должен проводиться регулярный контроль в зависимости от клинического статуса пациента.

Спиронолактон хорошо известен российским врачам по торговому наименованию Верошпирон® (фармацевтическая компания «Гедеон Рихтер», Венгрия). Многие врачи имеют большой практический опыт применения этого препарата, причем не только при СН, но и при рефрактерной гипертензии, гиперальдостеронизме, в том числе при циррозе печени, сопровождающемся асцитом и/или отеками, нефротическом синдроме, а также других состояниях, сопровождающихся отечным синдромом. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*, 2014, 370(15): 1383–92. doi: 10.1056/NEJMoa1313731.
2. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation*, 2015, 131(1): 34–42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255.
3. Bristow MR, Enciso JS, Gersh BJ, Grady C, Rice MM, Singh S, et al. Detection and management of geographic disparities in the TOPCAT trial: lessons learned and derivative recommendations. *JACC Basic Transl Sci*, 2016, 1(3): 180–9. doi: 10.1016/j.jacbs.2016.03.001.
4. de Denus S, O'Meara E, Desai AS, Claggett B, Lewis EF, Leclair G, et al. Spironolactone metabolites in TOPCAT-new insights into regional variation. *N Engl J Med*, 2017, 376(17): 1690–2. doi: 10.1056/NEJMc1612601.
5. Ferreira JP, Girerd N, Rossignol P, Zannad F. Geographic differences in heart failure trials. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(9): 893–905. doi: 10.1002/ejhf.326.
6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*, 2016 Aug, 18(8): 891–975. doi: 10.1002/ejhf.592.
7. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, Arutyunov GP, Begrambekova YuL, Belenkov YuN, et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). *Russian Heart Failure Journal*, 2017, 18(1): 3–40 DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346.
8. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 1999, 341(10): 709–717.

Информационные системы «КЛИФАР» – программные решения для работы с данными по зарегистрированным лекарственным препаратам, фарм-субстанциям, БАД и изделиям медицинского назначения.

«Клифар: Госреестр»

позволяет проводить поиск более чем по 45 критериям в базах данных:

- Реестр лекарственных препаратов Российской Федерации (включая архив ЛП с 1957 г.)
- Единый реестр лекарственных препаратов, объединяющий государственные реестры Армении, Белоруссии, Казахстана, Кыргызстана, Молдовы, Узбекистана, Украины и России
- ЖНВЛП – реестр цен и предельные надбавки в регионах РФ
- Реестр изделий медицинского назначения (медтехника)
- Бракованные и изъятые из обращения препараты РФ

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ:

- Статьи Европейской Фармакопеи
- Оригинальный/дженерик
- Первая регистрация аналога ЛП
- Инструкции по применению РФ
- Утвержденные в США и Европейском союзе инструкции FDA и EMEA
- Макеты упаковок
- ВЗН (высоко затратные нозологии)
- Данные CAS кодов

«Клифар: Импорт-экспорт»

содержит данные об экспортно-импортных поставках фармацевтической продукции, официально регистрируемых органами Государственного таможенного контроля. Позволяет проводить поиск более чем по 15 критериям и предоставляет следующие возможности:

- Конкурентный анализ
- Определение структуры импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фармсубстанций
- Определение объема импорта-экспорта готовых лекарственных средств и фармсубстанций (в натуральном и денежном выражении)
- Прослеживание динамики импортно-экспортных операций в целом на фармрынке
- Управление импортно-экспортными операциями на основе анализа полученных данных
- Оценка перспектив роста соответствующего сегмента в экспортно-импортных операциях
- Другая информация по специфическим запросам пользователя.



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

+7 (495) 780-34-25
cliphar@remedium.ru

ГК «Ремедиум»
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

ТРОМБОЭМБОЛИИ ВЕТВЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ: ФОКУС НА РИВАРОКСАБАН

В аналитической статье представлено современное состояние антикоагулянтной терапии при тромбозах легочной артерии. Отчетливо обозначены основные преимущества и предпочтительное использование прямых селективных пероральных антикоагулянтов, представленных ингибитором тромбина дабигатраном и группой ингибиторов фактора Ха в составе апиксабана, эдоксабана и ривароксабана. Основное внимание уделено ривароксабану, доказательная база которого при тромбозах легочной артерии пополнилась в 2017 г. данными исследования EINSTEIN CHOICE. Результаты этого исследования позволяют рассматривать использование дозы ривароксабана 10 мг 1 раз в день как возможность длительной, фактически многолетней профилактики рецидива тромбоза легочной артерии после окончания стандартного курса лечебной антикоагуляции, включающей применение высокой дозы препарата (15 мг 2 раза в день) в течение 3 недель, фактически с момента диагностики болезни, и продолжение в течение 6–12 месяцев приема препарата в дозе 20 мг 1 раз в день. В итоге для многих больных с тромбозом легочной артерии применение ривароксабана в различных дозах без перехода на другой антикоагулянт позволяет полностью закрыть потребность в антитромботическом лечении на разных этапах ведения таких больных.

Ключевые слова: тромбоз легочной артерии, лечение, вторичная профилактика, антикоагулянты, ривароксабан.

O.V. AVERKOV, MD, Prof., V.I. VECHORKO, PhD in medicine

Filatov Municipal Clinical Hospital No.15 of the Moscow Healthcare Department

MODERN APPROACHES TO ANTICOAGULANT THERAPY OF PULMONARY EMBOLISM: FOCUS ON RIVAROXABAN

The analytical article provides a modern state of the anticoagulant therapy in pulmonary thromboembolism. Major advantages and preferential use of direct selective peroral anticoagulants represented by thrombin inhibitor dabigatran and a Xa factor inhibitors composed of apixaban, edoxaban and rivaroxaban. Attention is focused on rivaroxaban the evidence base of which in pulmonary thromboembolism was widened in 2017 by data of the EINSTEIN CHOICE study. Its results allow considering the use of the rivaroxaban 10 mg 1 time per day as a possibility of long-term, actually many year prevention of the pulmonary thromboembolism after the end of the standard course of the therapeutic anticoagulation involving use of a high dosage of the drug (15 mg 2 times per day) for 3 weeks actually from the moment of the disease diagnostics and continuation for 6-12 months of the drug administration at a dose of 20 mg 1 time per day. As a result for many patients with pulmonary thromboembolism use of rivaroxaban at various dosages without transfer to another coagulant allows considerably satisfying the requirements in antithrombotic therapy at various stages of such patients management.

Keywords: pulmonary artery embolism, therapy, secondary prevention, anticoagulants, rivaroxaban.

Тромбоз легочной артерии и ее ветвей (ТЭЛА) общепризнана как угрожающее жизни состояние [1, 2]. Наиболее драматичное течение ТЭЛА (с падением системного артериального давления и/или развитием обструктивного шока) требует срочного растворения эмболов с использованием внутривенно вводимого тромболитика. При невозможности или неэффективности тромболитика у таких больных уместны попытки разрушения/извлечения тромбозов с помощью внутрисосудистого вмешательства или операции на открытом сердце. К счастью, ТЭЛА подобного течения встречается у немногих больных. В большинстве случаев, менее тяжелых, основу лечения составляет использование антикоагулянтов, направленное на предотвращение рецидива потенциально фатальных эпизодов эмболии. Стандартом антикоагулянтной терапии уже не одно десяти-

летие считается относительно краткосрочное использование парентерального антикоагулянта в виде нефракционированного (НФГ)/низкомолекулярного гепарина (НМГ) или непрямого ингибитора Ха-фактора фондапаринукса. Почти всегда для продолжения антикоагуляции одновременно с парентеральным препаратом начинается подбор дозы антагониста витамина К (АВК), чаще варфарина, призванного обеспечить защиту от рецидива ТЭЛА в течение нескольких последующих месяцев. Исключение составляет лечение ТЭЛА у больных с активными злокачественными новообразованиями, в котором предпочтение отдается длительному (многомесячному) применению подкожных инъекций дальтепарина. Несмотря на очевидные «ограничения» парентеральных антикоагулянтов (необходимость инъекций и дозирования с учетом веса и функции почек, кровоточивость в

местах инъекций), слабым местом стандартного подхода является использование варфарина и его аналогов, имеющих длинный список недостатков, который определяет сложность их практического длительного применения. Среди этих недостатков: необходимость индивидуального подбора дозы по показателю коагуляции, многочисленные трудности с дозированием, вызванные генетически предопределенными механизмами, лекарственными и пищевыми взаимодействиями. Повышенный риск кровотечений, в том числе внутримозговых и угрожающих жизни больных, имеет место даже при строгом соблюдении всех требований к применению АВК. Это объясняет стремление свести к минимальной продолжительности использования варфарина и его «одноклассников», достаточно внятно обозначавшееся в недавних рекомендательных документах по ТЭЛА, допускающих минимальную продолжительность антитромботического лечения при «спровоцированной» ТЭЛА в виде 3 месяцев. Обсуждая неотложное лечение ТЭЛА, к недостаткам варфарина и его аналогов следует отнести медленное появление основного эффекта, требующее в первые дни использования АВК «прикрытия» в виде одновременного использования лечебной дозы парентерального антикоагулянта. Дополнительным основанием для совместного применения АВК и одного из подходящих парентеральных антикоагулянтов в начале лечения ТЭЛА является увеличение риска прогрессирования тромбоза в первые дни приема антагониста витамина К, обусловленное более ранним подавлением образования белков-антикоагулянтов, таких как протеин Си протеин S. Прекращение образования многочисленных белков, участвующих в свертывании крови, происходит на 1–2 дня позже.

Перечисленные выше общепризнанные проблемы с использованием АВК стали поводом для внедрения альтернативных подходов к антикоагуляции при ТЭЛА. Эти подходы предоставляют лучшую геморрагическую безопасность, создающую предпосылки для многолетней профилактики рецидива ТЭЛА.

Современные подходы к антикоагулянтной терапии при ТЭЛА

Основанием для появления альтернативных стандартному режимов антикоагуляции при ТЭЛА стали результаты клинического изучения современных средств, избирательно блокирующих только один из ключевых факторов в системе свертывания крови и предназначенных для длительного приема внутрь. Большинство сравнительных исследований, в которых в качестве мишени выступал стандартный режим (парентеральный антикоагулянт плюс АВК), лишь у части больных имеют в качестве основного критерия включения ТЭЛА. Как правило, в качестве критериев включения используются тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ), ТЭЛА или их сочетание, объединяемые в англоязычной литературе термином «венозный тромбоз» (ВТЭ).

Четыре антикоагулянта, предназначенных для приема внутрь, успешно проверены и рекомендованы к применению для начального лечения больных с ТГВ и/или

ТЭЛА. Три из них (апиксабан, ривароксабан, эдоксабан¹) прямо (без кофакторов-посредников, каким у всех гепаринов и фондапаринукса является антитромбин III) и избирательно блокируют Ха-фактор системы свертывания крови. Представитель другого класса, дабигатран, связывает тромбин (фактор II), действуя на одном из финальных этапов процесса коагуляции.

Из-за различий в замысле сравнительных исследований использование этих антикоагулянтов при ТЭЛА рекомендуется в виде двух различных подходов. Эдоксабан¹ и дабигатран используются, по сути, вместо АВК (после окончания периода достаточно продолжительной антикоагуляции лечебной дозой НФГ, НМГ или фондапаринукса). Ривароксабан и апиксабан способны заменить и парентеральный антикоагулянт и АВК фактически с момента подтверждения диагноза ТЭЛА. Доказательная база прямых селективных пероральных антикоагулянтов, предлагаемых для лечения ТЭЛА, представлена в *таблице 1*. Примечательно, что только ривароксабан изучался в исследовании, специально предназначенном для оценки эффективности и безопасности у больных с ТЭЛА (у части больных в сочетании с ТГВ, исследование EINSTEIN PE [3]), тогда как все остальные пероральные антикоагулянты изучались в смешанной популяции больных, имевших ТЭЛА или ТГВ (или их сочетание). Режим дозирования ривароксабана (15 мг 2 раза в день в течение 3 недель с переходом на прием 20 мг 1 раз в день) был идентичным в исследованиях EINSTEIN PE и EINSTEIN DVT. Последнее посвящено оценке эффектов ривароксабана у больных с изолированным ТГВ (без ТЭЛА) [4]. Результаты этих двух исследований представлены также в виде объединенных данных 8 282 больных [5]. К настоящему времени это самый большой (по числу больных) набор данных по оценке одного антикоагулянта в остром лечении ВТЭ. Приблизиться к этой цифре смогли в исследовании HOKUSAI-VTE, в котором 8 240 больных с ВТЭ, получавших начальное лечение гепарином не менее 5 дней, переходили либо на эдоксабан¹ (1 раз в день), либо на антагонист витамина К [6]. К настоящему времени эдоксабан является единственным антикоагулянтом (при ВТЭ), обоснованно требующим использования сниженной дозы у части больных (30 мг 1 раз в день при клиренсе креатинина 30–50 мл/мин или весе тела <60 кг), тогда как стандартной дозой для этой клинической ситуации являются 60 мг 1 раз в день. У остальных прямых антикоагулянтов редукция дозы при начальном лечении ВТЭ в связи с нарушенной функцией почек не изучалась, и, следовательно, это не требуется инструкцией по медицинскому применению. Следующим по числу включенных в изучение эффективности и безопасности больных является апиксабан: в исследовании AMPLIFY у 5 395 больных с ВТЭ апиксабан с момента подтверждения ТГВ или ТЭЛА использовался в дозе 10 мг 2 раза в день в течение недели с переходом на прием 5 мг 2 раза в день на длительное время [7]. Наименьшей по числу больных доказательной базой в начальном лечении ВТЭ (и ТЭЛА) среди

¹ Эдоксабан не зарегистрирован для применения на территории РФ.

прямых антикоагулянтов обладает дабигатран. В два последовательно выполненных исследования с почти идентичным замыслом было включено 5 109 больных: 2 564 в исследование RE-COVER [8] и 2 545 в исследование RE-COVER II. Основанием для выполнения еще одного исследования по оценке дабигатрана при остром ВТЭ стала, прежде всего, высокая конкуренция среди предлагаемых для лечения ВТЭ антикоагулянтов. Выполненные с ингибиторами Ха-фактора исследования, упомянутые выше, по числу включенных больных существенно превосходили исследование RE-COVER. Исследование RE-COVER II, представленное через 2 года после публикации данных RE-COVER, подтвердило его результаты и позволило приблизить дабигатран на уровне конкурентов (по числу включенных в сравнение больных). Минимальные отличия в замысле двух исследований RE-COVER заключались в возможности включения во второе исследование больных с активностью печеночных трансаминаз, не превышающей 3 верхних границ нормы (в исследовании RE-COVER нельзя было включать больных с активностью трансаминаз выше 2 верхних границ нормы), и значительное присутствие во втором исследовании больных азиатской расы. Длительность лечения парентеральными антикоагулянтами в исследованиях с дабигатраном составила в среднем 9 дней (в обеих группах – у получавших АВК и у получавших дабигатран), т. е. использование дабигатрана, как и эдоксабана¹, началось далеко не с первого дня диагностики ТЭЛА. В объединенном анализе исследований RE-COVER и RE-COVER II, включавших суммарно 5 109 больных с ВТЭ [9], дабигатран не уступал варфарину на уровне главной конечной точки эффективности. Больных с ТЭЛА как поводом для включения в исследования в объединенных данных RE-COVER было всего 1 602: дабигатран получали 795, а варфарин – 807.

Метаанализ, объединяющий все исследования с прямыми пероральными антикоагулянтами в начальном лечении ВТЭ, подтвердил, что они как минимум так же эффективны, как стандартное лечение гепарином/антагонистом витамина К, и, возможно, более безопасны с точки зрения риска кровотечений [10].

Обсуждая неотложное лечение ТЭЛА, к недостаткам варфарина и его аналогов следует отнести медленное появление основного эффекта, требующее в первые дни использования АВК «прикрытия» в виде одновременного использования лечебной дозы парентерального антикоагулянта

В итоге к настоящему времени применение прямых пероральных антикоагулянтов в раннем лечении ТЭЛА входит в большинство действующих рекомендаций и доступно в виде двух различных подходов. Ривароксабан и апиксабан могут быть использованы в качестве единственного антикоагулянта фактически с момента постановки диагноза. Дабигатран и эдоксабан предлагаются как продолжение парентеральной антикоагуляции далеко не с первого дня диагностики ТЭЛА. Как сказано выше, ривароксабан – единственное из обсуждаемых средств, прицельно изученное у больных с ТЭЛА (без смешивания с больными с изолированным ТГВ). Каковы его эффективность и безопасность в исследовании EINSTEIN PE? Лечение ривароксабаном в дозе 15 мг 2 р/сут длительностью 3 недели с переходом на 20 мг 1 р/сут сравнивалось с действующим тогда стандартом лечения ТЭЛА, включающим подкожное введение эноксапарина с последующим приемом АВК. Было включено 4 833 пациента с острой «симптомной» ТЭЛА. Больные получали лечение

Таблица 1. Основные исследования с прямыми пероральными антикоагулянтами при начальном лечении ВТЭ

Препарат	Исследование	Как долго	Эффективность (рецидив ВТЭ)			Безопасность (крупные кровотечения)		
			Прямой АК (% п/п)	НМГ/АВК (% п/п)	Относит. риск (95% ДИ)	Прямой АК (% п/п)	НМГ/АВК (% п/п)	Относит. риск (95% ДИ)
Дабигатран	RE-COVER	6 мес.	2,4% (30/1274)	2,1% (27/1265)	1,10 (0,65–1,84)	1,6% (20/1274)	1,9% (24/1265)	0,82 (0,45–1,48)
	RE-COVER II		2,3% (30/1279)	2,2% (28/1289)	1,08 (0,64–1,80)	1,2% (15/1279)	1,7% (22/1289)	0,69 (0,36–1,32)
Ривароксабан	EINSTEIN-DVT	3–12 мес.	2,1% (36/1731)	3,0% (51/1718)	0,68 (0,44–1,04)	0,8% (14/1731)	1,2% (20/1718)	0,65 (0,33–1,30)
	EINSTEIN-PE	3–12 мес.	2,1% (50/2419)	1,8% (44/2413)	1,12 (0,75–1,68)	1,1% (26/2419)	2,2% (52/2413)	0,49 (0,31–0,79)
Апиксабан	AMPLIFY	6 мес.	2,3% (59/2609)	2,7% (71/2635)	0,84 (0,60–1,18)	0,6% (15/2676)	1,8% (49/2689)	0,31 (0,17–0,55)
Эдоксабан	HOKUSAI-VTE	3–12 мес.	3,2% (130/4118)	3,5% (146/4122)	0,89 (0,70–1,13)	1,4% (56/4118)	1,6% (66/4122)	0,84 (0,59–1,21)

АК – антикоагулянт, НМГ – низкомолекулярный гепарин, АВК – антагонист витамина К, ДИ – доверительный интервал.

3, 6 или 12 месяцев (на усмотрение врача). В итоге ривароксабан продемонстрировал сходную с действующим в тот период стандартом терапии эффективность. Основная конечная точка, за которую была принята комбинация симптомного ТГВ, нефатальной или фатальной ТЭЛА, составила 2,1% при использовании ривароксабана и 1,8% при «стандартном» лечении ($p = 0,003$ для проверки гипотезы не меньшей эффективности). При сравнении безопасности оцененных в EINSTEIN PE подходов (основная конечная точка при оценке безопасности – сочетание крупных и небольших, но клинически значимых кровотечений) она была также сходной. Частота таких кровотечений – 10,3 и 11,4% в группах ривароксабана и стандартного лечения соответственно ($p = 0,23$). Для принятия решения о возможности использования ривароксабана в практике крайне важно, что при его использовании выявлено двукратное, статистически значимое снижение риска крупных кровотечений по сравнению с применением действующего в тот период стандарта антикоагуляции. Частота таких событий в период лечения составила 1,1 и 2,2% соответственно ($p = 0,003$).

Какова продолжительность лечебной антикоагуляции при ТЭЛА и что происходит после ее прекращения?

Считается, что при так называемой спровоцированной ТЭЛА (с очевидным предрасполагающим фактором в виде обездвиженности, вызванной оперативным вмешательством, травмой или тяжелым заболеванием, беременностью или приема пероральных контрацептивов) можно ограничиться 3–6 месяцами агрессивного лечения. При неспровоцированной ТЭЛА, рецидивирующем течении (повторные эпизоды ТГВ или ТЭЛА) следует рассматривать более продолжительное (многолетнее и даже пожизненное) лечение. При оценке прямых пероральных антикоагулянтов для лечения ВТЭ (табл. 1) использование их было жестко ограничено 6 месяцами в случаях с дабигатраном и апиксабаном. Ривароксабан и эдоксабан изучались в условиях, более близких к реальной практике. В них решение о времени прекращения принималось врачом, но не должно было быть менее 3 месяцев (при отсутствии осложнений лечения) и более 12 месяцев. Особую категорию составляют больные со злокачественными новообразованиями, спровоцировавшими ТЭЛА. У них использование антикоагулянта, при отсутствии противопоказаний, должно продолжаться до излечения опухоли (или до смерти).

Стремление прекратить лечебную антикоагуляцию через какое-то время после острого эпизода ТЭЛА объясняется тем, что максимальная угроза рецидива приходится на первые месяцы болезни и риск таких рецидивов прогрессивно уменьшается со временем, особенно после спровоцированных ТЭЛА или ТГВ (что объясняется устранением фактора, спровоцировавшего тромбоз). В случае продолжения антикоагулянтного лечения, особенно с помощью АВК, сохраняется угроза крупных кровотечений, и в какой-то временной точке риск навредить больному, вызвав у него кровотечение, становится неприемлемым при соотнесении его с потенциальной пользой антикоагуляции (в виде снижения риска повторного эпизода ВТЭ).



Ксарелто®: уверенность, основанная на рандомизированных исследованиях и реальной клинической практике¹⁻³

- ◆ Опыт практического применения Ксарелто® по 7 показаниям более чем у 28 миллионов пациентов^{4,5}
- ◆ Ксарелто® – наиболее часто назначаемый новый пероральный антикоагулянт в мире⁶

Ксарелто®
РИВАРОКСАБАН

КСАРЕЛТО® Международное непатентованное название: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой. 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана микроинкапсулированного. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неслучайного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ** повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепные кровоизлияния, желудочно-кишечные кровотечения); понижение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения, например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, внутримозговые кровоизлияния, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патологии сосудов головного или спинного мозга; сопутствующая терапия какими-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эндоксабан, дабигатран и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, апиксабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность у пациентов данной возрастной группы не установлены); почечная недостаточность (клиренс креатинина <15 мл/мин) (клинические данные о применении ривароксабана у данной категории пациентов отсутствуют); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы); **СОСТОЯНИЯ, КОТОРЫХ НЕ СЛЕДУЕТ ПРИМЕНЯТЬ** при лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертонии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоктазии или легочном кровотечении в анамнезе); при лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 49–30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие концентрацию ривароксабана в плазме крови; при лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29–15 мл/мин) следует соблюдать осторожность, поскольку концентрация ривароксабана в плазме крови у таких пациентов может значительно повышаться (в среднем в 1,6 раза), и вследствие этого они подвержены повышенному риску кровотечения; у пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антигиперлипидемические средства); Ксарелто® не рекомендуется к применению у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протазы ВИЧ (например, ритонавиром). Эти лекарственные препараты являются сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 и P-гликопротеина. Как следствие, эти лекарственные препараты могут повышать концентрацию ривароксабана в плазме крови до клинически значимого уровня (в среднем в 2,6 раза), что увеличивает риск развития кровотечений. Азоловый противогрибковый препарат флуконазол, умеренный ингибитор CYP3A4, оказывает менее выраженное влияние на экспозицию ривароксабана и может применяться с ним одновременно. Пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29–15 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие сопутствующее системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечения. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постморальной гематоме. Риск развития кровотечения может увеличиваться у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертонией и/или при совместном применении с препаратами, влияющими на гемостаз. Признаки, симптомы и степень тяжести (включая возможный летальный исход) варьируются в зависимости от локализации, интенсивности или продолжительности кровотечения и/или анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развиваются симптомы тяжелой анемии, такие как боль в груди и спазмы. Геморрагические осложнения могут проявляться следующими лабораторными параметрами): кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоизлияние десны, желудочно-кишечное кровоизлияние (включая ректальное кровоизлияние), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, запор, диарея, рвота, лихорадка, периферические отеки, синяки, кровоизлияние в кожу и тонуса (включая слабость, астению), кровоизлияние после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровоизлияние из ран), избыточная гематома при ушибе, повышение активности печеночных трансаминаз, боли в конечностях, головкружение, головная боль, головокружение из-за ортостатического гипотонического эффекта и «мелкоточечный» почечная недостаточность (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины), носовое кровоизлияние, кровоизлияние, зуд (включая частые случаи генерализованного зуда), сыпь, экзема, кожные и подкожные кровоизлияния, выраженное снижение артериального давления, гематома.

* зарегистрировано после больших ортопедических операций.
** зарегистрировано при лечении ВТЭ как очень частые у женщин <55 лет.
Регистрационный номер: ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 10.07.2017. Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение: Байер Фарма АГ, Германия. Производителю: Байер Фарма АГ, Германия или Байер Хелсхер Мануфактуринг С.р.л., Италия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

Литература: 1. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in non-valvular atrial fibrillation. N. Engl. J. Med. 2011; 365(10): 883–91. 2. Camm J., Amaro P., Haas S. et al. XANTUS: A Real-World, Prospective, Observational Study of Patients Treated with Rivaroxaban for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation. Eur. Heart J. 2015; doi:10.1093/eurheartj/ehv063. 3. Tomasz P., Peacock F., Patel M. et al. Characterizing major bleeding in patients with non-valvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27 467 patients taking Rivaroxaban. Clin. Cardiol. 2015; 38(2): 63–68. 4. Xarelto® (rivaroxaban). Summary of Product Characteristics as approved by the European Commission. 5. Данные, подтверждающие на основе базы данных IMS Health Midas, объем продаж в 4 кв. 2016 г. 6. IMS MIDAS. Database. Monthly Sales January 2017.

LRUMKT.06.2017.0295

АО «БАЙЕР», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2
Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202. www.pharma.bayer.ru

Каковы возможности продленного использования антикоагулянтов после ТЭЛА?

Обозначенное в исследованиях преимущество прямых пероральных антикоагулянтов перед АВК (в виде тенденции или явного снижения риска крупных кровотечений) в остром периоде создало условия для оценки эффективности и безопасности продолжения их использования (в лечебных дозах) на более длительное время.

Стремление прекратить лечебную антикоагуляцию через какое-то время после острого эпизода ТЭЛА объясняется тем, что максимальная угроза рецидива приходится на первые месяцы болезни и риск таких рецидивов прогрессивно уменьшается со временем, особенно после спровоцированных ТЭЛА или ТГВ (что объясняется устранением фактора, спровоцировавшего тромбоз)

Отсутствие жестких требований к срокам лечебной антикоагуляции после первого неспровоцированного эпизода ВТЭ позволило провести целую серию исследований с продленным использованием прямых пероральных антикоагулянтов, сравнивая их уже не с активным стандартным лечением (внятно обозначенного «стандарта» для длительности терапии нет), а с плацебо. Результаты этих исследований сжато представлены в таблице 2. Наличие группы плацебо позволило оценить частоту рецидива ВТЭ у больных, которым, согласно рекомендациям того времени, допускалось прекратить антикоагулянтную терапию. Она оказалась достаточно высокой (табл. 2): 5,6% за 6 месяцев в исследовании RE-SONATE [11], 7,1% за 6–12 месяцев в исследовании EINSTEIN Extension и 8,8% за 12 месяцев в исследовании AMPLIFY Extension [12]. Доказательная база дабигатрана в области продленного лечения ВТЭ отличается от доказательной базы других антикоагулянтов наличием двух исследований, одно из которых, RE-MEDY, посвящено сравнению лечеб-

ной дозы дабигатрана не с плацебо, а с АВК. Дабигатран немного уступал варфарину при сравнении эффективности, но был ожидаемо лучше в геморрагической безопасности (табл. 2). Важной особенностью исследования с апиксабаном была оценка дозы препарата, ранее изученной только у больных с фибрилляцией предсердий (с нарушенной функцией почек, в старческом возрасте или имевших низкую массу тела). Именно эта доза оказалась наиболее привлекательной для длительной терапии после ВТЭ. Частота крупных кровотечений при ее применении была количественно ниже, чем при использовании плацебо и дозы 5 мг 2 раза в день (табл. 2).

Наконец, сравнение лечебной дозы ривароксабана (20 мг 1 раз в день) с плацебо у больных ВТЭ, закончивших курс лечебной антикоагуляции стандартной продолжительности, в исследовании EINSTEIN Extension показало возможность существенного снижения риска рецидива ВТЭ при сопоставимом с контрольной группой риске крупных кровотечений (табл. 2). За период лечения длительностью 6–12 месяцев рецидив ВТЭ произошёл у 42 (7,1%) больных в группе плацебо и только у 8 (1,3%) в группе ривароксабана. Снижение относительного риска составило 82%. Важно, что число рецидивов ВТЭ в течение первого месяца после отмены ривароксабана/плацебо было одинаковым – по 6 в каждой группе. Крупные кровотечения за 12 месяцев лечения отмечены только у 4 (0,7%) больных, получавших ривароксабан. Ни одно из них не было смертельным или внутримозговым. В группе плацебо умерли 2 больных (0,3%), а в группе ривароксабана 1 (0,2%).

Возможность оптимального использования потенциала прямого антикоагулянта в длительной профилактике рецидива ВТЭ за счет снижения дозы до профилактической, обозначенная в одной из ветвей исследования AMPLIFY (2,5 мг 2 раза в день), для ривароксабана была проверена в специально организованном исследовании EINSTEIN CHOICE, представленном и опубликованном в 2017 г. [13]. Важной особенностью данного исследования, в которое включено 3 365 больных, было лечение ацетилсалицило-

Таблица 2. Основные исследования с прямыми пероральными антикоагулянтами при их продленном использовании у больных с ВТЭ

Антикоагулянт	Исследование	N	Сравниваемое лечение	Длительность лечения (мес.)	Сравнение	
					эффективности	безопасности
Дабигатран	RE-MEDY	2856	Дабигатран 150 мг 2 раза и варфарин (МНО 2–3)	18–36	Рецидивы ВТЭ: дабигатран 1,8% и варфарин 1,3%	Крупные кровотечения: дабигатран 0,9% и варфарин 1,8%
	RE-SONATE	1343	Дабигатран 150 мг 2 раза и плацебо	6	Рецидивы ВТЭ: дабигатран 0,4% и плацебо 5,6%	Крупные кровотечения: дабигатран 0,7% и плацебо 0
Ривароксабан	EINSTEIN Extension	1197	Ривароксабан 20 мг 1 раз и плацебо	6 или 12	Рецидивы ВТЭ: ривароксабан 1,3% и плацебо 7,1%	Крупные кровотечения 0,7%: ривароксабан и плацебо 0
Апиксабан	AMPLIFY Extension	2486	Апиксабан 5 мг 2 раза и плацебо	12	Рецидивы ВТЭ и смерть: апиксабан 1,7% и плацебо 8,8%	Крупные кровотечения: апиксабан 0,2%, плацебо 0,5%
			Апиксабан 2,5 мг 2 раза и плацебо		Рецидивы ВТЭ и смерть: апиксабан 1,7% и плацебо 8,8%	Крупные кровотечения: апиксабан 0,1%, плацебо 0,5%

вой кислотой в дозе 100 мг в группе сравнения, а в двух других группах больные получали ривароксабан 20 мг 1 р/сут (режим, обозначенный инструкцией по применению препарата для вторичной профилактики ТГВ и ТЭЛА) и «экспериментальную» для данной клинической ситуации дозу ривароксабана 10 мг 1 раз в день (данная доза ривароксабана на момент публикации статьи не зарегистрирована для профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА).

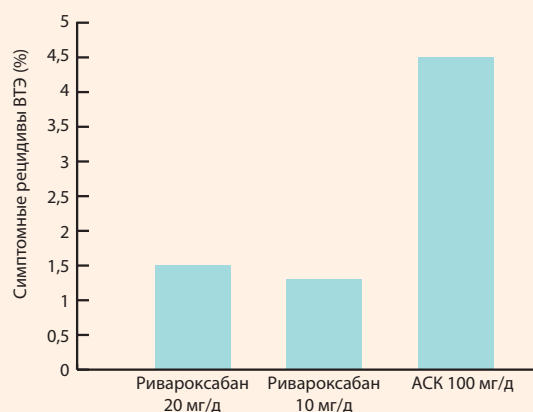
Обозначенное в исследованиях преимущество прямых пероральных антикоагулянтов перед АВК при лечении ВТЭ в остром периоде создало условия для оценки эффективности и безопасности продолжения их использования на более длительное время

Ацетилсалициловая кислота как средство сравнения была выбрана не случайно. В последние годы обозначилась возможность использования этого средства в качестве вторичной профилактики рецидива ВТЭ у больных, прекративших антикоагулянтную терапию. По итогам проведенного исследования стали очевидными ущербность такого подхода и возможность успешного длительного использования ривароксабана. Обе дозы ривароксабана (20 и 10 мг в день) значительно превосходили ацетилсалициловую кислоту по эффективности (рис.), снижая риск ВТЭ на 66 и 74% соответственно, и не уступали ей в геморрагической безопасности (во всех группах сравнения наблюдалась очень низкая частота развития крупных кровотечений – 0,5% в группе ривароксабана 20 мг, 0,4% – в группе ривароксабана 10 мг и 0,3% – в группе ацетилсалициловой кислоты).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование прямых антикоагулянтов, предназначенных для приема внутрь, в том числе ривароксабана, как в лечении больных с острой тромбозомболией ветвей легочной артерии, так и в качестве средств длительной

Рисунок . Сравнение ацетилсалициловой кислоты 100 мг и двух доз ривароксабана в отношении главной конечной точки эффективности (симптомный эпизод ВТЭ или смерть от ТЭЛА) в исследовании EINSTEIN CHOICE



Для профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА зарегистрирован ривароксабан в дозе 20 мг один раз в сутки.

вторичной профилактики этого состояния к настоящему времени является стандартным лечением. Доказательная база ривароксабана представляет возможность использовать препарат фактически с первого дня диагностики тромбозомболии легочной артерии, применяя максимальную дозу 30 мг/сут (по 15 мг 2 раза в день) и переходя на прием стандартной лечебной дозы 20 мг на несколько месяцев, угрожаемых высоким риском рецидива эмболии. В 2017 г. обозначена возможность продления этого профилактического лечения на более длительный, при необходимости многолетний, срок за счет доказательства эффективности и приемлемой геморрагической безопасности ривароксабана 10 мг и 20 мг в сравнении с ацетилсалициловой кислотой (не рекомендуется применять ривароксабан 10 мг для длительной профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА до регистрации соответствующего показания).

ЛИТЕРАТУРА

- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*, 2007, 98: 756-764.
- Tagalakis V, Patenaude V, Kahn SR, Suissa S. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort. *Am J Med*, 2013, 126(832): e13-e21.
- Buller HR, Prins MH, Lensin AW et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2012, 366: 1287-1297.
- Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2010, 363: 2499-2510.
- Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J*, 2013, 11: 21.
- Buller HR, Decousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013, 369: 1406-1415.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013, 369: 799-808.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361: 2342-2352.
- Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*, 2014, 129: 764-772.
- van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*, 2014, 12: 320-328.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al, RE-MEDY Trial Investigators. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013, 368: 709-718.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013, 368: 699-708.
- Weitz JI, Lensing AW, Prins MH, et al. for the EINSTEIN CHOICE Investigators. Rivaroxaban or aspirin for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1700518.

Т.В. ВОСКРЕСЕНСКАЯ¹, А.Г. АЗИЗОВА¹, С.А. ЗУБРИЦКАЯ¹, С.В. КУЛЕШОВА¹, Л.О. МИНУШКИНА^{1,2}, д.м.н., профессор¹ Поликлиника №2 Управления делами Президента РФ, Москва² Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ, Москва

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ В АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Начиная с 2011 г. с появлением новых классов антитромботических препаратов – ингибиторов активированного X-фактора свертывания (ривароксабан, апиксабан, эдоксабан) и ингибитора тромбина (дабигатран) антитромботическая терапия получила новый толчок к развитию и более широкому внедрению в практику. Новые оральные антикоагулянты (НОАК) не требуют лабораторного контроля для коррекции и подбора дозы, что делает их назначение более простым и удобным по сравнению с антагонистами витамина К (варфарином). Целью представленной работы было оценить эффективность и безопасность терапии антикоагулянтами у больных с мерцательной аритмией в поликлинической практике. Исследование проводилось в течение 1 года. Наблюдалось 168 больных (108 мужчин, 60 женщин, средний возраст $70,6 \pm 2,46$ года) с мерцательной аритмией. 90 больных получали НОАК (53% – дабигатран, 41% – ривароксабан, 6% – апиксабан), 78 – варфарин. 74% больных, включенных в исследование, имели 3 и более балла по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-Vasc}$. За период наблюдения в группе НОАК зарегистрировано ОНМК у 2 больных (2,2%), ТЭЛА – 0. У 1 больного – эмболия в плечевую артерию на фоне отмены антикоагулянтов в связи с проведением планового хирургического вмешательства. В группе, получавшей в качестве антикоагулянта варфарин, также в течение года зарегистрировано 2 инсульта (2,3%) (1 из них фатальный). Частота кровотечений в группе НОАК: больших – 0, макрогематурия – 3, носовых – 2, конъюнктивальных – 2. В группе варфарина: больших – 1 (фатальное расслоение аневризмы брюшной аорты), макрогематурия – 4, носовых – 1, конъюнктивальных – 1. Достоверных различий в частоте кровотечений не выявлено.

Ключевые слова: мерцательная аритмия, антикоагулянты.

T.V. VOSKRESENSKAYA¹, A.G. AZIZOVA¹, S.A. ZUBRITSKAYA¹, S.V. KULESHOVA¹, L.O. MINUSHKINA^{1,2}¹ Polyclinic №2 of department of presidential affairs, Moscow, Russia² Central state medical academy of department of presidential affairs, Moscow, Russia

Experience in the use of oral anticoagulants in outpatient clinics

Since 2011, with the emergence of new classes of antithrombotic drugs – inhibitors of the activated X coagulation factor (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) and thrombin inhibitor (dabigatran), antithrombotic therapy has received a new impetus to development and wider introduction into practice. New oral anticoagulants (NOAC) do not require laboratory monitoring for correction and dose selection, which makes their appointment more simple and convenient, compared with vitamin K antagonists (warfarin). The purpose of the presented work was to evaluate the efficacy and The safety of anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation in out-patient practice. The study was conducted for 1 year. There were 168 patients (108 men, 60 women, mean age 70.6 ± 2.46 years) with atrial fibrillation. 90 patients received PLA (53% – dabigatran, 41% – rivaroxaban, 6% – apixaban), 78 – warfarin. 74% of patients included in the study had 3 or more points on the scale $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-Vasc}$. During the observation period in the PLA group, ONMC was registered in 2 patients (2.2%), PE – 0. In 1 patient, embolism in the brachial artery was observed against the background of anticoagulant withdrawal due to the planned surgical intervention. In the group receiving warfarin as an anticoagulant, 2 strokes were registered during the year (2.3%) (1 of them fatal). The frequency of bleeding in the PLA group: large – 0, macrogematuria – 3, nasal 2, conjunctival – 2. In the warfarin group: large – 1 (fatal stratification of the aneurysm of the abdominal aorta), macrogematuria – 4, nasal 1, conjunctival – 1. Reliable differences in The frequency of bleeding was not revealed.

Keywords: atrial fibrillation, anticoagulant.

Терапия пероральными антикоагулянтами при мерцательной аритмии в настоящее время является одним из основных подходов к первичной и вторичной профилактике кардиоэмболических инсультов. Начиная с 2011 г. с появлением новых классов анти- тромботическим препаратов – ингибиторов активиро- ванного X-фактора свертывания (ривароксабан, апикса- бан, эдоксабан) и ингибитора тромбина (дабигатран) анти- тромботическая терапия получила новый толчок к развитию и более широкому внедрению в практику. Новые оральные антикоагулянты (НОАК) не требуют

лабораторного контроля для коррекции и подбора дозы (по крайней мере в настоящее время), что делает их назначение более простым и удобным по сравнению с антагонистами витамина К (варфарином). Последняя редакция рекомендаций Европейского общества кардио- логов по ведению больных с мерцательной аритмией предписывает выбор препаратов из группы НОАК, если антикоагулянтная терапия назначается больному впер- вые [1]. Сейчас появилось большое количество публика- ций, в которых анализируется реальная практика назна- чения антикоагулянтов. Это и большие наблюдательные

исследования по типу регистров, и сравнительно небольшие исследования. Целью нашего исследования было оценить частоту назначения, эффективность и безопасность применения пероральных антикоагулянтов в амбулаторно-поликлинической практике нашей страны.

Клиническая эффективность и безопасность препаратов из группы НОАК и варфарина существенно не отличались. Частота неблагоприятных исходов была сопоставима с частотой «конечных точек» в крупных клинических исследованиях

Исследование выполнено на базе ФГБУ «Поликлиника №2» Управления делами Президента РФ. Отличительной особенностью этого учреждения является небольшой прикрепленный контингент и наличие внедренной в практику работы электронной медицинской карты и портала, содержащего данные лабораторных и инструментальных методов исследования, информацию о вызовах скорой помощи и госпитализациях пациентов, что значительно облегчает сбор информации о пациентах и оценку прогноза больных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Прикрепленный среднегодовой контингент поликлиники №2 составил 9 370 человек: 4 076 мужчин и 5 294 женщины. Возрастные группы: до 19 лет – 53 человека, 20–29 лет – 1000 человек, 30–39 лет – 2 337 человек, 40–49 лет – 1 812 человек, 50–59 лет – 1 633 человека, 60–69 лет – 1 601 человек, 70–79 лет – 702 человека, 80–84 года – 118 человек, 85 лет и старше – 112 человек. Группа активного наблюдения больных с мерцательной аритмией составила 168 человек (108 мужчин, 60 женщин), средний возраст $70,6 \pm 2,46$ года. В эту группу включались пациенты, имеющие мерцательную аритмию и показания к назначению антикоагулянтной терапии. Наблюдение проводилось с 01.10.2014 по 01.10.2015. В течение года наблюдения анализировались выявленные новые случаи мерцательной аритмии, оценивалась эффективность (наличие тромбоэмболических осложнений) и безопасность (наличие кровотечений) антикоагулянтной терапии. Частота возникновения впервые зарегистрированных случаев мерцательной аритмии среди пациентов поликлиники составила 20 случаев на 10 тыс. прикрепленных. В течение года наблюдения препараты из группы новых оральных антикоагулянтов (НОАК) получали 90 больных [58 (64,4%) мужчин, 32 (35,6%) женщины]. Средний возраст больных $68,5 \pm 1,98$ года, распределение по возрастным группам: 50–59 лет – 9 больных, 60–69 лет – 32 больных, 70–79 лет – 40 больных и 80 лет и старше – 9 больных. 78 больных с мерцательной аритмией получали в качестве перорального антикоагулянта варфарин (50 (64,1%) мужчин и 28 (35,9%) женщин), средний возраст $72,6 \pm 3,18$ года. Подбор и контроль дозы варфарина осуществлялся под контролем МНО (целевой

интервал 2–3) по стандартному протоколу с учетом получаемой недельной дозы препарата.

Определение количественных характеристик протромбинового времени проводилось (ПВ/значение по Квику/МНО) в лаборатории поликлиники №2 с помощью тест-полосок «Коагучек XS». Для исследования использовалась цельная венозная кровь. Внутренний контроль качества в каждой тест-полоске в измерительном канале.

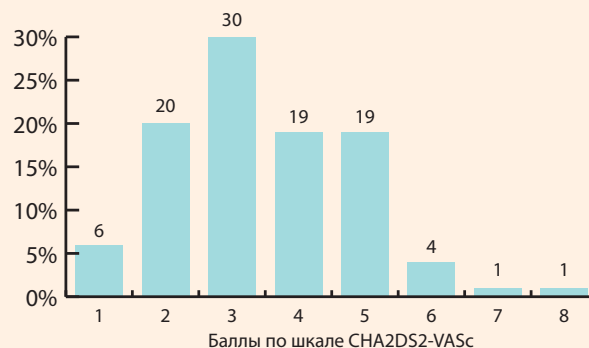
С помощью данных электронной медицинской карты с помощью статистической формы «Динамика показателя» анализировалось время нахождения пациентов в целевом диапазоне МНО по методу F.R. Rosendaal [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди группы активного наблюдения пароксизмальная форма мерцательной аритмии была у 68,8% больных и постоянная – у 31,2%. Кроме этого, 5 больных имели анамнез тромбоэмболий, 2 больных – внутрисердечного тромбоза. В наблюдаемой группе больных 94% больных имели 2 и более балла по шкале CHA_2DS_2-Vasc , 74% больных, включенных в исследование, имели 3 и более балла. У 6% больных антикоагулянты назначались при 1 балле по этой шкале по решению лечащего врача. Распределение пациентов по количеству баллов по шкале CHA_2DS_2-Vasc представлено на рисунке.

В группе пациентов, получавших препараты из группы НОАК, гипертонической болезнью страдали 87,7% больных, сахарным диабетом/нарушением толерантности к глюкозе – 27,7/3,3%, недостаточностью кровообращения – 23,3%, нарушением мозгового кровообращения в анамнезе – 10%, инфарктом миокарда – 10%; переносили реваскуляризацию – чрескожные коронарные вмешательства/аортокоронарное шунтирование – 14,4/7,7%, радиочастотную абляцию – 12,2%. У 12,2% были установлены постоянные электрокардиостимуляторы. Больные, получавшие препараты из группы НОАК и варфарин, не отличались существенно по степени риска тромбоэмболий и сопутствующей патологии.

Рисунок. Распределение количества баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc в наблюдаемой группе больных



Пациенты, получавшие варфарин, находились в целевом диапазоне МНО ($2-3$) $64,6 \pm 3,29\%$ времени приема, в диапазоне $1,8-3,2$ – $76,5 \pm 2,98\%$ времени. Доля больных, пребывавших в целевом диапазоне МНО 60% времени и более, составила 58,9%. В среднем в течение года приема больные, получавшие в качестве антикоагулянта варфарин, контролировали МНО менее 6 раз за год 10,9% больных. В группе НОАК 53% пациентов получали дабигатран, 41% – ривароксабан, 6% – апиксабан. До назначения НОАК 67% пациентов получали только ацетилсалициловую кислоту, 19% получали варфарин, 14% не получали антитромботической терапии. За это время комплаенс к НОАК был оценен как хороший у 87% больных.

В современной практике при использовании автоматизированных систем контроля и самоконтроля МНО в реальной клинической практике могут быть достигнуты и существенно более высокие значения TTR

За период наблюдения в группе НОАК зарегистрировано ОНМК у двух больных (2,2%), ТЭЛА – 0. У одного больного – эмболия в плечевую артерию на фоне отмены антикоагулянтов в связи с проведением планового хирургического вмешательства. В группе, получавшей в качестве антикоагулянта варфарин, также в течение года зарегистрировано два инсульта (2,3%) (один из них фатальный). Частота кровотечений в группе НОАК: больших – 0, макрогематурия – 3, носовых – 2, конъюнктивальных – 2. В группе варфарина: больших – 1 (фатальное расслоение аневризмы брюшной аорты), макрогематурия – 4, носовых – 1, конъюнктивальных – 1. Достоверных различий в частоте кровотечений не выявлено.

Таким образом, клиническая эффективность и безопасность препаратов из группы НОАК и варфарина существенно не отличались. Частота неблагоприятных исходов была сопоставима с частотой «конечных точек» в крупных клинических исследованиях.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Наблюдаемые в исследовании больные по своим клиническим характеристикам были сопоставимы с больными, получающими антитромботическую терапию в рамках реальной клинической практики и клинических исследований. В Нидерландах при анализе когорты больных, получавших ривароксабан (регистр XANTUS), средний возраст пациентов был 69 лет, 64% больных были мужчинами. Медиана балльной оценки по шкале CHA₂DS₂-VASc оказалась равной 2 баллам (в нашем регистре – 3 балла). Прерывали лечение по разным причинам 13,8% больных, в нашем регистре 87% больных имели хорошую приверженность к лечению [3]. В регистре ORBIT-AF II больные, получающие НОАК, были несколько моложе, чем больные, получающие варфарин (71 и 72 года), реже имели в анамнезе инсульт (5,3% против 8,6%; $p < 0,0001$) и пред-

шествующие кровотечения (2,7% против 4,4%; $p = 0,005$) [4]. У больных, получающих НОАК, была выше скорость клубочковой фильтрации и меньший риск по шкале CHA₂DS₂-VASc. В регистре FinWAF средний возраст больных, получавших варфарин, был 73,1 года [5]. В нашем регистре средний возраст и распределение больных по полу были близкими к зарубежным исследованиям. В отечественных работах пул больных, получающих антикоагулянты в связи с мерцательной аритмией, был либо несколько моложе [6, 7], либо близким по возрасту к нашим пациентам [8–10].

В большом регистре GLORIA-AF, проводившемся в 2011 г., когда был зарегистрирован первый препарат из группы НОАК – дабигатран, наблюдалось 15 092 больных. Средний возраст составил 71 год, 45,5% больных были женщинами; 86,1% больных имели два и более балла по шкале CHADS-Vasc, 13,9% – 1 балл. В нашем регистре доля больных с 1 баллом была меньше – 6%. В целом больные имели несколько больший риск тромбоемболических осложнений, чем больные, наблюдавшиеся в других исследованиях. Доля больных, имеющих 3 и более балла по шкале CHADS-Vasc, наиболее близка к пулу больных из исследования ROCKET-AF [11] (74% в нашем исследовании, 87% в ROCKET-AF).

В странах Европы препараты из группы НОАК стали назначаться чаще, чем варфарин (52,3 и 37,8% из всех больных, нуждающихся в антикоагулянтах) [12]. Среди наших пациентов также отмечена такая же тенденция (53 и 47%).

Следует отметить, что в нашей группе был достигнут хороший уровень гипокоагуляции при приеме варфарина: средний показатель времени нахождения в целевом диапазоне МНО (time in therapeutic range TTR) составил 64%, а доля больных, имеющих время в целевом диапазоне МНО более 60%, составила почти 59%. Это выше, чем в других российских подобных регистрах [13–16]. Только в стационаре удается достичь целевых значений МНО более чем у 60% больных [17, 18].

В рамках активного наблюдения возможно проведение антитромботической терапии, соответствующей международным клиническим рекомендациям. Более широкое использование препаратов из группы НОАК позволяет проводить адекватную антикоагулянтную терапию у большего числа пациентов

Следует отметить, что в современной практике при использовании автоматизированных систем контроля и самоконтроля МНО в реальной клинической практике могут быть достигнуты и существенно более высокие значения TTR. Например, в Великобритании при использовании автоматизированного регистра самоконтроля МНО в наблюдаемой группе больных было достигнуто среднее TTR 76%, 83% больных имели TTR > 60% [19]. В Поликлинике №2 УДП РФ достаточно высокое качество антикоагулянтной терапии обеспечивается тем, что пациенты,

нуждающиеся в антикоагулянтах, выделены в группу активного наблюдения кардиологами. Кроме того, улучшить качество наблюдения позволяют возможности разработанной в поликлинике электронной медицинской карты, позволяющей планировать следующие приемы, посылать пациентам напоминания о визите, быстро получать информацию о результатах лабораторных анализов.

Для больных с низким TTR в качестве альтернативы варфарину должны рассматриваться препараты из группы НОАК. Нужно отметить, что частота их назначения в амбулаторной практике в России растет. Среди больных в нашем исследовании препараты из группы НОАК получило 53% больных, чаще всего больные получали дабигатран, зарегистрированный в нашей стране раньше других препаратов. Чаще всего в качестве предшествующей терапии у этих больных фигурировали антиагреганты, т. е. большинство пациентов отказывались ранее от приема антикоагулянтов. Компетентность к приему препаратов из группы НОАК оказалась высокой (87%).

Среднегодовая частота инсультов на фоне приема препаратов из группы НОАК составила 2,2 на 100 больных, в группе варфарина – 2,3 на 100 больных. Эта частота соответствует частоте инсультов, наблюдавшейся в

других исследованиях с использованием антикоагулянтов у больных с мерцательной аритмией [20]. Различия оказались недостоверны, учитывая достаточно небольшой объем наблюдаемой группы. Среди больных, получавших НОАК, отмечен случай тромбоза в плечевую артерию, произошедший на фоне отмены антикоагулянта в связи с проведением хирургического вмешательства. Следует отметить, что действующие рекомендации не предусматривают проведение дополнительной антитромботической терапии в случаях проведения хирургических вмешательств у пациентов, получающих НОАК [21].

Частота кровотечений была небольшой, в основном это были малые кровотечения, только в одном случае зарегистрировано фатальное кровотечение (на фоне приема варфарина), однако значимых различий по безопасности терапии также не зарегистрировано.

В целом проведенное наблюдение показало, что в рамках активного наблюдения возможно проведение антитромботической терапии, соответствующей международным клиническим рекомендациям. Более широкое использование препаратов из группы НОАК позволяет проводить адекватную антикоагулянтную терапию у большего числа пациентов.



ЛИТЕРАТУРА

- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 2016 Oct 7, 37(38): 2893-2962.
- Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Brie't E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*, 1993, 69: 236-239.
- Pisters R, van Vugt SP, Brouwer MA, et al. Real-life use of Rivaroxaban in the Netherlands: data from the Xarelto for Prevention of Stroke in Patients with Atrial Fibrillation (XANTUS) registry. *Neth Heart J*, 2017 Jul 3. doi: 10.1007/s12471-017-1009-9.
- Steinberg BA, Shrader P, Thomas L, et al. Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Investigators and Patients. Factors associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in patients with new-onset atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation II (ORBIT-AF II). *Am Heart J*, 2017 Jul, 189: 40-47. doi: 10.1016/j.ahj.2017.03.024.
- Lehto M, Niiranen J, Korhonen P, et al. Quality of warfarin therapy and risk of stroke, bleeding, and mortality among patients with atrial fibrillation: results from the nationwide FinWAF Registry. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2017 Jun, 26(6): 657-665.
- Грайфер И.В., Кувшинова Л.Е., Долотовская П.В., Решетько О.В., Фурман Н.В. Риск тромботических осложнений и антитромботическая терапия у госпитализированных больных постоянной и рецидивирующей фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2012, 8(5): 675-80.
- Новикова Н.А., Сорокина Е.Г., Гиляров М.Ю., Саркисова Н.Д. Влияние гендерных факторов на характер антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии*, 2009, 58: 21-5.
- Якусевич В.В., Позднякова Е.М., Якусевич В.В., Симонов В.А., Марцевич С.Ю., Лукьянов М.М. Амбулаторный пациент с фибрилляцией предсердий: основные характеристики. Первые данные регистра реквАЗА ФП – Ярославль. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2015, 11(2): 149-52.
- Дроздова Е.А. Вторичная профилактика инсульта у пациентов с неклапанной формой фибрилляции предсердий с точки зрения клинициста. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2014, 10(2): 179–83.
- Марцевич С.Ю., Навасардян А.Р., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Захарова А.В., Киселева Н.В. Опыт изучения фибрилляции предсердий на базе регистра ПроФиль. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2014, 13(2): 35–9.
- Cleland JG, Coletta AP, Buga L, Antony R, Pellicori P, Freemantle N, Clark AL. Clinical trials update from the American Heart Association meeting 2010: EMPHASIS-HF, RAFT, TIM-HF, Tele-HF, ASCEND-HF, ROCKET-AF, and PROTECT. *Eur J Heart Fail*, 2011 Apr, 13(4): 460-5.
- Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, et al. GLORIA-AF Investigators. The Changing Landscape for Stroke Prevention in AF: Findings From the GLORIA-AF Registry Phase 2. *J Am Coll Cardiol*, 2017 Feb 21, 69(7): 777-785. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.061.
- Переверзева К.Г., Воробьев А.Н., Марцевич С.Ю., Лукьянов М.М., Мосейчук К.А. Анализ тактики ведения пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий в реальной поликлинической практике. *Наука молодых – eruditio Juvenium*, 2015, 1: 48-55.
- Кинчак Р.М., Компаниец О.Г., Недбайкин А.М., Комков Д.С., Юсова И.А. Каковы реалии назначения и контроля антитромботической терапии при фибрилляции предсердий в амбулаторной практике? *Кардиология*, 2015, 55(6): 34-9.
- Сердечная Е.В., Юрьева С.В. Фибрилляция предсердий: профилактика инсульта в клинической практике врача. *Кардиология*, 2015, 55(12): 36-41.
- Баранова Е.И., Соболева А.В., Азнаурян Р.С., Ионин В.А., Чубенко Е.А., Кацап А.А. Адекватность антитромботической терапии при неклапанной фибрилляции предсердий в реальной клинической практике. *Атеротромбоз*, 2015, 1: 16-23.
- Петров В.И., Шаталова О.В., Маслаков А.С. Анализ антитромботической терапии у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий (фармакоэпидемиологическое исследование). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2014, 10(2): 174-7.
- Хохлова Ю.А., Алдохина Е.О., Дудолова Ю.И. Антиромботическая терапия больных с фибрилляцией предсердий в клинической практике. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*, 2016, 15(3): 24-30.
- McCahon D, Baker JM, Murray ET, Fitzmaurice DA. Assessing the utility of an online registry for patients monitoring their own warfarin therapy. *J Clin Pathol*, 2016 Apr, 69(4): 331-6. doi: 10.1136/jclinpath-2015-203168.
- Staerk L, Fosbøl EL, Lip GYH, et al. Ischaemic and haemorrhagic stroke associated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin use in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Eur Heart J*, 2017 Mar 21, 38(12): 907-915. doi: 10.1093/eurheartj/ehw496. PubMed PMID: 27742807.
- Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*, 2014 Sep 14, 35(35): 2383-431. doi: 10.1093/eurheartj/ehu282.

А.Б. СУМАРКОВ, к.м.н., Ю.В. ДОЦЕНКО, к.м.н.

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздрава России, Москва

ВОЗОБНОВЛЕНИЕ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

У БОЛЬНЫХ ИБС ПОСЛЕ ЭПИЗОДА КРОВОТЕЧЕНИЯ

Лечение антитромботическими препаратами является балансированием между риском появления кровоточивости, вплоть до фатального кровотечения, и риском непредотвращенного тромбоза. В случае состоявшегося кровотечения проблемы сохранения баланса гемостаза многократно возрастают, что требует от врача четкого понимания и предвидения развития возможных осложнений. Полный отказ от антитромботической терапии (АТТ) сразу после кровотечения может привести к реальной угрозе тромбоза через несколько дней после отмены. Обсуждена тактика возобновления АТТ у больных ИБС после кровотечения: приведены основные классификации кровотечений, применяемые при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), разобраны шкалы риска кровотечений и тромбоза в свете последних (ноябрь 2016 г.) рекомендаций экспертов Европейского общества кардиологов (ЕОК).

Ключевые слова: ИБС, антитромботическая терапия, кровотечение, возобновление терапии, риски тромбоза и рецидива кровотечения.

A.B. SUMAROKOV, PhD in medicine, Y.V. DOTSENKO, PhD, Myasnikov Institute of Clinical Cardiology FSBI RCNIC of the Ministry of Health of Russia, Moscow

RESTORATION OF ANTITHROMBOTIC THERAPY IN IBS PATIENTS AFTER EPISODE OF BLEEDING

Rational balance between risks of bleeding and risks of thrombosis is cornerstone of modern antithrombotic therapy. Regulation of haemostasis has no any physical signs. In a case of bleeding careful management is of great importance. Abrupt discontinuation of antithrombotic therapy is associated with some degree of thrombosis risk. Problems of re-initiation of antithrombotic therapy in CAD patients after bleeding are discussed.

Keywords: hemorrhage in CAD patients during antithrombotic therapy, resumption of therapy.

Широкое применение при лечении ИБС анти-тромботических средств: антиагрегантов, антикоагулянтов, а также их возможной комбинации требует от врачей различных специальностей внимания больному, получающему антитромботическую терапию (АТТ), из-за возможности кровоточивости разной степени выраженности. Антиагрегационный и антикоагулянтный эффекты АТТ в неосложненных случаях не находят отражения ни в жалобах пациента, ни в физикальных симптомах; без лабораторного контроля эффект остается скрытым и для больного, и для врача. Кровотечение – хотя и нечастое, но типичное осложнение АТТ, которое может развиваться на фоне приема как оральных антикоагулянтов (ОАК): варфарина и др., новых оральных антикоагулянтов (НОАК): дабигатрана, ривароксана, апиксабана, так и антиагрегантов: клопидогрела, тикагрелора, прасугрела. Частота больших и средних кровотечений при длительной антиагрегантной терапии (ДАТ) после острого коронарного синдрома (ОКС) или имплантации стента достигает 4,8% при монотерапии ацетилсалициловой кислотой (АСК), на терапии клопидогрелом – 2,9%, при приеме комбинации клопидогрела и АСК – 10,1%, а при АТТ с применением антикоагулянтов – 16,8% [1, 2]. Незначительная кровоточивость (синяки, кровоизлияния в склеру, кровоточивость при незначительных порезах) на фоне приема ДАТ возникает еще чаще (до 48%), что является индикатором действенности терапии, хотя и отражает при этом некоторое повышение геморрагического риска [3]. Синячковость следует учитывать, рассматривая назначения для лечения коморбидной патологии из-за возможности лекарственных взаи-

модействий АТТ с этими средствами. Кровотечения встречаются и у больных стабильной ИБС. По данным регистра REACH, в котором на протяжении 2 лет наблюдались свыше 68 тыс. больных стабильной ИБС, частота кровотечений была отмечена у 0,46–2,76% пациентов в зависимости от числа учитываемых показателей [4].

Состоявшееся кровотечение является побудительной мотивацией для прерывания проводимой АТТ, однако подобная мотивация не всегда верна. Хорошо известно, что необоснованное прекращение терапии антиагрегантами в ранние сроки после имплантации стента часто вызывает развитие его острого тромбоза, нередко приводит к фатальному инфаркту миокарда. Недопустимы также длительные пропуски в приеме ОАК больными с механическими протезами клапанов. Таким образом, врач и больной с состоявшимся кровотечением оказываются перед необходимостью решения ответственного вопроса о времени возобновления терапии с целью профилактики тромбоза.

Основное физиологическое предназначение системы гемостаза – поддержание жидкого состояния крови внутри сосуда. При повреждении целостности сосудистой стенки в кровь поступает огромное количество протромботических факторов, активирующих каскад образования артериального тромба. Реакция регулирующих систему гемостаза механизмов, которые с большим напряжением компенсируют эти сдвиги, у некоторых больных может быть избыточной, что приводит к кровоточивости, а внезапное отключение этих механизмов при отмене лекарственных препаратов реально снимает противодействие на путях формиро-

вания свежего тромба. Масштаб и темп реакции организма на эту локальную катастрофу определяют объем тромба и его способность ограничивать или перекрывать кровоток. Все это оказывает влияние на объем ткани, подвергшейся ишемии, и, в соответствии с локализацией процесса, на клинические проявления. Любая разновидность АТТ (антикоагулянты, дезагреганты) приводит к существенному угнетению системы гемостаза: следовательно, возрастает риск кровотечения. С другой стороны, нарушение этого баланса может привести к тромбозу.

Для оценки риска и тяжести возникших кровотечений у кардиологических больных ОКС, состояние после эндоваскулярного лечения, длительная АТТ у больного с фибрилляцией предсердий) предложено большое число классификаций и шкал, помогающих оценить опасность возникшего осложнения, определиться с экстренностью предпринимаемых мероприятий. Наиболее широко используемые классификации – TIMI [5], GUSTO [6], Bleed-Score [7], ABC [8]. Эти шкалы отражают в основном взгляд кардиолога – специалиста по ОКС, кардиолога-интервенциониста и служат для унификации оценок кровотечений при проведении АТТ. Все указанные шкалы широко используются для унифицированной оценки тяжести состояния больных ИБС с состоявшимися кровотечениями на практике и в литературе для сравнительной оценки результатов исследований. Знакомство с этими шкалами полезно врачам многих специальностей из-за междисциплинарности возникающих у больного проблем. Эти классификации носят прикладной характер и предназначены для больных с сердечно-сосудистой патологией; особые случаи – тромбофилии или гематологические заболевания, сопровождающиеся кровотечением, рассматриваются в индивидуальном порядке.

Согласно шкале TIMI, внедренной при проведении исследования Thrombolysis in Myocardial Infarction [5], выделяют большие кровотечения, включающие кровотечение со снижением гемоглобина на 5 ЕД и более и снижение гематокрита на 15% и более, а также внутричерепные кровотечения, тампонаду сердца и кровотечения с фатальным исходом; умеренные кровотечения, подразумевающие видимую (в т. ч. визуализированную) кровопотерю с уменьшением уровня гемоглобина свыше 3 г/л, но менее 15 г/л, либо большую спонтанную гематурию, спонтанную рвоту кровью; незначимое кровотечение, при котором кровопотеря не достигает критериев большого или малого кровотечения.

Шкала GUSTO, предложенная в исследовании Global Use of Strategies to Open Coronary Arteries (GUSTO) [6], выделяет:

- тяжелое кровотечение (смертельное, внутричерепное, вызвавшее существенные гемодинамические сдвиги, потребовавшие коррекции);
- умеренное (кровопотеря, требующая гемотрансфузии, но не приводящая к выраженным нарушениям гемодинамики);
- мягкое (подразумевающее другие кровотечения, не вызывающие гемодинамических нарушений и не требующие гемотрансфузии).

Шкала BleedScore [7] различает:

- угрожающее кровотечение (6 баллов) – имеется необходимость трансфузии, внутрикраниальное, жизненно опасное;
- внутреннее (3 балла) – гематома, носовое, кровотечение через полость рта или вагину, мелена, кровоизлияние в стекловидное тело;
- поверхностное (1 балл) – синяки, кровоточивость при порезах, петехии, экхимозы.

В 2011 г. была предложена классификация тяжести кровотечений BARC (Bleeding Academic Research Consortium) [9]:

- тип 0 – отсутствие кровотечений;
- тип 1 – незначительные кровотечения, не требующие дополнительного обследования, госпитализации или лечебных мероприятий;
- тип 2 (малые) – любые явные признаки кровотечения, не удовлетворяющие критериям типов 3–5 или соответствующие критериям: не требующие хирургического вмешательства или сопровождения медработником; приводящие к госпитализации или требующие повышенного ухода; требующие обследования;
- тип 3 (большие):

- тип 3а – явное кровотечение со снижением уровня гемоглобина более чем на 5 г/дл (*при условии снижения уровня гемоглобина вследствие кровотечения*), трансфузия, выполненная при выраженном кровотечении;
- тип 3б – очевидное кровотечение со снижением уровня гемоглобина ≥ 5 г/дл; гемоперикард с тампонадой сердца; кровотечение, требующее хирургического или чрескожного вмешательства (*исключая носовые, кожные, геморроидальные, десневые кровотечения*); кровотечение, требующее инотропной поддержки;
- тип 3с – внутричерепные кровоизлияния (*микрокровоизлияния – нет; спинальные кровоизлияния – да*); подтвержденные аутопсией, инструментальными методами, люмбальной пункцией; кровоизлияния в глазное яблоко, приведшие к нарушению зрения (*даже временному*);

■ тип 4 (связанные с коронарным шунтированием). Рассматриваются: периперационное внутричерепное кровотечение 24 ч, повторная операция после закрытия стернотомии для контроля кровотечения, трансфузия >5 ЕД крови или эритроцитной массы в течение 48 ч; выделение из дренажной плевральной трубки ≥ 2 л за 24 ч;

■ тип 5 (фатальные). Выделяют: фатальное кровотечение, не подтвержденное аутопсией или визуализацией, но клинически подозреваемое; фатальное кровотечение, подтвержденное аутопсией или визуализацией.

В случае обнаружения признаков кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при выполнении гастроскопии используется классификация Forrest, которая будет рассмотрена ниже [10]. Незначительные кровопотери, не создающие существенных нарушений самочувствия больного, но создающие некоторые мелкие, например косметические, проблемы, предложено называть «nuisance» («мешающие (больному)») [1, 10]. Рассмотренные классификации ранжируют тяжесть состо-

явшегося кровотечения. Для определения имеющегося риска возникновения кровотечения – первичного или его рецидива используются широко известные шкалы риска кровотечения, например, шкала HAS-BLED [12], которая применяется в том числе у больных с фибрилляцией предсердий; PEACH (применяется для больных стабильной ИБС) [4]; для больных ОКС/бпСТ разработана шкала риска CRUSADE [13].

Для категории больных, перенесших кровопотерю на фоне АТТ, и оценки степени дальнейших тромботических и геморрагических рисков, для решения вопросов тактики АТТ экспертами ЕОК в 2016 г. предложена новая классификация [14]. Она выделяет 5 категорий геморрагического риска:

- очень высокий риск (интракраниальное кровотечение, не поддающееся терапии, или кровотечение из неустановленного источника, или в случае неэффективности лечения кровопотери с установленным источником), оценка по шкале клинических факторов риска HAS-BLED – 5 баллов и выше;
- высокий риск – большое экстракраниальное кровотечение с установленным источником, но неэффективностью лечения; HAS-BLED – 3–4 балла;
- умеренный риск – экстракраниальное кровотечение с установленными известными факторами риска и пролеченными источниками; HAS-BLED – 2 балла;
- риск от низкого до умеренного – малое экстракраниальное кровотечение. Рассмотреть целесообразность дальнейшей АТТ; HAS-BLED – 1 балл;
- минимальное экстракраниальное кровотечение, возможно, вызванное приемом лекарств. Целесообразно рассмотреть необходимость дальнейшего проведения АТТ; оценка клинических факторов риска HAS-BLED – 0.

Данная классификация геморрагического риска при оперативной выработке лечебной тактики используется совместно со шкалой тромботического риска. При равной значимости обоих рисков эксперты ЕОК рекомендуют ограничиться лишь кратковременным прерыванием АТТ. В случае преобладания риска геморрагического осложнения рекомендуется поэтапное уменьшение числа применяемых антитромботических средств или их доз в соответствии с клинико-фармакологическими характеристиками препаратов.

Экспертами ЕОК в этой же работе представлен анализ возможного развития атеротромботических осложнений после кровопотери. При оценке риска тромбоза у больных, недавно перенесших кровотечение, предложено выделять группы с очень высоким тромботическим риском (больные на первой неделе ОКС или после эндоваскулярного вмешательства со стентами новых генераций и на первом месяце после имплантации биодеградируемых эндопротезов); группы высокого тромботического риска (первые 8–30 дней ОКС или после ЧКВ со стентами новых генераций и до 1 года после имплантации биодеградируемых эндопротезов); больные с умеренным риском (до 1 года после ОКС или после ЧКВ со стентами новых генераций); группа больных с риском от низкого до умеренного (это больные со стабильным течением

ИБС, свыше 1 года после ОКС или после ЧКВ со стентами новых генераций; сложные случаи – стволовые, бифуркационные, рецидивы ОКС); группы с низким риском (стабильная ИБС – >12 мес. после ОКС или после ЧКВ со стентами новых генераций, без дополнительных факторов риска).

Каковы же основные представления о терапевтической тактике ведения больных, принимавших АТТ, у которых на фоне проводимого антитромботического лечения развилось кровотечение? Очевидно, что лечение кровотечения зависит от его выраженности. Для устранения массивного кровотечения необходимо проведение ряда экстренных вмешательств реанимационной значимости: эндоскопического гемостаза, замещения потери жидкостей, коррекции анемии с помощью гемотрансфузии, коррекции гемодилюционной коагулопатии с переливанием тромбоцитарной массы и других веществ, введения гемостатических средств, антидотов НОАК. Опасность при малом кровотечении представляет не столько факт кровотечения, сколько нарастающая угроза тромбоза в случае необоснованной отмены ранее проводимой АТТ.

В группах больных высокого или очень высокого тромботического риска в большинстве случаев во избежание тромботических осложнений следует сохранить прием одного из антиагрегантов, обычно АСК. Следует учесть, что у больных ИБС продолжительность жизни тромбоцита сокращена, обновление пула клеток происходит быстрее, что способствует более раннему накоплению активных клеток, рецепторы которых не заблокированы антиагрегантным препаратом.

Возобновить прием второго дезагреганта следует после стабилизации состояния как можно раньше. Больным с промежуточным тромботическим риском, у которых развилось малое или большое кровотечение, рекомендуется возобновление приема низких доз аспирина после стабилизации состояния и остановки кровотечения, желательно в течение 3 дней. Решение о возобновлении приема второго антиагреганта должно быть принято, если оцениваемый тромботический риск превышает риск кровотечения. Больные, получающие ДАТ после имплантации стента новой генерации, должны продолжать такое лечение после имплантации стента до 3 мес. Если кровотечение развилось позднее 3 мес. от даты имплантации и риск повторного кровотечения сохраняется, рекомендуется в дальнейшем прием только одного препарата – либо аспирина, либо клопидогрела.

Сроки проведения ДАТ после имплантации стента или у больного, перенесшего инфаркт миокарда, при рисках кровотечения сокращаются [15]. Это положение не всегда однозначно. Так, если кровотечение развилось после имплантации биодеградируемых конструкций (эндопротезов), рекомендуется проведение ДАТ до 1 года. Перспективы применения деградируемых биопротезов в связи с этим обсуждаются.

При решении вопроса о возобновлении АТТ следует учитывать фармакодинамические свойства каждого из препаратов. Клопидогрел – менее активный по сравнению с тикагрелором антиагрегантный препарат, но имею-

ший тенденцию вызывать меньше кровотечений; он может быть рекомендован после кровотечений, возникших на фоне приема тикагрелора или прасургела. Во избежание кровотечений эти препараты не следует назначать больным со стабильной стенокардией [15]. При выработке решения о сроке возобновления терапии ингибиторами рецепторов P2Y12 тикагрелором или прасургелом следует учитывать длительность эффекта препарата. У прасургела по данным, полученным на добровольцах, она составляет 7–10 дней, а у тикагрелора – 3–5 дней; это сказывается на продолжительности остаточного эффекта препарата после его отмены. Ворапаксар – новый антиагрегант, появившийся за рубежом, является антагонистом тромбина. Первый зарубежный клинический опыт указывает на некоторое повышение частоты различных кровотечений при его приеме. Поэтому кровотечение, возникшее на фоне приема ворапаксара, подразумевает отказ от приема этого препарата в дальнейшем данным пациентом.

При рассмотрении проблемы возобновления АТТ после кровопотери следует выделить вопросы терапии при кровотечении из ЖКТ и кровотечении у больных ИБС, имеющих фибрилляцию предсердий, на фоне приема антикоагулянтов [16]. Желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) – частое осложнение, наблюдаемое у больных ИБС, получающих АТТ, поскольку один из основных антиагрегантов – АСК обладает проульцерогенным эффектом. Дефекты слизистой при лекарственной гастропатии

нередко бывают множественными. Поэтому перед проведением плановых коронарных эндоваскулярных вмешательств проводят ЭГДС. После состоявшегося кровотечения, несмотря на несомненный повышенный риск кровотечения, связанный с приемом АСК, возврат к терапии аспирином рекомендуется осуществлять сразу после проведения выполненной с целью гемостаза ЭГДС при низком эндоскопическом риске. Для оценки состояния слизистой желудка (эндоскопический риск) в 1974 г. была предложена шкала Forrest [10]. Принято выделять следующие варианты картины состояния слизистой желудка:

- F IA – определяется струйное кровотечение из язвы;
- F IB – капельное кровотечение из сосуда, зияние;
- F IIA – на дне язвы видны тромбированные сосуды;
- F IIB – виден сгусток крови, закрывающий язву;
- F IIC – язва без признаков кровотечения;
- F III – источник кровотечения не обнаружен.

Градации F IA, F IB, F IIA, F IIB относятся к эндоскопическим признакам, свидетельствующим о высоком риске рецидива кровопотери. Имеющийся на дефекте слизистой красный тромб, даже при отсутствии просачивания каплей крови, является опасным знаком из-за возможности внезапного отрыва тромба и образования дефекта сосудистой стенки с большим диаметром отверстия, развитием профузного кровотечения. Градации F IIC и F III относятся к показателям низкого риска кровотечения.

Приведем в качестве примера данные исследования, выполненного в Гонконге J.J. Sung et al. на группе больных

www.remedium-journal.ru

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА

- УДОБНЫЙ АРХИВ НОМЕРОВ ЗА ВСЕ ГОДЫ ВЫПУСКА ЖУРНАЛА (с 2002 ГОДА)
- АКТУАЛЬНЫЕ НОВОСТИ ФАРМРЫНКА
- ВОЗМОЖНОСТЬ ПОДПИСАТЬСЯ НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ СВЕЖЕГО НОМЕРА (ДОСТУП ИЗ ЛИЧНОГО КАБИНЕТА)

Заполнив форму заказа на подписку на сайте, вы получите скидку **10%** на любой подписной комплект

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru

сердечно-сосудистыми заболеваниями, получавших аспирин и у которых развилось ЖКК [17]. Исследование показало необходимость восстановления приема аспирина у больных ИБС и язвенной болезнью после острого кровотечения из пептической язвы. Ранее авторами было показано, что отказ от АСК не спасает от рецидива ЖКК, отмеченного у 6,7% больных за 1 год наблюдения. Из 156 больных 78 принимали после ЖКК антиагрегантную монотерапию АСК (НПВС и клопидогрел исключались), остальные 78 находились на плацебо-терапии. Четкое выполнение предписаний врача (комплаентность) отмечено у 87–90% больных. В группе больных, принимавших АСК, частота рецидива была вдвое выше (10,3% – 8 случаев), чем в группе плацебо (5,4% – 4 больных). Однако в группе больных, принимавших аспирин, умер только 1 пациент, а в группе плацебо к аспирину – 10 человек, в т. ч. 3 – на первой неделе, еще 4 – на протяжении первого месяца. Следует, однако, отметить в виде критического замечания, что до госпитализации по поводу ЖКК ряд больных находился на двойной антиагрегантной терапии, и высокая смертность в группе плацебо частично может быть связана именно с этим фактом (отмена двух антиагрегантов сразу).

Рекомендации экспертов ЕОК подчеркивают, что при низком риске кровотечения по эндоскопическим данным (Forest IIC – III) прием антиагрегантов может не прерываться. При повышенном риске рецидива кровотечения по данным ЭГДС (IIA – IIB) прием аспирина можно возобновлять через 3 дня. Решение о назначении второго антиагреганта при высокой степени угрозы должно основываться на тщательном взвешивании потенциальных рисков тромбоза и кровотечения. При непереносимости аспирина возможно использование монотерапии клопидогрелом. Частота геморрагий в этом случае остается примерно такой же, но переносимость терапии больным улучшается.

Применение антикоагулянтов после ЖКК также подверглось критическому рассмотрению. Вопросу возобновления или отказа от терапии варфарином после состоявшегося ЖКК посвящен метаанализ, показавший, что возвращение к терапии ОАК ассоциируется со снижением тромбоэмболических осложнений и без значительного роста ЖКК [18, 19]. Возвращение к такой терапии рекомендуется проводить спустя 1 нед. после состоявшегося кровотечения, что снижает вероятность рецидива [20].

Процедуры ЭГДС и колоноскопии, в т. ч. включающие биопсию, у больного ИБС, получающего АТТ, относятся к процедурам низкого эндоскопического риска; обычно не требуется предварительного изменения режима лекарственной терапии. Угроза возникновения кровопотерь возникает при выполнении некоторых дополнительных манипуляций: полипэктомии, дилатации стриктур и процедуры стентирования ЖКТ, лечении варикоэза пищевода, при эндоскопических хирургических вмешательствах, в случае диссекции слизистой [16]. Добавление в терапию ингибиторов протонных помп рекомендуется во всех случаях состоявшихся кровотечений из верхних отделов ЖКТ, а также профилактически при их высоком риске. Взаимодействие между ИПП и ингибиторами P2Y12

рецепторов (особенно омепразолом и клопидогрелом) оказалось не столь отчетливо связано с ухудшением прогноза, как казалось ранее, но все же предпочтение следует отдать пантопразолу, который имеет более слабое влияние на печеночный цитохром CYP2C19 – место, где в условиях конкурентной борьбы за субстрат осуществляется биологическая трансформация молекулы лекарственного вещества.

Кровотечения в полость кармана после установки кардиостимулятора или кардиовертера, нередко требующие ревизии полости с имплантированным прибором, чаще возникают при приеме ДАТ, чем после ОАК, и обычно являются следствием избыточной интраоперационной гепаринизации. Для их профилактики следует проводить имплантацию на приближенных к норме значениях МНО, а затем постепенно возвращаться к повышению до общепринятых при проведении АТТ значений показателя [20] (Thal et al., 2010).

Постоянный прием ОАК, проводимый больным ИБС с фибрилляцией предсердий, позволяет снизить частоту ишемического инсульта и тромбоэмболий, частоту деменции у пожилых больных из-за микроэмболий. Возобновить прием антикоагулянтов можно спустя 1 нед. после состоявшегося геморрагического осложнения, при более раннем возврате к терапии риск рецидива повышается [19]. Больные проходят МСКТ контроль. У больных с механическим протезом клапана следует избегать прерывания приема антикоагулянтов.

Кровотечения на фоне применения НОАК возникают с меньшей частотой, чем при ОАК. Для профилактики кровотечений у больных группы риска применяют минимальные из эффективно действующих доз. Методы лабораторного контроля разработаны, но пока не внедрены в клиническую практику. Для остановки кровотечений на фоне приема НОАК предложены антителы в виде моноклональных антител, например, идаруцикумаб, рекомендованный при кровотечениях на фоне дабигатрана. В случае состоявшегося экстракраниального кровотечения на фоне оральных антикоагулянтов эксперты ЕОК разрешают возобновить их прием, как только риск тромбоэмболических осложнений сравняется с риском кровотечения. Решение о возобновлении терапии ОАК принимается консилиумом с участием кардиолога (терапевта), хирурга, невропатолога. В большинстве случаев возврат к терапии становится возможным через недельный срок после произошедшего осложнения. Возобновлению приема НОАК должна предшествовать оценка состояния функции почек (например, определение клиренса креатинина) с дальнейшим повторным контролем во избежание развития аккумуляции препарата.

Интракраниальное кровоизлияние – труднейший вопрос при выборе тактики у больного, находящегося на АТТ. Решение о возобновлении приема антикоагулянтов после внутрикраниального кровотечения и его сроках принимается совместно кардиологом и невропатологом индивидуально после тщательного взвешивания баланса геморрагического и тромбоэмболического риска с использованием оценок рисков по шкалам HAS-BLED и CHA2DS2-

VASc, других клинических показателей. У больных, не имеющих механических протезов клапана, для дальнейшего лечения предпочтение отдается НОАК; при этом необходимо тщательно отслеживать функциональное состояние почек во избежание передозировки как на старте терапии, так и при текущем контроле. У больного, имеющего фибрилляцию предсердий, следует рассмотреть показания к применению окклюдера ушка левого предсердия [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для профилактики кровотечений у больных, получающих АТТ, врачу следует уделять пристальное внимание сбору сведений о существующих у больного потенциальных источниках кровотечения и их диагностике, минимизировать продолжительность АТТ при риске геморрагий, оценивать риск геморрагических и тромботических осложнений с учетом необходимой в последующий после

вмешательства период терапии конкурентной патологии, избегать полипрагмазии и внимательно относиться к лекарственным назначениям, сделанным другими специалистами для лечения коморбидной некардиологической патологии, – например, к приему кортикостероидов или НПВС, использовать более низкие ориентиры в значениях МНО при комбинированной терапии антиагрегантами и непрямыми антикоагулянтами при мерцательной аритмии, обратить внимание на выбор оптимального типа стента перед проведением эндоваскулярного лечения, учитывать предстоящие плановые оперативные вмешательства, сопровождающиеся средним и высоким риском кровотечений (сердечно-сосудистая хирургия, ортопедия, нейрохирургия спинного канала и головного мозга, операции на ЛОР-органах, на задней камере глаза), шире использовать в своей практике оценку риска по существующим шкалам, поддерживать контакт с врачами других специализаций, оказывающих помощь данному больному, разъяснять больным смысл проводимого лечения.



ЛИТЕРАТУРА

- Roy T, Bonello L, Torguson R, de Labriolle A, Lemesle G, Slottow TLP, Steinberg DH, Kaneshige K, Xue Z, Sattler LF, Kent KM, Suddath WO, Pichard AD, Lindsay J, Waxman R. Impact of Nuisance Bleeding on Clopidogrel Compliance in Patients Undergoing Intracoronary Drug-Eluting Stent Implantation. *Am J Cardiol*, 2008, 102 (12): 1614–1617.
- Сумароков А.Б., Бурячковская Л.И., Учитель И.А. Кровотечения у больных ишемической болезнью сердца при проведении терапии антиагрегантами. *Кардиосоветы*, 2011, 2(3): 29–34.
- Ben-Dor I, Torguson R, Scheinowitz M, Li Y, Delhaye C, Wakabayashi K, Maluenda G, Syed AI, Collins SD, Gonsales MA, Gaglia M A Jr, Xue Z, Kaneshige K, Sattler LF, Kent KM, Pichard AD, Waxman R. Incidence, correlates and clinical impact of nuisance bleeding after antiplatelet therapy for patients with drug-eluting stents. *Am Heart J*, 2010, 159: 871–875.
- Ducrocq G, Wallace J, Baron G, Ravard Ph, Alberts MJ, Wilson PWF, Ohman EM, Brennan DM, D'Agostino RB, Bhatt DL, Steg PHG on behalf of the REACH Investigators, Risk score to predict serious bleeding in stable outpatients with or risk of atherothrombosis. *Eur Heart J*, 2010, 31: 1257–1265.
- Rao SV, Pratt C, Berke A, Jaffe A, Ockene I, Schreiber TL, Bell WR, Knatterud G, Robertson TL, Terrin ML. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial phase-I: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen system and fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *JACC*, 1988, 11(1): 1–11.
- GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *NEJM*, 1993, 329(10): 673–682.
- Serebruany VL, Atar D. Assessment of bleeding events in clinical trials – proposed of a new classification. *Am J Cardiol*, 2007, 99(2): 288–290.
- Rao SV, Eikelboom J, Steg G, Lincoff AM, Weintraub WS, Bassand J-P, Rao AK, Gibson CM, Petersen JL, Mehran R, Manoukian SV, Charrigo R, Lee KL, Moscucci M, Harrington RA, on behalf of the Academic Bleeding Consensus Multidisciplinary Working Group, Standardized reporting of bleeding complications for clinical investigations in acute coronary syndromes: A prorsal from the Academic Bleeding Consensus (ABC) Multidisciplinary Working Group. *Am Heart J*, 2009, 158: 881–886.
- Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiwiott SD, Menon V, Nikolsky E, Serebruany V, Valgimigli M, Vranckx P, Taggart D, Sabik JF, Cutlip DE, Krucoff MW, Ohman EM, Steg PG, White H. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the bleeding academic research consortium. *Circulation*, 2011, 123(23): 2736–2747.
- Forest JA, Finlayson ND, Shearman DJ, Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet*, 1974, 2: 394–397.
- Waxman R, Definition, Incidence, Correlates and Clinical Impact of "Nuisance" bleeding in Patients Undergoing Drug-Eluting Stent Implantation. *Am J Cardiol*, 2009, 104(4): 30–33.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, de Vos CB, Crijns HJGM, Lip GH, Guideline Development Group for the NICE national clinical guideline for management of atrial fibrillation in primary and secondary care. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in patients With Atrial Fibrillation: The Euro Heart Survey. *Chest*, 2010, 138(5): 1093–1100.
- Subherwal S, Bach R, Chen A et al. Baseline Risk of Major Bleeding in Non ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA guidelines) Bleeding Score. *Circulation*, 2009, 119: 1873–1882.
- Halvorsen S, Storey RF, Rocca B, Sibbing D, ten Berg J, Grove EL, Weiss ThW, Collet J-P, Andreotti F, Gulba DC, Lip GH, Husted S, Vilahur G, Morais J, Verheugt FWA, Lanås A, Salmar R, Steg PG, Huber K on behalf of ESC Working Group on Thrombosis, Management of antithrombotic therapy after bleeding in patients with coronary artery disease and/or atrial fibrillation: expert consensus paper of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Eur Heart J*, 2016, 11: 1–11.
- Levine GN (Chair) et al. 2016 ACCF/AHA/SCAI Guideline Focused Update on Duration of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Disease. A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practical Guidelines. *JACC*, 2016, 68(10): 1082–1115.
- Veich AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, Boustiere Ch, Baglin TP, Smith L-A, Radaelly F, Knight E, Gralnek IM, Hassan C, Dumonceau J-M, Endoscopy in patients on antiplatelet therapy, including oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Endoscopy*, 2016, 48: 1–18.
- Sung JJ, Lau JY, Ching JY, Wu JC, Lee YT, Chiu PW, Leung VKS, Wong VWS, Chan FKL. Continuation of low dose aspirin therapy in peptic ulcers bleeding. A randomized trial. *Ann Intern Med*, 2010, 152(1): 1–9.
- Chai-Adisakopha C, Hillis C, Monreal M, Witt DM, Growther M. Thromboembolic events, recurrent bleeding and mortality after resuming anticoagulant following gastrointestinal bleeding. A meta-analysis. *Thromb Haemostasis*, 2015, 114: 819–825.
- Staerk L, Lip GH, Olesen JB, Fosbol EL, Pallisgaard JL, Bonde AN, Gislason GH, Hansen ML, Torp-Petersen C, Gislason GH. Stroke and recurrent haemorrhage associated with antithrombotic treatment after gastrointestinal bleeding in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ*, 2015, 351: 5876.
- Qureshi W, Mittal S, Patsias I, Garicapati K, Kuchiridi A, Cheema G, Elbatta M, Alirhayim Z, Khalid F. Restarting anticoagulation and outcomes after major gastrointestinal bleeding in atrial fibrillation. *Am J Cardiol*, 2014, 113(4): 662–668.
- Thal S, Moukabay T, Boyella R, Shanmugasundaram M, Pierce MK, Thai H et al. The relationship between warfarin, aspirin, and clopidogrel continuation in the peri-procedural period and the incidence of hematoma formation after device implantation. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2010, 33(4): 385–388.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ АПИКСАБАНА

С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ФАРМАКОЛОГА

Антикоагулянтная терапия – эффективный инструмент борьбы с такими серьезными заболеваниями, как фибрилляция предсердий и тромбоз глубоких вен. Именно они чаще всего провоцируют грозные осложнения, уносящие жизнь, – кардиоэмболический инсульт и тромбоз легочной артерии. Как грамотно выбрать современное лекарственное средство, которое поможет снизить риск этих осложнений и сохранить жизнь пациенту?

Об этом мы беседуем с членом-корреспондентом РАН, доктором медицинских наук, профессором, заведующим кафедрой клинической фармакологии и терапии РМАНПО Дмитрием Алексеевичем Сычевым.

– Дмитрий Алексеевич, каковы основные факторы риска развития фибрилляции предсердий и венозных тромбозов эмболических осложнений?

– Фибрилляция предсердий (ФП) – это нарушение ритма, которое чаще всего встречается у взрослых людей, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста. Как правило, основная причина ФП – ишемическая болезнь сердца. Однако ФП развивается и на фоне артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний, а также может свидетельствовать о нарушении функции щитовидной железы, проявляясь при гипертиреозе. При этом ФП может быть пароксизмальной, т. е. проявляться приступами, и постоянной. Но вне зависимости от формы это состояние сопряжено с риском развития опасного осложнения – кардиоэмболического инсульта. Он приводит либо к смерти, либо к глубокой инвалидизации и потере человека для социума. Поэтому одним из самых важных направлений профилактики этого осложнения у больных с ФП является антикоагулянтная терапия. Она значительно снижает риск этого осложнения и позволяет человеку с ФП жить полноценной жизнью долго.

Антикоагулянты также применяются для лечения и профилактики венозных тромбозов эмболий. Самое частое показание – это тромбоз глубоких вен, опасным и нередко фатальным осложнением которого является тромбоз легочной артерии. Применение антикоагулянтов способствует значительному снижению риска развития данного осложнения, часто имеющего летальный исход.

При ФП существует целый ряд факторов риска развития ишемического инсульта. Врачам хорошо известна специально разработанная шкала оценки риска ишемического инсульта – CHA₂DS₂-VASc. Каждая из этих букв представляет собой фактор риска, который оценивается в определенное количество баллов. Считается, что при ФП однозначно показаны антикоагулянты, если больной набирает по шкале 2 балла и больше, а это, как правило, практически все пациенты. При 1 балле в соответствии с российскими и международными рекомендациями назначение антикоагулянтов факультативно. При 0 баллов можно воздержаться от приема антикоагулянтов.



– Что представляет собой традиционная антитромботическая терапия ФП и ВТЭО?

– Раньше пациентам с ФП назначали аспирин. Многие врачи и сейчас считают, что терапия антикоагулянтами опасна для пожилых пациентов, особенно старше 80 лет. Однако возникает вопрос: – предотвращает ли аспирин развитие ишемического инсульта у больных с ФП с точки зрения доказательной медицины? Результаты

исследований и метаанализов показывают, что риск ишемического кардиоэмболического инсульта при приеме аспирина по сравнению с плацебо снижается всего лишь на 19%, в то время как антикоагулянты превосходят плацебо на 74–75%. В соответствии с современными рекомендациями, аспирин (причем лишь в сочетании с клопидогрелом) назначают больным с ФП для профилактики ишемического инсульта только в случае, если пациент отказывается или по каким-либо причинам не может принимать антикоагулянты.

Почему же многие врачи предпочитают назначать аспирин при ФП? Считается, что этот препарат реже вызывает кровотечения. Врачи нередко полагают, что, если у больного с ФП или тромбозом глубоких вен развивается ишемический инсульт или ТЭЛА, это осложнение болезни. А если на фоне терапии антикоагулянтами развивается кровотечение, то это происходит по вине врача.

Забегая вперед, скажу о препарате апиксабан, поскольку для него было проведено исследование AVERROES, в котором оценивались риски инсульта и кровотечений у больных с ФП в сравнении с аспирином. В группу принимавших аспирин были включены пациенты, которым по определенным причинам не могли назначить антикоагулянты. В ходе исследования выяснилось, что по риску кровотечений аспирин и новый антикоагулянт сопоставимы. Миф о том, что аспирин безопаснее антикоагулянтов, был полностью развеян. Кроме того, эффективность аспирина в плане профилактики ишемического инсульта оказалась гораздо ниже эффективности антикоагулянтов. Поэтому в современных рекомендациях аспирин не рекомендован для профилактики инсульта при фибрилляции предсердий.

– *Каковы основные особенности применения антагонистов витамина К?*

– В течение многих лет антагонисты витамина К, имеющие хорошую доказательную базу, были лидерами по назначению больным с ФП и тромбозами глубоких вен. В Российской Федерации применяют три препарата этого класса: варфарин (назначается чаще всего), аценокумарол и фенилин, отечественный антикоагулянт, применявшийся еще в советские годы. Однако при их применении возникает ряд сложностей, хорошо известных врачам. Во-первых, это необходимость постоянного рутинного коагулологического контроля (мониторинг МНО), который обязателен не только при подборе дозы, но и на фоне терапии подобранной дозой (измерение должно проводиться 1 раз в 3–4 недели). При отсутствии лабораторного контроля у больных развивается чрезмерная гипокоагуляция и, следовательно, возможны геморрагические осложнения. Напротив, субтерапевтические значения МНО (<2) сопряжены с резким увеличением частоты ишемического инсульта. Таким образом, есть узкий терапевтический фармакодинамический диапазон – 2–3, при котором фиксируется меньшее количество осложнений и которого нужно придерживаться с помощью этих препаратов. Если показатели <2 , то эффективность препарата резко падает, если >4 – резко возрастает количество опасных для жизни кровотечений (кровоизлияние в головной мозг и желудочно-кишечное кровотечение). Для пациентов старше 80 лет терапевтический диапазон сужается до границ 2–2,5, что еще более усложняет подбор дозы антагонистов витамина К.

Необходимо также учесть, что эти препараты снижают риск возникновения ишемического инсульта и кардиоэмболических осложнений только в том случае, если время пребывания МНО в терапевтическом диапазоне (TTR) $>75\%$. Есть много данных о среднем TTR в реальной жизни. В крупных исследованиях прямых пероральных антикоагулянтов фиксировался TTR от 55 до 65%. И это цифры исследования, которое проводится при тщательном наблюдении за пациентом (!). В реальной жизни средний TTR – от 20 до 40%. Активное «вызывание» пациентов, использование портативных коагулометров, смс-оповещение врачей об уровне МНО – все эти новые методы, опыт использования которых имеется в Курске, Архангельске и в других регионах, позволяют достичь максимального TTR в 75%. Фармакогенетика также позволяет предсказать, какая доза варфарина и аценокумарола будет эффективна в плане увеличения TTR, однако фармакогенетическое тестирование доступно только в крупных городах.

Помимо рутинного контроля МНО, необходимо учитывать большой спектр межлекарственных и пищевых взаимодействий антагонистов витамина К. Варфарин взаимодействует практически со всеми лекарствами, начиная с синтетических препаратов. Наиболее частое и значимое взаимодействие – с амиодароном, который часто назначается больным с пароксизмальной формой ФП. Амиодарон повышает чувствительность к варфарину и заставляет понижать дозу препарата. Во взаимодей-

ствии с варфарином вступают антибактериальные препараты, целый ряд растительных препаратов и др., а также пища.

– *Какими особенностями обладают новые пероральные антикоагулянты?*

– Прямые антикоагулянты (раньше их называли новые пероральные антикоагулянты) имеют несколько преимуществ перед антагонистами витамина К. Во-первых, отсутствует необходимость рутинного контроля МНО и некоторых других показателей. Во-вторых, доза фиксирована (ориентир – клиренс креатинина). При назначении апиксабана учитывается также возраст и масса тела пациента. Основанием для снижения дозы с 5 мг 2 р/день до 2,5 мг 2 р/день является сочетание двух из трех факторов: возраст >80 лет, масса тела <60 кг, креатинин сыворотки ≥ 133 мкмоль/л. Следование такому алгоритму существенно легче подбора дозы в зависимости от МНО. В-третьих, профиль межлекарственного взаимодействия значительно меньше, чем у антагонистов витамина К. Впрочем, нельзя забывать, что прямые антикоагулянты являются субстратом транспортного белка Р-гликопротеина, и его индукторы или ингибиторы могут повышать либо понижать концентрацию некоторых препаратов. Апиксабан является субстратом изофермента цитохрома P450 3A, 4 и 3A5 – это семейство изоферментов, расположенное в печени, и индукторы этого изофермента, например некоторые макролиды и противогрибковые препараты, могут повышать концентрацию этих препаратов, повышая риск кровотечений. Избежать подобных ситуаций поможет тщательное изучение инструкций при назначении этих препаратов.

Еще одно важное преимущество прямых пероральных антикоагулянтов состоит в том, что они начинают работать сразу, блокируя соответствующий фактор свертывания крови. В отличие от них антагонисты витамина К начинают действовать только через несколько дней после начала приема, т. к. блокируют факторы свертывания крови через блокаду фермента. Пока блокируется синтез, в крови еще продолжают циркулировать факторы свертывания крови, которые уже наработаны. Таким образом, требуется время, чтобы они элиминировались, а новые не синтезировались. Также эти препараты прекращают свое действие лишь через несколько дней после их отмены. С новыми пероральными антикоагулянтами все по-другому: при отмене препарат метаболизируется, отфильтровывается в почках и эффект прекращается. Это несомненное преимущество новых пероральных антикоагулянтов.

– *Какую доказательную базу имеют прямые пероральные антикоагулянты?*

– Доказательная база прямых оральных антикоагулянтов обширнейшая. В настоящее время эти препараты применяются для профилактики и лечения тромбозов по следующим показаниям: при ФП – для профилактики кардиоэмболического инсульта, при тромбозе глубоких вен/ТЭЛА, для профилактики тромбозов у больных

после протезирования суставов (коленного и тазобедренного). Для апиксабана доказательная база достаточно обширна и в отношении ФП, и в отношении ТГВ/ТЭЛА. Самым крупным событием в плане доказательства существенного снижения риска ишемического инсульта и системных эмболий является исследование ARISTOTLE. Оно показало, что у больных с неклапанной фибрилляцией (новые прямые антикоагулянты можно применять только у больных с неклапанной ФП, с клапанной – только варфарин) апиксабан снижает риски инсульта/системных тромбоемболий и больших кровотечений по сравнению с варфарином и, более того, снижает и общую смертность на 11%. Эти преимущества сохраняются и для больных со сниженной функцией почек, у них эффективность и безопасность даже выше (в основном это пожилые пациенты и больные с ХБП).

– Какова длительность антикоагулянтной терапии?

– У больных с ФП, как правило, речь идет о пожизненной терапии, поэтому необходимо проводить обучение пациентов. В отношении варфарина такое обучение должно быть более серьезным, учитывая большее количество ограничений (сюда относятся занятия спортом, возможные травмы и т. п.). При приеме прямых пероральных антикоагулянтов будет меньше лекарственных взаимодействий и меньше ограничений. Однако больной должен предупреждать всех врачей, в особенности стоматолога, что принимает эти препараты. Инструкция содержит определенные правила по отмене прямых пероральных антикоагулянтов в случае хирургического вмешательства. Для апиксабана это четкая зависимость от клиренса креатинина, который нужно рассчитать. Если операция не сопряжена с высоким риском кровотечения, препарат отменяется за 24 часа. Если возможно большое кровотечение – отмена за 48 часов.

Я говорил о том, что прямые пероральные антикоагулянты не требуют коагулологического контроля, но в некоторых ситуациях он может понадобиться. Например, если предстоит экстренная операция и нужно убедиться, что антикоагулянтного эффекта нет. В этом случае помогут специальные тесты, для апиксабана это может быть протромбиновое время, анти-Ха-активность. В стадии разработки находятся методы определения концентрации препарата – фармакокинетический мониторинг. Контроль необходим, если есть подозрение на кровотечение или передозировку или решается вопрос о тромболизе. Например, при ТЭЛА или инсульте это очень эффективная процедура, но когда наблюдается антикоагулянтный эффект, это может быть опасно. Такие случаи редки, однако необходимо о них помнить.

– Возможно ли применение апиксабана у больных с высоким риском кровотечений, пожилых пациентов, больных с нарушенной функцией почек?

– Выявить таких пациентов можно с помощью шкалы HAS-BLED. Она представляет собой перечень факторов риска, например кровотечение в анамнезе, наличие артериальной гипертензии (сист. АД выше 160 мм. рт. ст.),

прием некоторых препаратов – аспирин, НПВП. Многие врачи, особенно терапевты, никогда не назначают антикоагулянты, если у больного уже было кровотечение. Хотя в соответствии со шкалой HAS-BLED этот риск прибавляет всего лишь 1 балл. Наличие кровотечения в анамнезе не является противопоказанием к назначению апиксабана и других антикоагулянтов, однако служит неким сигналом к более тщательному контролю за симптомами кровотечения – синяками, гематурией, кровотечениями из носа и т. д. Есть экспертное мнение, что для дабигатрана и ривароксабана нужно снижать дозировку со 150 до 110 мг в день и с 20 до 15 мг в день соответственно. Для апиксабана таких рекомендаций нет. Также необходимо обратить внимание на то, что при лечении любыми антикоагулянтами обезболивание с помощью НПВП опасно, особенно у пожилых больных. Есть альтернативы – парацетамол, в т. ч. парентеральная форма, и более сильные трамадол-содержащие препараты, которые в меньшей степени взаимодействуют с антикоагулянтами. Если нет других альтернатив, нужно назначать наименее опасные НПВП с соответствующей доказательной базой.

Для апиксабана коррекция дозировки более демократична и связана с особенностями фармакокинетики препарата. Он только на 27% элиминируется почками, в то время как дабигатран на 80%, а ривароксабан на 35%, поэтому требования к назначению Апиксабана на фоне сниженной функции почек менее жесткие.

– Дмитрий Алексеевич, какова экономическая целесообразность назначения апиксабана?

– Существуют фармакоэкономические выкладки, показывающие, что применение прямых антикоагулянтов может быть экономически более целесообразно, чем применение антагонистов витамина К. Вместе с тем есть и противоречивые данные. С моей точки зрения, однозначности в данном вопросе нет. Однако то, что для пациента принимать НОАК гораздо удобнее, не вызывает никаких сомнений. Целесообразнее лечить больных новыми, более дорогими, но более безопасными препаратами, ведь лечение пациентов, принимающих варфарин, от кровотечений обойдется еще дороже.

Хочу добавить также, что в наши дни проводится много исследований по фармакогенетике прямых антикоагулянтов, по поиску молекулярно-генетических предикторов эффективности и безопасности этих препаратов. Возможно, в будущем одним из подходов к дифференцированному выбору между прямыми антикоагулянтами станут молекулярно-генетические тесты. Подобные работы уже идут и у нас в Центре. Перспективной также является разработка методов определения концентраций препаратов в биологических жидкостях для контроля в некоторых ситуациях. В нашем Центре это исследование проводится в рамках гранта Российского научного фонда. Мы готовим публикации в научной литературе и надеемся, что результаты наших исследований найдут применение в международной клинической практике.



Беседовала Ксения Кириллова

Информационно-аналитические системы ГК «Ремедиум»

ГК «Ремедиум» более 15 лет эффективно решает задачу по созданию, поддержке и обновлению эксклюзивных аналитических и справочных информационных продуктов и баз данных для специалистов фармацевтического рынка.

Клифар-Госзакупки



Клифар-Госзакупки – регулярно обновляемая аналитическая база данных с удобным и богатым аналитическим интерфейсом онлайн-доступа.

Содержит сведения обо всех заключенных государственных контрактах на закупку ЛС с 2011 года и предоставляет следующие возможности:

- Поиск более чем по 80 информационным показателям.
 - Отражены торговые марки, лекарственные формы, дозировки и производители ЛС, на поставку которых заключен контракт, без «МНН- неопределенности»;
 - Показатели стандартизированы;
 - Доступны справочники МНН, АТС, ЕphMRA.
- Анализ на уровне разбивки до учреждений, осуществляющих закупки (стационаров, поликлиник и т. д.).
- Возможность отследить текущее состояние контракта, а также фактически оплаченную сумму по конкретному контракту (без разбивки на продукты).
- Возможность предоставления информации о закупках как на дату заключения контрактов, так и на дату извещения.
- Доступ к не только обработанным данным, но и исходной информации реестра as is для верификации привязки ЛС и расширенного поиска по прочему ассортименту в исходных данных.
- Автоматизированная выгрузка данных для интеграции в различные аналитические системы.



КЛИФАР

БАЗЫ ДАННЫХ

Мы стремимся обеспечить наших клиентов актуальными данными и удобными инструментами для работы с информацией

+7 (495) 780-34-25
cliphar@remedium.ru

ГК «Ремедиум»
105082, Москва, ул. Бакунинская 71, стр. 10

ЭФФЕКТИВНОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДЕЗАГРЕГАНТОВ ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ

Лечение хронических облитерирующих заболеваний периферических артерий (ЗПА) и обусловленной ими хронической ишемии нижних конечностей представляет на сегодняшний момент одну из актуальнейших проблем в сосудистой хирургии. По последним данным, распространенность ЗПА уже достигла масштабов пандемии: в 2010 г. в мире насчитывалось более 200 млн человек, страдающих ЗПА, из них более 40 млн в Европе и более 14 млн в Северной и Южной Америке. Это заболевание обычно редко встречается у пациентов в возрасте моложе 40 лет, однако им страдает каждый 10-й человек в возрасте 70 лет или старше и каждый 6-й в возрасте 80 лет или старше [1]. В одних только Соединенных Штатах Америки насчитывается более 8,5 млн человек, страдающих этим заболеванием. В этой стране среди людей старше 55 лет 10% имеют бессимптомную форму заболеваний периферических артерий и еще 5% страдают перемежающейся хромотой (ПХ) [2]. В России от 15 до 30% популяции старше 65 лет имеют признаки облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей [3, 4]. В 2013 г. в 44 регионах России зарегистрировано 173 883 новых случая ЗПА, что, учитывая высокую распространенность бессимптомной формы заболевания (более 2/3 пациентов являются бессимптомными), позволяет предположить, что численность этой группы больных в России превышает более 1,5 млн человек.

Ключевые слова: заболевания периферических артерий, хроническая ишемия нижних конечностей, эндоваскулярные процедуры, продленная медикаментозная терапия, антиагреганты, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел.

D.V. KRYLOV, I.N. SONKIN, PhD in medicine, V.Y. MELNIK, A.I. ATABEKOV

Vascular Surgery Department of NUZ DKB OJSC Russian Railways

EFFECTIVE USE OF ANTIPLATELETS AFTER RECONSTRUCTIVE OPERATIONS

Treatment of chronic obliterating peripheral arterial disease (PAD) and the resulting chronic ischemia of the lower extremities is at the moment one of the most urgent problems in vascular surgery.

According to recent reports, the prevalence of PAD has already reached the pandemic: in 2010, there were more than 200 million people suffering from PAD, including more than 40 million in Europe and over 14 million in North and South America. This disease is rarely found in patients younger than 40 years, but one person out of every 10 people aged 70 years or older and every sixth person at the age of 80 years or older suffers from it [1]. In the United States, there are more than 8.5 million people suffering from this disease. In this country among people older than 55 years 10% have an asymptomatic form of peripheral arterial diseases and 5% suffer from intermittent claudication (IC) [2].

In Russia, from 15 to 30% of the population older than 65 years have signs of obliterating diseases of lower limb arteries [3, 4]. In 2013, in 44 regions of Russia 173 883 new cases of PAD were registered, which given the high prevalence of asymptomatic forms of the disease (more than 2/3 of patients are asymptomatic) suggests that the number of this group of patients in Russia exceeds more than 1.5 million people.

Keywords: peripheral artery disease, chronic limb ischemia, endovascular procedures, prolonged drug therapy, antiplatelet agents, acetylsalicylic acid, clopidogrel.

ЗПА часто носят прогрессирующий характер: у четверти больных с перемежающейся хромотой наступает значительное ухудшение. В основном оно возникает в первые годы после установления диагноза (7–9% по сравнению с 2–3% ежегодного ухудшения в последующие годы). Высокая ампутация – сравнительно редкий исход ПХ. Она необходима только у 1–3,3% больных в течение 5 лет [5].

Наиболее тяжелым проявлением ЗПА является критическая ишемия конечностей (КИК), которая манифестируется болями в состоянии покоя, потерей ткани и/или незаживающими язвами и гангреней. Согласно оценкам, частота возникновения КИК составляет приблизительно 500–1000 новых случаев в год на 1 млн человек, при этом ожидается существенный рост в связи со старением населения и возрастающей распространенностью диабета [6, 7]. Пациенты с диагнозом КИК подвержены повышенному риску боль-

шой ампутации и выраженному снижению качества жизни [8, 9]. Смертность в течение 1 года среди пациентов с КИК составляет приблизительно 10%, при этом без реваскуляризации потеря конечности имеет место примерно в 20% случаев [10]. Однако даже при выполнении реваскуляризации пациенты с острой (ОИК) и критической ишемией конечности по-прежнему подвергаются риску последующих ампутации и смерти [11, 12].

Пациенты с ЗПА, независимо от симптомов, находятся в группе повышенного риска развития сердечно-сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда (ИМ) и инсульт. Вероятность смерти в течение 10 лет у них в 6 раз выше, чем у людей, не имеющих ЗПА [14]. По данным международного проспективного реестра REACH, среди 53 211 лиц с клиническими проявлениями подтвержденной ишемической болезни сердца (ИБС), сосудистых заболеваний головного мозга (СЗГМ) или ЗПА, у стабильных

пациентов с ЗПА риск смерти от сосудистого заболевания, ИМ или инсульта через 1 год и через 3 года был выше в численном отношении, чем у стабильных пациентов с ИБС (5,4% против 4,5% и 14,8% против 11,6% соответственно) [8]. Пациенты с тяжелым ЗПА, при котором требуется ампутация, подвержены еще более высокому риску сердечно-сосудистых осложнений.

Хроническая ишемия в структуре заболеваний артерий нижних конечностей занимает около 20%. Главная роль в лечении ишемии конечностей в настоящее время отводится реконструктивным операциям [15]. Количество артериальных реконструкций имеет тенденцию к ежегодному росту. Так, в России в 2016 г. было выполнено 71 800 операций, что на порядок выше, чем за предыдущие годы (за 2014 г. – 51 105, за 2012 г. – 53 029). Причем наиболее весомый вклад в такую картину вносят «открытые» реконструкции инфраингвинального сегмента (20 965 – в 2016 г., 13 508 – в 2014 г.) [16].

Продолжает широко использоваться и развиваться методика эндоваскулярного лечения поражения периферических артерий. Причем в при изолированных поражениях аорто-подвздошного сегмента эндоваскулярные процедуры становятся лечением первой линии.

Ввиду последовательного характера этих процедур сегодня пациенты, нуждающиеся в «открытой» хирургии, часто чувствуют себя хуже и имеют более тяжелую форму заболевания. Показатель клинических неудач при эндоваскулярных вмешательствах также остается высоким, потому что менее подходящим для открытой реконструкции пациентам и пациентам, подверженным высокому риску, предлагается как минимум попробовать пройти менее инвазивное эндоваскулярное лечение.

По результатам недавно проведенного анализа 1,76 млн случаев госпитализаций пациентов с КИК и ОИК отмечен положительный тренд по улучшению результатов лечения, однако уровень госпитальной летальности остается высоким – 6%, а количество ампутаций достигает 7% [13].

Необходимо отметить, что даже идеально проведенное восстановление проходимости артериального русла после хирургического вмешательства не гарантирует больному длительное купирование клинических проявлений и сохранение конечности. Вследствие этого всем пациентам, перенесшим реконструктивные открытые и рентгенэндоваскулярные вмешательства на артериях нижних конечностей, вне зависимости от стадии заболевания, степени ишемии, характера проведенного вмешательства требуется проведение продленной медикаментозной терапии.

Арсенал средств, применяемых в ангиологии и сосудистой хирургии, широк. Базовыми средствами, используемыми при стено-окклюзионных атеросклеротических процессах в артериях нижних конечностей, являются антиагрегантные препараты. Использование этих препаратов достоверно снижает риск развития значимых сердечно-сосудистых событий у пациентов с ЗПА, в частности, атеротромботических окклюзий в коронарном и цереброваскулярном бассейнах, увеличивает дистанцию безболевого ходьбы и снижает частоту ампутации [17].

Наиболее изученным из этой группы препаратов является блокатор циклооксигеназы – ацетилсалициловая кислота (АСК). АСК используется в медицине более 100 лет. Начиная с 1980-х гг. аспирин активно применяется в клинической практике при лечении острого коронарного синдрома (ОКС) с целью предупреждения ОИМ. Доказательная база применения АСК у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) одна из самых мощных. Значительные исследования (VA, RISC, ISIS-2) убедительно продемонстрировали способность АСК снизить риск развития острого ИМ и смерти от острой коронарной недостаточности на 41–70%. В 2002 г. Antitrombotic Trialist Collaboration опубликовала данные крупнейшего метаанализа результатов 287 рандомизированных клинических исследований, который убедительно свидетельствует о преимуществах аспирина в дозировке 75–150 мг у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [19].

Метаанализ исследований на выборке более 900 пациентов, перенесших шунтирующие операции на артериях нижних конечностей, проведенный R. Bedenis, показал значимое улучшение проходимости шунтов на фоне приема аспирина. Необходимо отметить, что такой эффект наблюдался у пациентов с синтетическими сосудистыми протезами, значимого улучшения проходимости аутологичных венозных шунтов не наблюдалось [20].

Несмотря на то, что АСК остается основным способом лечения и наиболее рекомендуемым препаратом для вторичной профилактики атеротромботических явлений, эффективность ее у пациентов с ЗПА все чаще ставится под сомнение [7, 21, 22]. Два исследования – первое в общей популяции у асимптомных пациентов со снижением плечелодыжечного индекса (ПЛИ) ниже 0,95, а также исследование пациентов с сахарным диабетом (СД) и снижением ПЛИ ниже 1,0 показали отсутствие преимуществ терапии АСК [23, 24].

В связи с этим в последнее время в арсенале практикующего врача появились современные антиагреганты. Одним из них является клопидогрел, который на данный момент остается наиболее изученным блокатором рецептора P2Y₁₂ тромбоцитов и имеет наиболее широкий спектр клинического применения.

Большую эффективность клопидогрела в сравнении с монотерапией АСК в отношении симптомных больных с ЗПА по снижению риска ИМ, инсульта и сосудистой смерти показало исследование CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at risk of Ischemic Events). По сравнению с аспирином применение клопидогрела снизило относительный риск на 24% [25], а в подгруппе пациентов с СД 2 типа показало снижение относительного риска сосудистой смерти, инфаркта, инсульта, повторной госпитализации из-за кровотечения или ишемии на 14,5%. У больных высокого риска, которые в дополнение к основному критерию включения ранее уже перенесли инфаркт или ишемический инсульт, преимущество клопидогрела перед АСК также оказалось больше, чем в исследовании в целом: снижение относительного риска сосудистой смерти, инфаркта или инсульта за год составило 14,9%.

Клопидогрел имеет схожий с АСК профиль безопасности – сообщается лишь о редких случаях развития тромбocyтopenии. Препарат показал лучшую переносимость по сравнению с аспирином – у пациентов, принимавших клопидогрел, было на 30% меньше госпитализаций по поводу кровотечений и ниже риск жизнеугрожающих кровотечений (0,39% vs 0,53% на АСК) [26].

В то же время последующие исследования применения клопидогрела при высоком атеротромботическом риске для стабилизации, лечения и предотвращения ишемических состояний (в частности, исследование CHARISMA) ($n = 15\ 603$), в котором клопидогрел использовался в дополнение к АСК, не только не доказали дополнительных преимуществ в исследовании в целом, но преимущества не проявились и в группе ЗПА [27]. Кроме того, монотерапия клопидогрелом в качестве терапевтического метода лечения пациентов с ЗПА осложняется в связи с недавно выявленными взаимодействиями с ингибиторами протонной помпы, такими как омепразол или эзомепразол, и полиморфизмом изофермента 2C19 цитохрома P450 (CYP2C19) [28]. В результате, по мнению некоторых авторов, использование клопидогрела в качестве монотерапии при ЗПА как альтернативы АСК является существенно ограниченным.

Однако на основании имеющейся в настоящее время доказательной базы, по мнению экспертов Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества сосудистых хирургов (ESVS, 2017), в случае необходимости назначения антитромбоцитарной терапии пациентам с ЗПА предпочтение может быть отдано клопидогрелу по сравнению с аспирином.

Перспективным направлением терапии антиагрегантами в последнее десятилетие стало назначение двойной терапии АСК + клопидогрел. Эффективность назначения двойной антиагрегантной терапии (ДАТТ) у пациентов с коронарной патологией была продемонстрирована в ряде масштабных исследований, таких как CURE, CHARISMA, COMMIT/CCS-2, CREDO.

С другой стороны, убедительные преимущества ДАТТ у пациентов с ЗПА не подтверждены, в частности, потому, что исследование CHARISMA дало отрицательные результаты. Рандомизированное исследование CASPAR не показало преимущества ДАТТ над аспирином у пациентов, перенесших шунтирование ниже коленного сустава, в частоте значимых сердечно-сосудистых событий, ампутации, летальности и не привело к улучшению проходимости байпасов на фоне значимого увеличения частоты кровотечений. Исключением являлась подгруппа пациентов, перенесших шунтирование синтетическим протезом, в которой ДАТТ позволила улучшить частоту проходимости шунтов.

Интересными могут стать результаты исследования ASPIRE, продолжающегося в настоящее время. Целью данного мультицентрового рандомизированного исследования является выявление оптимальной длительности назначения ДАТТ после реваскуляризации артерий нижних конечностей.

По самым последним данным, полученным в исследовании TRA2°P-TIMI 50, при добавлении нового антитром-

боцитарного средства ворапаксар к стандартному лечению, которое включало АСК и клопидогрел, имело место общее снижение относительного риска (RR) таких суммарных исходов, как смерть по причине ССЗ, ИМ или инсульт на 13%, однако при этом отмечалось существенное повышение частоты умеренных или тяжелых кровотечений, включая внутричерепное. Интересно отметить, что по результатам ретроспективного поискового анализа ворапаксар существенно снижал риск ишемических патологий конечности, включая госпитализацию по поводу острой ишемии конечности (2,3% против 3,9%) и периферической реваскуляризации (18,4% против 22,2%). Эти данные впервые подтвердили, что упомянутые патологии конечности, вероятно, имеют тромботическую природу и потенциально подвержены воздействию антитромботических средств [29].

Антикоагулянты, такие как варфарин или фенпрокумон, при применении в качестве монотерапии или в сочетании с антитромбоцитарной монотерапией эффективны для вторичной профилактики сердечно-сосудистых явлений у пациентов с ИБС, но при этом возрастает частота кровотечений [30, 31]. В исследовании варфарина и антитромбоцитарной терапии при сосудистой патологии (исследование WAVE) 2161 пациент с атеросклерозом сосудов нижней конечности и атеросклерозом сонной артерии был рандомизирован для получения антитромбоцитарной монотерапии АСК по сравнению с антитромбоцитарной терапией в сочетании с полной дозой варфарина (целевое МНО 2,0–3,0) [32]. Более 80% пациентов имели ЗПА (перемежающуюся хромоту и объективные признаки атеросклероза). Не было отмечено снижения частоты первичного исхода, который включал смерть от ССЗ, ИМ или инсульт, или комбинированного первичного исхода, который включал смерть от ССЗ, ИМ или инсульт и тяжелую ишемию коронарных сосудов или конечностей, требующую неотложного вмешательства. Важно отметить, что частота угрожающих жизни кровотечений увеличилась в 3,5 раза в группе варфарина и АСК по сравнению с группой, получавшей только АСК, включая также внутричерепные кровотечения.

В настоящее время открыто несколько исследований эффективности прямых пероральных антикоагулянтов у пациентов с ЗПА. Исследование COMPAS (ривароксабан для профилактики основных сердечно-сосудистых событий в коронарных или периферических артериях) с ожидаемой рандомизацией более 21 тыс. пациентов оценивает терапию ривароксабаном 2,5 мг 2 р/сут и АСК (100 мг 1 р/сут) или ривароксабаном 5 мг 2 р/сут и АСК (100 мг 1 р/сут), либо плацебо 2 р/сут и АСК 100 мг/сут. Первичными выводами являются время от рандомизации до наступления значимых сердечно-сосудистых осложнений и время от рандомизации до наступления значимых кровотечений. Ориентировочная дата завершения – февраль 2018 г. Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование ePAD направлено на оценку эффективности эдоксана (60 мг 1 р/сут) и АСК (100 мг/сут) в сравнении с клопидогрелом (300 мг нагрузки, 75 мг в день) и АСК (100 мг ежедневно) после бедренно-подколенного эндоваскулярного вмешательства. VOYAGER – PAD (эффективность и

безопасность ривароксабана в снижении риска развития серьезных тромботических сосудистых событий у пациентов с ЗПА, перенесших процедуру реваскуляризации периферических артерий нижних конечностей) – рандомизированное контролируемое клиническое исследование, в котором ожидается рандомизация около 6500 пациентов старше 50 лет с симптомными стадиями ЗПА после недавних (≤ 10 дней) успешных инфраингвинальных реваскуляризаций. Сравняется терапия ривароксабаном (2,5 мг 2 р/сут) или плацебо в дополнение к стандартной базовой терапии по вероятности развития значимых сердечно-сосудистых событий и кровотечений. Ожидаемая дата завершения исследования – январь 2019 г. RIFLE (пилотное исследование для изучения применения ривароксабана после ангиопластики при критической ишемии) – открытое рандомизированное контролируемое исследование, в котором оценивается эффективность назначения пациентам либо ривароксабана 2,5 мг 2 р/сут в течение 90 дней плюс аспирин 81 мг/сут, или клопидогрела 75 мг/сут в течение 90 дней плюс аспирин 81 мг/сут после успешного чрескожного коронарного вмешательства [29].

В настоящее время в связи с недостаточным количеством и низким качеством данных международные руководства ACCP [21] и ESC [23] расходятся в отношении рекомендаций по оптимальной антитромботической терапии у пациентов с ЗПА, в т. ч. перенесших сосудистые реконструкции. При этом рекомендации часто опираются на данные исследований пациентов со стабильной ИБС или ОКС, или на мнение специалистов.

Для первичной профилактики сердечно-сосудистых событий рекомендованным лечением является низкая доза АСК (в диапазоне от 75 до 150 мг/сут) (класс IA), в то же время в качестве альтернативы может применяться клопидогрел (75 мг/сут). По мнению экспертов ESC, клопидогрел может быть предпочтительнее АСК (класс IIb), причем использование антитромбоцитарной терапии у пациентов с асимптомным течением ЗПА необходимо только при низких рисках развития геморрагических

осложнений и наличии клинически значимого поражения других артериальных бассейнов.

После хирургической реваскуляризации назначение АСК в дозировке 75–100 мг или клопидогрела 75 мг пожизненно улучшает прогноз проходимости шунтов (ESC, класс IC), причем после шунтирований ниже паховой связки антиагрегантная терапия рекомендована к применению (класс 1A).

Кроме того, у пациентов, перенесших шунтирование ниже колена сосудистым протезом, возможно назначение ДАТТ (АСК 100 мг + клопидогрел 75 мг) сроком до 1 года, что повышает проходимость шунта и снижает частоту вторичных ампутаций по сравнению с монотерапией АСК. После операции шунтирования ниже паховой складки также можно применять АСК в сочетании с дипиридамолом. Для шунтирования аутологичной веной как выше, так и ниже колена вышеописанные преимущества назначения ДАТТ не подтверждены.

АСК остается основным агентом для послеоперационного ведения пациентов, перенесших эндоваскулярные вмешательства на артериях нижних конечностей. Рутинной практикой, учитывающей опыт вмешательств на коронарных артериях, является использование ДАТТ в течение 3 мес. после баллонной пластики. Однако руководство CHEST ACCP (2012 г.) после ангиопластики и стентирования артерий нижних конечностей рекомендует применять антитромбоцитарную монотерапию, а не ДАТТ [34]. Рекомендации ESC определяют длительность ДАТТ после ангиопластики и стентирования артерий ниже паховой связки до 1 мес. с продолжением монотерапии АСК или клопидогрелом. В рекомендациях по использованию эндоваскулярных девайсов для вмешательств на артериях ниже паховой связки, которые были одобрены FDA, внесены коррективы: как минимум 6 мес. терапии АСК и 1 мес. терапии клопидогрелом рекомендовано для вмешательств с использованием баллонов с лекарственным покрытием; требуется как минимум 2 мес. ДАТТ после имплантации стентов с лекарственным покрытием [36, 37].



Клопитакс
Клопидогрел

Чтобы жить дольше

Защита от атеротромбоза
любой локализации

УНИКАЛЬНЫЙ¹

ЭКВИВАЛЕНТНЫЙ²

ВЫГОДНЫЙ³




1. По разнообразию дозировок клопидогрела

2. По данным исследования биозэквивалентности

3. По стоимости месяца лечения в сравнении с оригинальным клопидогрелом, а также некоторыми дженериками

ЕСКО ФАРМА,
142717, Московская обл.,
Ленинский р-н, п.Развилка, квартал 1, вл. 9
тел. +7 495 980 95 15; WWW.ESKOPHARMA.RU



на правах рекламы

Так как потенциальные преимущества антагонистов витамина К (АВК) часто нейтрализуются из-за повышения частоты кровотечений, в особенности у пациентов с ЗПА, в рекомендациях Американского общества специалистов в области торакальной медицины (2008 г.) присутствуют рекомендация разряда 1А, предлагающая воздержаться от использования антикоагулянтов у пациентов с ЗПА, а также рекомендация разряда 1В о неприменении их при ЗПА. Тем не менее АВК могут играть некоторую роль в улучшении исходов после шунтирования сосудов, расположенных ниже паховой складки, и рекомендации ESC по лечению ЗПА содержат рекомендацию класса IIb относительно использования АВК для антикоагуляции после аутологического шунтирования сосудов, расположенных ниже паховой складки. Данная рекомендация основана на анализе подгруппы пациентов в исследовании DUTCH (применение пероральных антикоагулянтов или аспирина при шунтировании ниже паховой складки) [23].

В настоящее время нет достаточной доказательной базы допустимости и преимуществ назначения новых оральных антикоагулянтов (ингибиторов Ха-фактора и ингибиторов тромбина) после реконструктивных вмешательств у больных с ЗПА.

Отдельное внимание следует уделить назначению антиагрегантов у пациентов с ЗПА и сопутствующей патологией. В частности, у пациентов с наличием эрозивно-язвенного поражения желудочно-кишечного тракта и показанием для приема АСК необходимо оценить риск возможных кровотечений. Такие факторы, как возраст более 60 лет, язвенная болезнь или желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе, выраженная печеночная и почечная недостаточность, прием глюкокортикостероидов, НПВС, антикоагулянтов увеличивают возможность геморрагических осложнений. Зачастую в клинической практике для снижения риска кровотечения проводят замену АСК на другие антиагреганты, в частности клопидогрел. Однако, основываясь на анализе частоты геморрагических осложнений в сравнительных исследованиях АСК и клопидогрела, Американская ассоциация сердца совместно с Американским обществом гастроэнтерологов в своем совместном документе относят такую тактику к нерекомендуемым. У пациентов высокого риска следует отдавать предпочтение комбинации АСК с ингибитором протонной помпы. Кроме того, снизить риск желудочно-кишечных кровотечений может назначение минимальных доз АСК – 75 мг [18].

У пациентов с ЗПА после вмешательств, требующих послеоперационной ДАТТ, и сопутствующей коронарной патологией (перенесенный ОКС давностью менее 3 мес., коронарное стентирование давностью менее 1 года, многососудистое коронарное поражение) сроки проведения ДАТТ могут быть дольше стандартных. Оптимальная длительность проведения ДАТТ в таком случае определяется индивидуально.

В случае наличия у пациентов, у которых запланирована реконструкция артерий, заболеваний, требующих длительной антикоагулянтной терапии (искусственные клапаны сердца, нарушение ритма сердца, недавно пере-

несенный венозный тромбоз), возможно назначение в послеоперационном периоде двойной антитромботической терапии (антикоагулянт + антиагрегант). Двойная антитромботическая терапия также может быть назначена при ситуациях возникновения острой ишемии конечности (тромбоз стента/шунта) у пациентов, ранее получавших антикоагулянты. В таких ситуациях эксперты ESC советуют в первую очередь пересмотреть показания для продленной антикоагулянтной терапии сопутствующей ЗПА патологии. С этой целью могут быть полезны различные шкалы. Так, для определения показаний к длительной антикоагулянтной терапии при фибрилляции предсердий используется шкала CHA2DS2-VASc. Важной является стратификация рисков геморрагических осложнений, которую можно выполнить также путем применения шкал, одной из которых является HAS-BLED. Руководство ESC рекомендует с уровнем доказательности IIaB продолжать терапию только антикоагулянтами у неоперированных пациентов и в случае открытой хирургии. После эндоваскулярных процедур у пациентов с низким риском геморрагических осложнений возможно сочетание АСК или клопидогрела с антикоагулянтом в течение 1 мес. с продолжением монотерапии антикоагулянтом в дальнейшем. При высоком риске кровотечений в той же клинической ситуации может быть рассмотрена возможность моноантикоагулянтной терапии. При высоком риске тромбоза в области реконструкции возможна более длительная двойная терапия (уровень доказательности IIC).

Нередко в клинической практике хирурги сталкиваются с необходимостью выполнения оперативного лечения у пациентов с ранее назначенной антиагрегантной терапией или ДАТТ, которая может влиять на повышение рисков периоперационных геморрагических осложнений. Наиболее часто такая необходимость возникает у пациентов, недавно перенесших коронарную ангиопластику и стентирование. В данном случае последние рекомендации говорят о необходимости принятия консилионного решения мультидисциплинарной бригадой (интервенционный кардиолог, сосудистый хирург, кардиолог, анестезиолог). Необходимо сбалансировать риски задержки оперативного лечения, кровотечения от продолжения двойной антитромбоцитарной терапии периоперационно и от тромбоза стента, если двойная антитромбоцитарная терапия будет прекращена. В рекомендациях АССР/АНА указано на необходимость проведения непрерывной ДАТТ длительностью по крайней мере 30 дней после коронарного стентирования непокрытыми металлическими стентами и по крайней мере 180 дней (в идеале 365 дней) после установки стентов с лекарственным покрытием. Если операция должна проводиться в вышеописанные сроки и риск кровотечения превышает риск для тромбоза стента, применение P2Y12 ингибиторов может быть временно прекращено и возобновлено после операции как только будет возможно, монотерапия аспирином должна быть продолжена. В руководящих документах указано, что клопидогрел и тикагрелор должны быть отменены как минимум за 5 сут до предполагаемого оперативного лечения. Необходимо отметить, что

временное назначение парентерального гепарина не заменяет эффекта антиагрегантов. Ранее проведенные исследования показали парадоксальное уменьшение гепарином антиагрегантного действия АСК [35].

В России наряду с оригинальным препаратом на сегодняшний день насчитывается более 20 дженериков клопидогрела, среди которых заслуживает внимания Клапитакс компании «ЕСКО ФАРМА». Его биоэквивалентность оригинальному клопидогрелу была показана в сравнительном исследовании фармакодинамики и биодоступности. Клапитакс, производимый по стандартам

GMP, помимо традиционных 75 мг выпускается в дозах 150 мг (единственный среди дженериков клопидогрела) и 300 мг. Последние дозировки могут использоваться для пациентов с высоким риском тромбоза после проведенных реконструктивных операций на артериях нижних конечностей, в качестве предоперационной нагрузки перед эндоваскулярными вмешательствами. При этом стоимость лечения Клапитаксом в течение месяца значительно доступнее, чем у оригинала, что может повышать приверженность пациента длительной антиагрегантной терапии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Fowkes FG, Rudan D, Rudan I et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet*, 2013, 382(9901): 1329-40.
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2014, 129(3): 399-410.
3. Cardiovascular diseases. Fact sheet#317, 2011. WHO Library Cataloguing in Publication Data.
4. Национальные рекомендации по ведению пациентов с патологией артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия (Приложение)*, 2013, 19(2): 1-675.
5. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2007, 33(Suppl. 1).
6. Vogel TR, Dombrovskiy VY, Carson JL, et al. In-hospital and 30-day outcomes after tibio-peroneal interventions in the US Medicare population with critical limb ischemia. *Journal of vascular surgery*, 2011, 54(1): 109-15.
7. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2011, 32(22): 2851-90.
8. Abola MT, Bhatt DL, Duval S et al. Fate of individuals with ischemic amputations in the REACH Registry: three-year cardiovascular and limb-related outcomes. *Atherosclerosis*, 2012, 221(2): 527-35.
9. Mangiafico RA, Mangiafico M. Medical treatment of critical limb ischemia: current state and future directions. *Current vascular pharmacology*, 2011, 9(6): 658-76.
10. Conte MS, Geraghty PJ, Bradbury AW et al. Suggested objective performance goals and clinical trial design for evaluating catheter-based treatment of critical limb ischemia. *Journal of vascular surgery*, 2009, 50(6): 1462-73.
11. de Donato G, Gussoni G, de Donato G et al. The ILAII study: iliofemoral bypass as adjunct to surgery for acute ischemia of lower limbs: a randomized, placebo-controlled, double-blind study by the Italian society for vascular and endovascular surgery. *Annals of surgery*, 2006, 244(2): 185-93.
12. Goodney PP, Nolan BW, Schanzer A et al. Factors associated with amputation or graft occlusion one year after lower extremity bypass in northern New England. *Annals of vascular surgery*, 2010, 24(1): 57-6.
13. Korabathina R, Weintraub AR, Price LL et al. Twenty-year analysis of trends in the incidence and in-hospital mortality for lower-extremity arterial thromboembolism. *Circulation*, 2013, 128(2): 115-21.
14. Criqui MH, Langer RD, Fronek A et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *The New England journal of medicine*, 1992, 326(6): 381-6.
15. Покровский А.В. Клиническая ангиология. 2004. Т. 1: 35-36.
16. Покровский А.В., Ивандаев А.С. Состояние сосудистой хирургии в России в 2016 году. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2017: 5-44.
17. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61: 1555-70.
18. Bhatt D, Scheiman J, et al. ACCF/ACG/AHA 2008 Expert consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy. *J Am Coll Card*, 2008, 52(18): 1502-1517.
19. Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Хосеева Е.Н. Эффективность и безопасность применения ацетилсалициловой кислоты в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2012, 8(2): 205-210.
20. Bedenis R, Lethaby A, Maxwell H, Acosta S, Prins MH. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2: CD000535.
21. Anderson JL, Halperin JL, Albert NM et al. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2013, 127(13): 1425-43.
22. Berger JS, Krantz MJ, Kittelson JM et al. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*, 2009, 301(18): 1909-19.
23. Fowkes FG, Price JF, Stewart MC, Butcher I, Leng GC, Pell AC, Sandercock PA, Fox KA, Lowe GD, Murray GD. Aspirin for prevention of cardiovascular events in a general population screened for a low ankle brachial index: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2010, 303: 841-848.
24. Belch J et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomized placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ*, 2008, 337: a1840.
25. Von Beckerath N, Kastrati A, Wiecek A et al. A double-blind, randomized study on platelet aggregation in patients treated with a daily dose of 150 or 75 mg of clopidogrel for 30 days. *European Heart Journal*, 2007, 28: 1814-9.
26. Muntner P, Wildman RP, Reynolds K, Desalvo KB, Chen J, Fonseca V. Relationship between HbA1c level and peripheral arterial disease. *Diabetes Care*, 2005, 28(8): 1981-1987.
27. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *The New England journal of medicine*, 2006, 354(16): 1706-17.
28. Wedemeyer RS, Blume H. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors: an update. *Drug safety: an international journal of medical toxicology and drug experience*, 2014, 37(4): 201-11.
29. Subhash B. New Developments in Antiplatelet Therapies for Patients with Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiology*, 2016. www.http://www.acc.org.
30. Anand S, Yusuf S, Xie C et al. Oral anticoagulant and antiplatelet therapy and peripheral arterial disease. *The New England Journal of Medicine*, 2007, 357(3): 217-27.
31. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG et al. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *European Heart Journal*, 2006, 27(5): 519-26.
32. WAVE-Investigators. The effects of oral anticoagulants in patients with peripheral arterial disease: rationale, design, and baseline characteristics of the Warfarin and Antiplatelet Vascular Evaluation (WAVE) trial, including a meta-analysis of trials. *American Heart Journal*, 2006, 151(1): 1-9.
33. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-L, Björck M, Brodmann M. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal*, 2017, 00: 1-60.
34. Alonso-Coello P, Bellmunt S, McGorrian C et al. Antithrombotic therapy in peripheral artery disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141.
35. Duncan D, Wijesundera D. Preoperative Cardiac evaluation and management of the patient undergoing major vascular surgery. *International Anesthesiology Clinics*, 2016, 54(2): 1-32.
36. IN.PACT™ Admiral™ Paclitaxel-coated PTA Balloon Catheter Instruction for Use.
37. Zilver PTX™ Drug Eluting Stent Instruction for Use.

И.С. ЯВЕЛОВ, д.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Минздрава России, Москва

ПРОФИЛАКТИКА ИНСУЛЬТА ПРИ НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

О ЧЕМ ГОВОРЯТ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ROCKET AF

Длительное (неопределенно долгое) применение пероральных антикоагулянтов – наиболее действенный способ медикаментозного предупреждения кардиоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий (ФП). Этот подход превосходит по эффективности антиагреганты (как монотерапию ацетилсалициловой кислотой, так и ее сочетание с клопидогрелом). В этом сообщении будут представлены факты, определившие представления о месте одного из пероральных антикоагулянтов прямого действия – ривароксана – в профилактике кардиоэмболических осложнений у больных с неклапанной ФП. Речь идет о рандомизированном контролируемом исследовании ROCKET AF, результаты которого стали основанием для одобрения ривароксана к широкому применению при неклапанной ФП.

Ключевые слова: неклапанная фибрилляция предсердий, инсульт, исследование ROCKET AF, ривароксан.

I.S. YAVELOV, PhD in medicine, leading research associate of the clinical cardiology and molecular genetics department of the State Scientific and Research Center of Preventive Medicine of the Ministry of Health of Russia, Moscow
STROKE PREVENTION IN NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION. WHAT ROCKET AF STUDY RESULTS SAY

Long-term (indefinitely long) use of oral anticoagulants is the most efficient method of medical prevention of cardioembolic complications of atrial fibrillation (AF). This approach is superior to the effectiveness of antiplatelet agents (as monotherapy by acetylsalicylic acid and its combination with clopidogrel). This summary will present the facts that determined ideas about the place of one of the oral anticoagulants of direct action – rivaroxaban – in the prevention of cardioembolic complications in patients with non-valvular atrial fibrillation. We are talking about a randomized, controlled study ROCKET AF, the results of which became the basis for the approval of rivaroxaban for widespread use in non-valvular atrial fibrillation.

Keywords: non-valvular atrial fibrillation, stroke, ROCKET AF study, rivaroxaban.

В настоящее время очевидно, что использование пероральных антикоагулянтов оправданно у больных с факторами риска инсульта вне зависимости от клинического варианта фибрилляции предсердий (ФП) (пароксизмальная, постоянная или персистирующая) [1–8]. Кроме того, в ряде крупных контролируемых исследований доказано, что, наряду с антагонистами витамина К, у больных с неклапанной ФП могут использоваться пероральные антикоагулянты прямого действия, обладающие рядом клинических и практических преимуществ [1–3, 9–12].

В рандомизированном контролируемом исследовании ROCKET AF одобрен к широкому применению при неклапанной ФП ривароксан. Основные итоги этого исследования общеизвестны. Однако в последнее время появился ряд дополнительных анализов, выполненных на отдельных категориях больных, включенных в это крупное клиническое испытание. Эти сведения расширяют наши представления об эффектах, которых можно ожидать при использовании ривароксана в различных клинических ситуациях.

Вместе с тем к анализу подгрупп следует относиться с достаточной осторожностью, принимая во внимание присущие ему ограничения. С одной стороны, подобные сведения необходимы, поскольку в клинических исследо-

ваниях в пределах ограничений, наложенных критериями включения и невключения, участвуют разнородные больные (разного пола, возраста, с различными сопутствующими заболеваниями, различным сопутствующим лечением и т.д.). Поэтому с практической точки зрения важно, на кого конкретно можно распространить результат, полученный в исследовании в целом. Получить эту информацию можно при анализе подгрупп. Отсутствие существенных различий с основным результатом клинического испытания указывает на возможность распространить его результаты на ту или иную категорию больных (по крайней мере, не дает оснований опасаться, что в изученной подгруппе эффекты лечения будут заметно отличаться от ожидаемых). С другой стороны, если результат, полученный при анализе подгрупп, существенно отличается от общего результата клинического испытания, эти данные следует рассматривать не более чем гипотезу. Так, больные в выделенных подгруппах, рандомизированные к приему, в частности, ривароксана или варфарина, могут иметь заметные различия по распространенности факторов риска, способных существенно повлиять на результат. Эта опасность наиболее высока, когда выделение подгрупп происходит ретроспективно и не было запланировано заранее. Кроме того, число больных в подгруппах всегда меньше, чем в исследовании в целом, что увеличи-

Таблица 1. Критерии включения, невключения и особенности контингента включенных больных в исследовании ROCKET AF

Критерии включения	Постоянная или приступообразная фибрилляция предсердий в сочетании с инсультом/ТИА или артериальной ТЭ в анамнезе, или как минимум двумя из следующих факторов риска – сердечная недостаточность или ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, артериальная гипертензия, возраст ≥ 75 лет или сахарный диабет. При этом доля больных без инсульта/ТИА или артериальной ТЭ в анамнезе, которые имели ≤ 2 факторов риска, в каждом регионе должна была превышать 10%.
Основные критерии невключения	• Обратимая причина фибрилляции предсердий • Гемодинамически значимый митральный стеноз • Протезы клапанов сердца • Тяжелый инвалидизирующий инсульт в ближайшие 3 месяца или любой инсульт в ближайшие 14 дней • ТИА в ближайшие 3 дня • Планируемая кардиоверсия • Активный эндокардит • Активное внутреннее кровотечение • Высокий риск кровотечений, в т. ч. – крупная операция или травма в предшествующие 30 дней – клинически значимое желудочно-кишечное кровотечение в ближайшие 6 месяцев – внутричерепное кровотечение в анамнезе – кровоизлияние в глаз или сустав без травмы в анамнезе – известное внутричерепное новообразование, артериовенозная мальформация или аневризма – неконтролируемая артериальная гипертензия – уровень тромбоцитов ≤ 90000 в мм^3, гемоглобина < 100 г/л • Клиренс креатинина < 30 мл/мин • Известное значимое заболевание печени • Планируемая крупная операция • Необходимость приема ацетилсалициловой кислоты в суточной дозе > 100 мг или ее сочетания с клопидогрелом • Использование сильных ингибиторов или индукторов изофермента цитохрома P450 3A4
Средний балл по шкале CHADS ₂	3,5
Возраст (медиана)	73 года
Женщин	40%
В анамнезе:	
гипертензия	90%
ХСН	62%
сахарный диабет	40%
ишемический инсульт или ТИА	52%
инфаркт миокарда	17% (n = 2 468)
Ацетилсалициловая кислота или клопидогрел:	
до начала исследования	36% (n = 5 205)
во время исследования	24,3% (n = 3 460) через 30 дней после рандомизации
Ацетилсалициловая кислота и клопидогрел:	
до начала исследования	0,5% (n = 72)
во время исследования	запрещено

вает влияние случайности и уменьшает надежность полученного результата с точки зрения статистики (в частности, статистически значимые различия, полученные в исследовании в целом, на уровне подгрупп часто превращаются в тенденции – недостоверный эффект той же направленности – просто из-за меньшего числа наблюдений). В целом к данным, полученным при анализе подгрупп, разумно относиться скорее как к впечатлению, чем как к твердо установленному факту. Тем не менее анализ подгрупп в рамках рандомизированного контролируемого исследования представляется более убедительным, чем многочисленные и зачастую несовпадающие анализы применения препаратов в повседневной врачебной практике, где еще больше неконтролируемых факторов и степеней неопределенности.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ROCKET AF

Клинические доказательства пользы применения ривароксабана при ФП, ставшие основой для его одобрения регулирующими инстанциями к применению по этому показанию на практике, были получены в крупном многоцентровом (1 178 лечебных учреждений в 45 странах) двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ROCKET AF, в которое рандомизировано 14 264 больных с наличием ФП в сочетании с сердечно-сосудистыми факторами риска [12]. Критерии включения были сформулированы таким образом, чтобы способствовать отбору больных с наиболее высоким риском инсульта. В итоге средний балл по шкале CHADS₂ составил 3,5; 87% больных имели 3 балла и выше, в 54% случаев в анамнезе отмечалось наличие инсульта, транзиторной ишемической атаки или системной (артериальной) тромбоэмболии (табл. 1). Среди критериев невключения – наличие гемодинамически значимого митрального стеноза или протеза клапанов сердца. Соответственно, очевидно, что ривароксабан был изучен при «неклапанной» ФП при наиболее «консерва-

тивной» трактовке данного определения, когда учитывается только гемодинамически значимый митральный стеноз. При этом различные другие варианты гемодинамически значимой патологии клапанов сердца имели 1 992 (14,1%) больных (митральная регургитация в 90% случаев, аортальная регургитация в 25%, аортальный стеноз в 11%, предшествующие вмешательства на клапанах сердца у 5% больных) [13, 14]. Нельзя было также включать больных с клиренсом креатинина <30 мл/мин и имеющих потребность в использовании сочетания ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела. С практической точки зрения важно, что не все критерии не включения в данное клиническое испытание являются официальными противопоказаниями к применению ривароксабана у больных с ФП, однако сведения об эффектах препарата у этих категорий больных на сегодняшний день либо крайне ограничены, либо отсутствуют. Соответственно, ожидаемые результаты замены варфарина на ривароксабан у них не известны.

Ривароксабан использовали в дозе 20 мг 1 р/сут или 15 мг 1 р/сут у больных с клиренсом креатинина 30–49 мл/мин. Медиана длительности наблюдения составила 1,96 года.

Основной целью исследования было продемонстрировать как минимум равную эффективность (эквивалентность) ривароксабана и варфарина в профилактике инсульта любой этиологии и системных (артериальных) тромбозов не в сосуды центральной нервной системы. Для этого в качестве основного способа оценки эффективности была запланирована оценка частоты указанных неблагоприятных исходов у больных, не имевших крупных отклонений от протокола клинического испытания и получивших как минимум одну дозу исследуемых препаратов, с учетом событий во время лечения и в пределах двух дней после его прекращения. Если эквивалентность ривароксабана и варфарина будет продемонстрирована, планировалось оценить возможное преимущество одного из подходов при помощи анализа частоты неблагоприятных исходов у больных, получивших как минимум одну дозу исследуемых препаратов, при учете событий во время лечения и в пределах двух дней после его прекращения и вне зависимости от строгости следования протоколу (анализ safety, on-treatment). Кроме этого, было проведено сопоставление эффективности согласно принципу «по намерению лечить», когда неблагоприятные события учитывались у всех рандомизированных больных вплоть до преждевременного прекращения приема исследуемых препаратов или официального окончания исследования (при этом в ближайшие 30 суток продолжали учитываться неблагоприятные исходы и в последнем случае большинство больных переводилось на «открытый» прием антагонистов витамина К, в основном варфарина) [15].

При анализе суммы случаев инсульта или артериальных тромбозов не в сосуды центральной нервной системы во время приема исследуемых препаратов в группе ривароксабана отмечено снижение риска указанных событий, достаточное для того, чтобы констатировать

превосходство ривароксабана над варфарином (табл. 2). Однако при анализе «по намерению лечить» достоверных различий между группами не было, и имелись основания говорить не более чем об их эквивалентности. Причина такого несоответствия может заключаться в некоторых особенностях проведения данного клинического испытания, которые, как представляется, стали причиной того, что преимущество ривароксабана перед варфарином по эффективности оказалось завуалированным. Так, согласно протоколу исследования ROCKET AF после окончания двойной слепой фазы клинического изучения больных следовало перевести на «открытый» прием антагонистов витамина К с целевым МНО 2–3. Соответственно, если в период двойного слепого изучения больной получал варфарин, он продолжил прием этого лекарственного средства в фактически уже подобранной дозе (уже на 3-и сутки более 60% подобных больных имели значения МНО 2–3). После прекращения приема ривароксабана подбор дозы антагонистов витамина К был начат заново, и доля больных со значениями МНО как минимум 2 на 15-е сутки составляла менее 40%, а к 30-м суткам – только 48,8% [15]. Кроме того, известно, что до проявления полного антитромботического эффекта антагонистов витамина К в любом случае проходит как минимум 5 суток от начала подбора дозы, а для реализации их клинических преимуществ и снижения частоты кровотечений может потребоваться 1–3 месяца [7]. Все это свидетельствует о том, что во многих случаях больные из группы ривароксабана после окончания двойной слепой фазы исследования ROCKET AF на достаточно продолжительное время оставались фактически без адекватной защиты антикоагулянтами, поскольку период полувыведения у ривароксабана составляет около 12 часов.

В итоге в ближайший месяц после окончания двойной слепой фазы исследования частота тромботических осложнений в группе ривароксабана оказалась существенно выше, чем в группе варфарина (22 против 6; $p = 0,004$). Очевидно, выявленная закономерность иллюстрирует опасность прекращения надлежащего применения антикоагулянтов у больных с неклапанной ФП и высоким риском инсульта даже на сравнительно короткое время. Представляется, что подобная тактика ведения больных при окончании исследования фактически нивелировала клиническое преимущество ривароксабана перед варфарином, достигнутое в период приема изучаемых препаратов. При исключении этого периода из анализа преимущество ривароксабана перед варфарином было продемонстрировано и при анализе «по намерению лечить». Кроме того, в пользу преимущества ривароксабана перед варфарином по эффективности свидетельствует более низкая частота артериальных тромбозов не в сосуды центральной нервной системы (0,04% против 0,19% в год соответственно; $p = 0,003$). Однако, поскольку общепринятым подходом к интерпретации основного результата клинического исследования является анализ «по намерению лечить» с учетом конечных точек за весь период наблюдения, в настоящее время основным итогом исследования ROCKET AF считают констатацию эквивалентно-

Таблица 2. Основные результаты исследования ROCKET-AF [12]

Событий за 1 год	Варфарин	Ривароксабан	ОР	р
Эффективность				
<u>Инсульт или артериальная ТЭ не в сосуды ЦНС: intention-to-treat = у всех включенных больных, наблюдение до окончания исследования</u>	2,4%	2,1%	-12%	<0,001 для эквивалентности, 0,12 для преимущества
<u>Инсульт или артериальная ТЭ не в сосуды ЦНС: анализ per-protocol, on-treatment = у получивших как минимум 1 дозу, наблюдение во время лечения и 2 дня после его прекращения, без крупных отклонений от протокола</u>	2,2%	1,7%	-21%	<0,001 для эквивалентности
<u>Инсульт или артериальная ТЭ не в сосуды ЦНС: анализ safety, on-treatment = у получивших как минимум 1 дозу, наблюдение во время лечения и 2 дня после его прекращения</u>	2,2%	1,7%	-21%	0,01 для преимущества
Инсульт:				
• любой	1,96%	1,65%	- 15%	0,09
• геморрагический	0,44%	0,26%	- 41%	0,02
• ишемический	1,42%	1,34%	- 6%	0,58
• неуточненный	0,10%	0,06%	- 35%	0,37
• смертельный	0,59%	0,42%	- 41%	0,07
• инвалидизирующий	0,50%	0,39%	- 23%	0,19
• неинвалидизирующий	0,77%	0,79%	+ 3%	0,86
Артериальная тромбоэмболия не в сосуды центральной нервной системы*	0,19%	0,04%	- 77%	0,003
Смертность*:				
• общая	2,21%	1,87%	0,85	0,07
• сосудистая	1,71%	1,53%	0,89	0,29
Инфаркт миокарда*	1,12%	0,91%	0,81	0,12
Нестабильная стенокардия*	0,51%	0,37%	0,73	>0,05
Безопасность*				
Крупные и клинически значимые некрупные кровотечения	14,5%	14,9%	1,03	0,44
Любые крупные	2,4%	2,1%	1,04	0,58
• со снижением гемоглобина >2 г/дл	14,5%	14,9%	+ 22%	0,02
• требующие переливания крови	2,3%	2,8%	+ 25%	0,04
• крупные желудочно-кишечные	2,2%	3,2%	+ 46%	<0,001
• в критические анатомические области (внутричерепные, спинальные, внутриглазные, в перикард, в суставы, в мышцы со вдавлением, ретроперитонеальные)	1,9%	1,3%	- 31%	0,007
• смертельные	0,8%	0,4%	- 50%	0,003
Внутричерепные	1,2%	0,8%	- 33%	0,02
Некрупные клинически значимые	16,2%	16,7%	1,04	0,35

Примечание. ТЭ – тромбоэмболия, ЦНС – центральная нервная система.

* Анализ safety, on-treatment.

сти ривароксабана и варфарина в профилактике суммы случаев инсульта и артериальных тромбоэмболий при неклапанной ФП [2, 3, 9].

Чтобы избежать неблагоприятных последствий при переходе с ривароксабана на антагонисты витамина К, для поддержания достаточного уровня антикоагуляции в период смены антитромботического лечения в настоящее время рекомендуют начинать подбор дозы антагониста витамина К на фоне продолжающегося приема ривароксабана [9]. Прекратить прием ривароксабана можно не ранее достижения желаемого антитромботического эффекта антагонистов витамина К – как минимум через 5 суток после приема первой дозы, и не ранее чем через два последовательных дня МНО будет находиться хотя бы на нижней границе целевого диапазона (не ниже 2). Поскольку на фоне приема ривароксабана возможно увеличение МНО, этот показатель рекомендуют измерять перед приемом очередной дозы ривароксабана, проконтролировать через 24 часа после отмены ривароксабана и в первый месяц определять более часто, пока МНО не стабилизируется (например, будет находиться в диапазоне 2–3 при трех последовательных определении-ях).

В целом совокупная частота крупных и клинически значимых некрупных кровотечений у получавших ривароксабан и варфарин существенно не различалась (табл. 2). Однако при более детальном анализе структуры геморрагических осложнений оказалось, что в группе ривароксабана реже отмечались смертельные кровотечения и кровотечения в критический орган (включая внутричерепные) и чаще – крупные желудочно-кишечные кровотечения. Иначе говоря, при использовании ривароксабана ожидается более редкое возникновение кровотечений с фатальными или малообратимыми клиническими последствиями и более частое – не столь угрожающих и потенциально обратимых геморрагических осложнений.

При более детальном анализе частоты желудочно-кишечных крово-

течений (оценка независимым мультидисциплинарным комитетом экспертов, не осведомленных о проводимом лечении, учет событий за период лечения и в первые два дня после приема последней дозы сопоставлявшихся препаратов) в группе ривароксабана был достоверно выше относительный риск возникновения крупных и клинически значимых некрупных кровотечений (на 42%) [16]. При этом источником 48% из них являлись верхние отделы желудочно-кишечного тракта, 23% – нижние и 29% – прямая кишка. Смертельные кровотечения возникали крайне редко (1 случай в группе ривароксабана и 5 в группе варфарина). Факторами, наиболее тесно связанными с опасностью возникновения желудочно-кишечного кровотечения, оказались исходная анемия, желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе и длительное использование ацетилсалициловой кислоты.

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ПОДГРУПП В ИССЛЕДОВАНИИ ROCKET AF

При анализе «по намерению лечить» не было существенных различий между ривароксабаном и варфарином по влиянию на сумму случаев инсульта и артериальных тромбозов не в сосуды центральной нервной системы при персистирующей и пароксизмальной ФП у мужчин и женщин; больных моложе 75 лет и более пожилого возраста; у лиц разной расовой принадлежности; больных с массой тела до 70 и более 90 кг, с клиренсом креатинина ниже 50 и выше 80 мл/мин, с различными значениями шкалы CHADS₂ (начиная с минимального, которое составляло 2), с хронической сердечной недостаточностью и без нее, с артериальной гипертензией и без нее, с сахарным диабетом и без него, при наличии ИМ в анамнезе и без него, а также при применении и неприменении ацетилсалициловой кислоты, антагонистов витамина К или ингибиторов протонного насоса до включения в исследование [12]. Аналогичный результат был получен при анализе safety, on-treatment, при том что здесь речь шла о преимуществе ривароксабана перед варфарином по эффективности. Сопутствующий прием ацетилсалициловой кислоты не влиял на результат сопоставления ривароксабана и варфарина по эффективности и безопасности [17]. Не было различий в сравнительной эффективности ривароксабана и варфарина и при различном времени нахождения МНО в границах целевого диапазона (до 50,6%, 50,7–58,5%, 58,6–65,7% и 65,7–100%).

Кроме того, есть результаты более детального анализа эффектов ривароксабана у отдельных категорий больных, которые наиболее часто встречаются в повседневной врачебной практике и/или характеризуются наиболее неблагоприятным прогнозом, включая высокую частоту возникновения осложнений.

Больные с патологией клапанов сердца. При ретроспективной оценке результатов анализ «по намерению лечить» выявил сопоставимую эффективность ривароксабана и варфарина при учете суммы случаев инсульта и системных тромбозов не в сосуды центральной

нервной системы у больных с гемодинамически значимой патологией клапанов сердца (кроме митрального стеноза, который являлся противопоказанием для включения в исследование) и без нее [14]. При этом у больных без гемодинамически значимой патологии клапанов риск крупных кровотечений во время лечения был сопоставим с варфарином при более низком риске внутричерепных кровотечений, в то время как при наличии патологии клапанов частота крупных кровотечений оказалась выше, а внутричерепных – не меньше, чем на варфарине. Причины этих различий пока не ясны, при том что само их существование нуждается в подтверждении. Соответственно, на сегодняшний день представляется, что наличие некоторых видов патологии клапанов сердца не является препятствием к применению ривароксабана, который и в этой клинической ситуации по крайней мере не уступает варфарину по эффективности.

Больные с инсультом/транзиторной ишемической атакой в анамнезе. При первоначальном анализе результатов исследования ROCKET AF отмечено преимущество ривароксабана перед варфарином по эффективности у больных высокого риска без инсульта/транзиторной ишемической атаки/артериальной тромбозов не в сосуды центральной нервной системы в анамнезе и фактически равная с варфарином эффективность во вторичной профилактике этих осложнений (р для не случайности различий 0,072 при анализе «по намерению лечить» и 0,039 при анализе «safety, on-treatment») [12]. В дальнейшем при более детальном анализе с учетом различий по другим факторам риска, способным оказать влияние на прогноз, существенных различий в эффективности и безопасности ривароксабана и варфарина у больных с инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе и первичной профилактике этих осложнений не найдено (р для не случайности различий по влиянию на сумму случаев инсульта и тромбозов не в сосуды центральной нервной системы составило 0,23 при анализе «по намерению лечить» и не было статистически значимым при анализе «safety, on-treatment») [18]. Однако и здесь в первичной профилактике отмечалась тенденция к большей эффективности ривароксабана в сравнении с варфарином, в то время как во вторичной они оказались фактически равны. В целом, если указанные различия в сравнительной эффективности ривароксабана и варфарина в первичной и вторичной профилактике кардиоэмболических осложнений при неклапанной ФП действительно существуют (а не появились из-за влияния случайности или неучтенных исходных различий между больными), это не противоречит суждению о как минимум равной эффективности двух изученных лекарственных средств. Кроме того, во вторичной профилактике инсульта сохраняются преимущества ривароксабана по безопасности, включая более низкий риск смертельных и внутричерепных кровотечений.

Больные с нарушенной функцией почек. В исследовании ROCKET AF больные с клиренсом креатинина 30–59 мл/мин вне зависимости от проводимого лечения имели более высокую частоту ишемических осложнений и кро-

вотечений, чем при более высоком клиренсе креатинина [19]. При этом результаты сопоставления эффективности и безопасности ривароксабана и варфарина у больных с нарушенной и относительно сохранной функцией почек оказались аналогичными и полностью воспроизводили результаты исследования в целом (включая меньшую частоту кровотечений в критический орган и смертельных кровотечений). Сопоставимая с варфарином частота инсультов, крупных и клинически значимых некротических кровотечений с тенденцией к меньшей частоте геморрагических инсультов и внутричерепных кровотечений отмечалась и при учете дополнительных градаций клиренса креатинина – от 30 до <50 мл/мин, от 50 до <80 мл/мин и ≥80 мл/мин [20]. При учете функции почек как непрерывной величины не было зависимости эффекта вмешательства от клиренса креатинина как для суммы случаев инсульта и системной тромбоэмболии не в сосуды центральной нервной системы, так и для суммы случаев крупных и клинически значимых некротических кровотечений. Соответственно, очевидно, что уменьшение дозы ривароксабана у больных с выраженной почечной недостаточностью способствовало поддержанию безопасности лечения без потери его эффективности.

Со временем у части больных с ФП происходит ухудшение функции почек. Среди больных, у которых был известен результат как минимум одного повторного определения клиренса креатинина, его увеличение более 20% от исходного отмечено у 3 320 из 9 292 (26,3%) [21]. Различий по частоте столь выраженного ухудшения функции почек между группами ривароксабана и варфарина не было, хотя в среднем степень снижения клиренса креатинина на ривароксабана оказалась немного меньше, чем на варфарине ($-3,5 \pm 15,1$ мл/мин против $-4,3 \pm 14,6$ мл/мин; $p < 0,001$). У больных с увеличением клиренса креатинина более 20% от исходного ривароксабан оказался эффективнее варфарина (обеспечивал более низкую сумму случаев инсульта и системной тромбоэмболии не в сосуды центральной нервной системы), в то время как при отсутствии указанного ухудшения заметных различий между группами ривароксабана и варфарина не было. При дальнейшем анализе продемонстрировано, что при увеличении степени ухудшения функции почек частота инсульта или системных тромбоэмболий нарастала в группе варфарина и не менялась в группе ривароксабана. По сумме случаев крупных и клинически значимых некротических кровотечений достоверных различий между ривароксабаном и варфарином у больных с ухудшением функции почек и без него не было. Таким образом, применение ривароксабана не сопряжено с какими-либо дополнительными нежелательными эффектами не только при исходно нарушенной функции почек, но и при ее ухудшении в процессе лечения.

Больные с периферическим атеросклерозом. В исследовании ROCKET AF 839 (5,9%) больных имели признаки периферического атеросклероза (перемежающаяся хромота, ампутация нижней конечности из-за недостаточного артериального кровоснабжения, реконструктивные или шунтирующие операции на артериях нижних конеч-

ностей, чрескожные вмешательства на артериях нижних конечностей, ранее документированная аневризма брюшного отдела аорты [22]. Сравнительная эффективность ривароксабана и варфарина в предупреждении суммы случаев инсульта и системных тромбоэмболий не в сосуды центральной нервной системы у больных с периферическим атеросклерозом и без него существенно не отличалась. При этом риск возникновения совокупности крупных и клинически значимых некротических кровотечений у больных с периферическим атеросклерозом в группе ривароксабана оказался выше, чем на варфарине, в то время как у больных без периферического атеросклероза сопоставим с варфарином (1,40 и 1,03; p для взаимодействия 0,037). Смертельных кровотечений у больных с периферическим атеросклерозом, получавших ривароксабан, не было. Причина этой находки, сделанной при ретроспективном анализе подгрупп, осталась неясна, и для подтверждения этого феномена необходимо дальнейшее изучение.

Больные с инфарктом миокарда в анамнезе. Поскольку потребность в использовании сочетания ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела являлась критерием невключения в исследование ROCKET AF, очевидно, что речь не идет о больных, недавно перенесших острый коронарный синдром и/или имплантацию стента. В целом у больных с ИМ в анамнезе статистически значимых различий по частоте ИМ и случаев возникновения нестабильной стенокардии между группами ривароксабана и варфарина не было [12]. В дальнейшем был проведен более детальный анализ суммы случаев смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ и нестабильной стенокардии у больных с ИМ в анамнезе и без него [17]. В целом относительный риск совокупности указанных событий на ривароксабана оказался ниже на 14% ($p = 0,05$) и существенных различий по их частоте при применении ривароксабана и варфарина у больных с ИМ в анамнезе и без него не отмечено. Тем не менее, представляется, тенденция к преимуществу ривароксабана реализовалась в основном за счет больных без ИМ в анамнезе, в то время как при перенесенном ранее ИМ можно говорить только о примерно равной эффективности ривароксабана и варфарина.

Результаты сопоставления безопасности ривароксабана и варфарина у больных с ИМ в анамнезе и без него воспроизводят результаты исследования в целом, за исключением более высокого риска клинически значимых некротических кровотечений на ривароксабана у больных с ИМ в анамнезе.

Часть больных в исследовании ROCKET AF принимала ацетилсалициловую кислоту (табл. 1). Однако, поскольку она использовалась примерно с равной частотой у получавших ривароксабан и варфарин, данная особенность не противоречит суждению о сопоставимом влиянии ривароксабана и варфарина на риск тромботических осложнений коронарного атеросклероза. Соответственно, у стабильных больных нет необходимости в одновременном использовании ацетилсалициловой кислоты, способной повысить частоту кровотечений.

Больные с лекарственной полипрагмазией. В исследовании ROCKET AF 0–4 исходно, помимо антикоагулянтов, до 4 лекарственных средств получали 36% больных, от 5 до 9 – 51%, 10 и более – 15% [23]. В целом увеличение числа принимаемых препаратов, особенно до 10 и более, было сопряжено с более высоким риском кровотечений и смерти, однако результаты сравнения ривароксабана и варфарина по первичным конечным точкам, характеризующим эффективность и безопасность, не зависели от числа лекарственных средств, применявшихся в начале лечения. У исходно принимавших до 4 дополнительных лекарственных средств частота крупных кровотечений оказалась достоверно ниже на ривароксабана. Одновременный прием как минимум одного ингибитора изофермента цитохрома P450 3A4 и гликопротеина P не сказывался на результатах сравнения ривароксабана и варфарина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день ривароксабан представляется приемлемой заменой варфарину у больных с фибрилляцией предсердий без гемодинамически значимого

митрального стеноза и протезов клапанов сердца, когда клиренс креатинина не ниже 30 мл/мин и нет других противопоказаний. По сравнению с варфарином при как минимум равной (а по некоторым свидетельствам – большей) эффективности в предупреждении кардиоэмболических осложнений ривароксабан характеризуется меньшей частотой внутричерепных и других кровотечений с необратимыми клиническими последствиями. Приемлемая эффективность и безопасность ривароксабана продемонстрирована при анализе многочисленных подгрупп, в том числе у пожилых, при вторичной профилактике инсульта, нарушенной функции почек, наличии инфаркта миокарда в анамнезе, при лекарственной полипрагмазии. Определенным ограничением к использованию ривароксабана может стать увеличение риска крупных желудочно-кишечных кровотечений, однако в типичном случае польза заметно преобладает. Среди его особенностей, важных с практической точки зрения, – прием один раз в сутки, положительный опыт применения при коронарной болезни сердца, а также отсутствие влияния на частоту диспепсических расстройств и существенного взаимодействия с амиодароном, верапамилом и дилтиаземом.



ЛИТЕРАТУРА

1. You JJ, Singer DE, Howard PA et al. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141(Suppl): e531S–e575S.
2. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 2016, 37: 2893–2962.
3. 2014 AHA/ACC/HRS Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *JACC*, 2014, 64: 2246–2280.
4. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic Therapy To Prevent Stroke in Patients with Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *Ann Intern Med*, 1999, 131: 492–501.
5. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*, 2007, 146: 857–867.
6. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al, for the AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 364: 806–817.
7. The ACTIVE Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2006, 367: 1903–1912.
8. Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J et al, for the ACTIVE W Investigators. Incidence of Stroke in Paroxysmal Versus Sustained Atrial Fibrillation in Patients Taking Oral Anticoagulation or Combined Antiplatelet Therapy. An ACTIVE W Substudy. *JACC*, 2007, 50: 2156–2161.
9. Heidbuche H, Verhamme P, Alings M et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 2013, 15: 625–651.
10. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al, for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 981–992.
11. Connolly SJ, Connolly SJ, Ezekowitz MD et al, for the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1139–1151.
12. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al, for the ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 883–891.
13. Breithardt G, Baumgartner H, Berkowitz SD et al, for the ROCKET AF Steering Committee & Investigators. Characteristics and Outcomes of Patients with Atrial Fibrillation and Significant Valvular Lesions: Experience from the ROCKET AF Trial. *JACC*, 2013, 61(supplement): E339.
14. Breithardt G, Berkowitz SD, Baumgartner H et al, for the ROCKET AF Steering Committee & Investigators. Outcomes of Patients with Atrial Fibrillation and Significant Valvular Lesions: Comparison of the Effects of Rivaroxaban and Warfarin in the ROCKET AF Trial. *JACC*, 2013, 61(supplement): E339.
15. Patel MR, Hellkamp AS, Lokhnygina Y et al. Outcomes of Discontinuing Rivaroxaban Compared With Warfarin in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. Analysis From the ROCKET AF Trial (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation). *JACC*, 2013, 61: 651–658.
16. Sherwood MW, Nessel CC, Hellkamp AS et al. Gastrointestinal Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Treated With Rivaroxaban or Warfarin. *ROCKET AF Trial*. *JACC*, 2015, 66: 2271–2281.
17. Mahaffey KW, Stevens SR, White HD et al, for the ROCKET AF Investigators. Ischaemic cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation treated with vitamin K antagonism or factor Xa inhibition: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J*, 2014, 35: 233–241.
18. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR et al, for the ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: a subgroup analysis of ROCKET AF. *Lancet Neurol*, 2012, 11: 315–322.
19. Fox KAA, Piccini JP, Wojdyla D et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J*, 2011, 32: 2387–2394.
20. Lindner SM, Fordyce CB, Hellkamp AS et al, on behalf of the ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Treatment Consistency Across Levels of Baseline Renal Function With Rivaroxaban or Warfarin. A ROCKET AF (Rivaroxaban Once-Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) Analysis. *Circulation*, 2017, 135: 1001–1003.
21. Fordyce CB, Hellkamp AS, Lokhnygina Y on behalf of the ROCKET AF Steering Committee and Investigators. On-Treatment Outcomes in Patients With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin. Insights From ROCKET AF. *Circulation*, 2016, 134: 37–47.
22. Jones WS, Hellkamp AS, Halperin J et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin in patients with peripheral artery disease and non-valvular atrial fibrillation: insights from ROCKET AF. *Eur Heart J*, 2014, 35: 242–249.
23. Piccini JP, Hellkamp AS, Washam JB et al. Polypharmacy and the Efficacy and Safety of Rivaroxaban versus Warfarin in the Prevention of Stroke in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation*, 2016, 133: 352–360.

В медицине главным лекарством
является сам врач



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



- Как лечить?
- Чем лечить?
- Эффективность лечения
- Экономическая приемлемость лечения

Журнал для практикующих
врачей различных
специальностей

Каждый номер посвящен
одному из разделов медицины



РЕМЕДИУМ

ГРУППА КОМПАНИЙ

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.

Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426

www.remedium.ru

remedium@remedium.ru

www.med-sovet.pro

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА В КАРДИОЛОГИИ:

СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Персонализированная медицина появилась около трех десятилетий назад. Уже тогда она заинтересовала многих ученых, исследователей, врачей. Однако только после полного открытия генома человека в 2001 г. персонализированная медицина стала давать возможность для некоторых патологий (онкология, ревматология, кардиология) подобрать максимально эффективное лечение с минимальными нежелательными лекарственными реакциями для конкретного больного. Возможность владеть генетической информацией дает шанс заподозрить, предсказать, спрогнозировать наступление заболевания. Персонализированная медицина способна в некоторых случаях точно сказать, будет ли препарат работать в отношении данного пациента, приближая нас к тому, чтобы «лечить не болезнь, а больного». Но врачи и по сей день для определения факторов риска ориентируются на индивидуальные особенности пациента, такие как возраст, пол, масса тела, сопутствующие заболевания, и, исходя из этого, назначают препараты, корректируют дозу, при неэффективности меняют схему лечения. Видимо, они не верят в персонализированную медицину, боятся ее и не хотят себя с ней связывать, потому что, как многим кажется, на основании своего опыта и знаний они вполне могут решить, какой препарат, какую дозу назначить пациенту. Также еще есть ряд причин, связанных с конфиденциальностью, безопасностью, проблемой подготовки кадров, которые в ближайшее время необходимо решить.

Ключевые слова: персонализированная медицина, фармакогенетика, биомаркеры, генетическая информация, генетическое тестирование.

PERSONALIZED MEDICINE IN CARDIOLOGY: STATE, PROBLEMS AND PROSPECTS

E.V. KOLPACHKOVA, A.A. SOKOLOVA, PhD in medicine, D.A. NAPALKOV, MD, Prof.
Sechenov First Moscow State University of the Ministry of Health

Personalized medicine appeared about three decades ago. Even then many scientists, researchers, doctors were interested into it. However, only after the full opening of the human genome in 2001, personalized medicine could to give the opportunity for some pathologies (oncology, rheumatology, cardiology) to choose the most effective treatment with minimal adverse drug reactions for a specific patient. The opportunity to own genetic information gives the chance to suspect, to predict, to expect the onset of the disease. Personalized medicine is able in some cases to say exactly whether the drug can work for the patient, moving us to «treat not a disease, but the patient.» But doctors to this day when determining risk factors focus on individual characteristics of the patient, such as age, gender, body weight, co-morbidities, and based on that prescribe medications, correct dose and in case of ineffectiveness change the treatment regimen. Apparently they don't believe in personalized medicine, afraid of it and I don't want to associate with it, because as many think on the basis of their experience and knowledge they can decide which drug and what dose to prescribe. Also, there are a number of reasons related to privacy, security, problem of training, which will soon need to be addressed.

Keywords: personalized medicine, pharmacogenomics, biomarkers, genetic information and genetic testing.

ФАРМАКОГЕНЕТИКА

Возможность владеть генетической информацией позволила начать внедрение персонализированной медицины в клиническую практику. Генетические исследования начали показывать, что некоторые лекарства в определенных условиях очень эффективны для одних пациентов и неэффективны, а иногда даже опасны – для других. Поэтому на стыке фармакологии и генетики возникла фармакогенетика – наука, изучающая роль генетических факторов в формировании фармакологического ответа организма человека на лекарственное средство [1]. Это может дать возможность врачу персонализированно выбрать как само лекарство, так и дозу у конкретного больного и обеспечить максимальную эффективность и безопасность препарата.

Роль наследственности в формировании индивидуального ответа на лекарственные средства была известна давно, понимание механизмов влияния генетических факторов на эффективность и безопасность фармакотерапии стало возможным лишь с развитием методов молекулярной биологии и реализацией международной программы «Геном человека». Последние данные, имеющиеся о строении генома человека, явно показывают, что существует множество вариаций генов, которые объясняют различия в абсорбции препарата, распределении, метаболизме, выведении и в итоге ответную реакцию организма на фармацевтический препарат. Такие предварительные успехи дали понять, что подобное исследование позволит получить такую медицину, которая окажется и индивидуальной, и точной.

Растет понимание роли генетических вариантов в отношении здоровья человека и болезней, а также быстро совершенствуются технологии для измерения этих вариантов [2]. Это позволило открыть дверь к увеличению использования геномной информации в клинической практике.

Последние данные, имеющиеся о строении генома человека, явно показывают, что существует множество вариаций генов, которые объясняют различия в абсорбции препарата, распределении, метаболизме, выведении и в итоге ответную реакцию организма на фармацевтический препарат

Термины «генетика» и «геномика» могут быть использованы как взаимозаменяемые [3]. Термин «генетика» часто используется в отношении изучения наследственности с акцентом на конкретное и ограниченное число генов с известной функцией при болезни. Термин «геномика», в противоположность этому, относится к совокупности генетического состава индивидуума. Основное внимание будет сконцентрировано на «геномике», хотя в той или иной клинической ситуации при конкретном заболевании или лекарстве необходимо будет заострить внимание на одном или нескольких отдельных генах или вариантах внутри них [4]. Если профиль фармакогеномики достаточно предиктивен в отношении реакции на лекарственные средства, то это может быть использовано для прогнозирования вероятных побочных эффектов и эффективности лечения у индивидуума еще до введения лекарственных средств, а также для выявления тех пациентов, которые должны быть обследованы тщательнее, чтобы убедиться в достижении препаратом терапевтического уровня. Например, изменчивость в ответ на терапию антиаритмического препарата, как и изменчивость в ответ на другие формы фармакологической терапии, может быть связана с регулируемым распределением препарата. Так, нарушение функции CYP2D6, который кодирует печеночный цитохром P450, ответственный за метаболизм приблизительно 25% клинически используемых лекарственных средств, распространено. Особенно это касается медленных метаболизаторов [5]. Рассмотрим пример изменения фармакологического ответа у метаболизаторов по CYP2D6. В организме антиаритмик пропафенон метаболизируется до 5-гидроксипропафенона, который и обладает бета-адреноблокирующим эффектом. В свою очередь, инактивация 5-гидроксипропафенона происходит под воздействием CYP2D6. У медленных метаболизаторов по CYP2D6 концентрация 5-гидроксипропафенона повышена, что и обуславливает более выраженный бета-адреноблокирующий эффект (В.Г. Кукес, Д.А. Сычев и соавт.). В качестве другого примера можно привести CYP2D6, который отвечает за инактивацию многих бета-блокаторов, включая метопролол и тимолол. Поэтому использование этих препаратов медленными метаболизаторами может привести к высоким

концентрациям препарата и повышенному риску появления брадиаритмий и бронхоспазма. Также изофермент цитохрома P450 2C9 (CYP2C9) участвует в метаболизме 20% всех известных лекарственных веществ, в том числе S-варфарина. У людей, имеющих фенотип медленных метаболизаторов по данному ферменту, при применении не прямых антикоагулянтов (варфарин) чаще возникают геморрагические осложнения. В связи с такими большими рисками нежелательных лекарственных реакций конечная цель состоит в том, чтобы пациенты получили правильный препарат в адекватной дозе и избежали потенциально опасных побочных эффектов. С помощью анализа фармакогеномики можно лучше распознать гены, которые восприимчивее к болезням, и это также поможет в развитии потенциальных лекарств. Это дает возможность ведущим исследователям, ученым для поиска новых подходов в разработке лекарств.

Для получения такой информации о пациенте следует провести фармакогенетическое тестирование. Таким образом, фармакогенетическое тестирование – это выявление изменений (полиморфизмов) в генах, кодирующих белки, ответственных за фармакокинетику или фармакодинамику лекарственных средств. Для проведения фармакогенетического тестирования в качестве биоматериала у пациента берут кровь или соскоб букального эпителия (для выделения ДНК) [6]. Сбор данного биологического материала у больного не требует предварительной подготовки. Результаты фармакогенетического теста представляют собой полученные генотипы больного по тому или иному полиморфизму гена. Как правило, клинический фармаколог интерпретирует результаты фармакогенетического теста – формулирует рекомендации по выбору лекарственного средства и его режиму дозирования для конкретного пациента.

Термин «генетика» часто используется в отношении изучения наследственности с акцентом на конкретное и ограниченное число генов с известной функцией при болезни. Термин «геномика», в противоположность этому, относится к совокупности генетического состава индивидуума

Применение таких тестов позволяет заранее прогнозировать фармакологический ответ на лекарственные средства. Это позволяет персонализированно выбрать лекарственное средство и режим его дозирования, а порой и тактику ведения пациентов в целом. С этих позиций фармакогенетика, а в будущем и фармакогеномика в литературе рассматриваются как перспективные направления персонализированной медицины [7].

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАЦИЕНТА НА ОСНОВЕ АНАЛИЗА ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ

Сердечно-сосудистые заболевания по-прежнему являются ведущей причиной смерти во всем мире, поэто-

му применение персонализированной медицины в этой области особенно актуально [8]. Стратификация риска сердечно-сосудистых заболеваний является важным инструментом для того, чтобы разобраться в гетерогенных популяциях и выявить лиц, подверженных риску развития кардиоваскулярных заболеваний. Стратификация больных по степени риска позволяет качественно оценить индивидуальный прогноз и выделить группы для преимущественной социально-медицинской поддержки.

Фармакогенетическое тестирование – это выявление изменений (полиморфизмов) в генах, кодирующих белки, ответственных за фармакокинетику или фармакодинамику лекарственных средств

Эпидемиологические данные свидетельствуют о массовой распространенности ишемической болезни сердца как у молодой части населения, так и в возрастных группах из-за пропущенного или несвоевременно поставленного диагноза. Большинство сердечно-сосудистых заболеваний в настоящее время коррелируют с генетическими аномалиями. Существует много известных маркеров, доступных для прогнозирования ИБС или ССЗ, включая острый коронарный синдром [9], [10]. Из-за усугубления тяжести и роста заболеваемости во всех возрастных группах необходимо обновлять биомаркеры для ранней оценки ишемической болезни сердца пациентов. Однако есть важные исследования, которые позволяют заподозрить или обнаружить данную патологию: медиаторы воспаления [11], спектральный анализ электрокардиографии, статус витамина D и кардиометаболические нарушения [12], КТ-коронароангиография [13]. Это одни из самых достоверных видов исследований, которые могут оценить состояние коронарных артерий.

По сравнению с традиционной оценкой риска (Framingham, SCORE, Reynolds, PROCAM) преимущества геномных технологий очевидны и включают в себя следующие характеристики:

- стабильность в течение всей жизни (своевременное выявление лиц, которые находятся в группе риска);
- определение большого числа генетических вариантов.

Множество генов и вариантов, связанных с ИБС и ИМ, были исследованы в течение последних двух десятилетий. Подход «ген – кандидат» (позиционное клонирование, анализ сцепления генов и анализ ассоциаций) обеспечивает прямую связь между патогенезом ИБС/ИМ и генов-кандидатов [14]. Однако варианты или локусы хромосом, выявленные GWAS, не связываются с определенными генами. Локус 9p21 – локус ИБС, обнаруженный GWAS, остается самым устойчивым показателем ИБС в геноме человека. Функциональное описание локуса 9p21, связанного с ИБС, сосредоточилось на двух самых близких кодирующих белок генах, CDKN2A и CDKN2B, и дополнительной некодирующей РНК CDKN2B (ANRIL) [15, 16].

Существует ряд других биомаркеров, которые также дают информацию о возможном развитии ИБС, – это:

■ MEF2A (фактор транскрипции), выявляющийся в кровеносных сосудах в процессе эмбриогенеза как ранний маркер васкулогенеза и взаимодействующий с различными молекулами. Эти молекулы, как известно, вовлечены в патогенез сердечно-сосудистой системы [17];

■ потенциальный фактор мутаций в CYP27A1-гене [18, 19];

■ ST6GALNAC5-ген, который является новейшим дополнением к группе причинных генов для наследственной ИБС [20].

Систематическое функциональное описание вариантов генов и локусов ИБС и ИМ обеспечит понимание относительно патофизиологии болезни.

Идея о том, что редкие наследственные синдромы сопровождаются высоким риском сердечных аритмий, возникла в середине XX века. Крупные исследования привели к идентификации генов болезни – синдром удлиненного интервала QT [21], [22], а затем и в других наследственных видах аритмий. Эти исследования не только идентифицировали гены болезней для этих редких синдромов, но и, как следствие, выявили ключевые молекулярные компоненты, регулирующие нормальную сердечную электрофизиологию. Также были выявлены гены для других врожденных синдромов, таких как катехоламинергическая полиморфная желудочковая тахикардия, синдром Бругада, синдром укороченного интервала QT [23]. Признание врожденных синдромов аритмий такого типа особенно важно для проведения скрининга родственников и выявления латентных форм данных состояний, так как знание основных патофизиологических нарушений, полученных непосредственно от генетики человека, часто информирует о рациональном подходе к терапии [24].

Генетические исследования по поводу синдрома удлиненного интервала QT выявили увеличение чистого притока тока во время реполяризации сердца в качестве основного поражения при врожденном синдроме удлиненного QT. Такая ситуация может возникнуть из-за мутаций, которые вызывают потерю тока, направленного наружу, в частности в генах калиевых каналов KCNQ1 и KCNH2 или их субъединиц, или мутации, которые напрямую вызывают усиление притока тока через натриевые или кальциевые каналы во время процесса реполяризации. Следует отметить, что выявление этих мутаций нужно для того, чтобы подчеркнуть и разъяснить роль закодированных каналов в нормальной физиологии сердца. Таким образом, например, канал в результате экспрессии KCNQ1 (ген калиевого канала сердца) с функцией изменения субъединицы KCNE1 создает выходящие токи ионов K, аднергический чувствительный ток, что, вероятно, служит для ограничения продолжительности потенциала действия в условиях симпатической стимуляции. Аналогично канал в результате экспрессии KCNH2 (называемый HERG или Kv11.1) играет ключевую роль в развитии сердечного потенциала от плато потенциалов к потенциалам покоя в конце фазы 3 потенциала действия [25].

В последние годы появился целый ряд новых биомаркеров для оценки различных состояний сердечно-сосудистых заболеваний. Многие из них показали обнаде-

живающие результаты при прогнозировании развития сердечно-сосудистых заболеваний. Чтобы стать полезным для врачей и обеспечить возможность использования персонализированной медицины, каждый новый биомаркер должен отвечать 3 основным критериям: простота измерения, предоставление новой информации и помощь клиницистам в выборе лечения.

Хотя многие биомаркеры могут быть полезны для прогнозирования, очень немногие из них показали хорошие результаты при выборе лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями в клинической практике. Сердечная недостаточность остается главной причиной смертности в мире, оказывая значительную нагрузку на системы здравоохранения во всем мире [26]. Согласно обновлению 2011 г. по статистике заболеваний сердца, распространенность СН у людей в возрасте 20 лет и старше составляет примерно 5,7 млн человек [27]. Клинически СН представляет собой сложный процесс, который может возникнуть в результате целого ряда условий, препятствующих правильному наполнению и изгнанию крови левого желудочка. Пациенты обычно присутствуют в отделении неотложной помощи с симптомами и признаками задержки жидкости, периферических отеков, снижения толерантности к физической нагрузке, одышки и усталости. Однако эти симптомы и признаки могут вводить в заблуждение и иметь слабую диагностическую чувствительность и специфичность. Несмотря на значительные успехи в терапии, прогноз СН остается неблагоприятным. Биомаркеры, с их объективностью и широкой доступностью, играют незаменимую роль в улучшении управления СН. Для адекватной оценки профиля риска для пациентов с СН требуется многомаркерный подход. В результате были предприняты значительные усилия по исследованию биомаркеров, что привело к появлению нескольких перспективных новых биомаркеров сердца для диагностики СН и стратификации риска [28].

Генетические исследования по поводу синдрома удлиненного интервала QT выявили увеличение чистого притока тока во время реполяризации сердца в качестве основного поражения при врожденном синдроме удлиненного QT

У пациентов с хронической СН BNP может предсказать будущие сердечные события и госпитализации [29–31]. Результаты исследования Val-HeFT, описанные Masson et al. [29], показали, что BNP и NT-proBNP являются самыми сильными предикторами смертности и госпитализации по поводу СН. Увеличение уровня BNP на 50 нг/мл от исходного уровня имело высокий риск по сравнению с объединенным анализом Doust et al., что продемонстрировало увеличение смертности на 35% с увеличением на 100 пг/мл от исходного уровня [30]. Таким образом, крайне важно, чтобы BNP тщательно контролировался после выписки даже у стабильных пациентов с хронической СН, чтобы выявить пациентов с повышенным риском и оценить ответ на терапию.

В исследовании BACH [32] оценивалась прогностическая полезность MR-proADM у пациентов с острой СН. Результаты показали, что MR-proADM лучше работает с

BNP/ NT-proBNP в предсказании 90-дневной смерти или повторной госпитализации из-за сердечно-сосудистых причин. Было обнаружено, что у оставшихся в живых средний уровень MR-proADM составляет 0,84 нмоль/л по сравнению с невыжившими – 1,57 нмоль/л ($p < 0,0001$) [32]. Последующее исследование [33] в исследовании BACH показало, что биомаркеры, которые доказали превосходство над натрийуретическими пептидами в предсказании 14-дневной смертности, были копептин и MR-proADM. Кроме того, комбинация MR-proADM и копептина в предсказании 14-дневной смертности достигла наилучшего AUC – 0,818 [33]. Klip et al. [34], изучающие прогностический потенциал MR-proADM у пациентов, которые развивают СН после ОИМ, продемонстрировали, что у пациентов с повышенным уровнем MR-proADM риск смерти от всех причин был втрое увеличен. Многочисленные исследования, проведенные за последнее десятилетие, расширили наши знания о роли адреномедулина в прогнозировании пациентов с острой и хронической СН. Хотя данные свидетельствуют о том, что MR-proADM является надежным маркером в прогнозировании смертности у пациентов с СН, дополнительные доказательства, определяющие его превосходство над контрольными маркерами, такими как натрийуретические пептиды, оправданы.

TNF- α , классический биомаркер воспалительных процессов, показал клиническую полезность в качестве маркера при сердечной недостаточности [35]. На самом деле, миокардиальный TNF- α и его рецепторы (тип 1 и тип 2) сложным образом участвуют в патогенезе СН. В частности, чрезмерная экспрессия стимуляции рецептора TNF- α 1-го типа может приводить к гипертрофии сердца, фиброзу, сократительной дисфункции и апоптозу, тогда как более низкая активация TNF- α и рецептора 2-го типа является кардиопротекторной [36]. Исследование 1200 пациентов с СН показало, что уровни TNF- α были непосредственно связаны со стадией NYHA, а более высокие уровни были связаны с более низким прогнозом [37]. Недавнее исследование показало, что у пациентов с недавно диагностированной СН уровень TNF- α ассоциировался с аномальной функцией левого предсердия и повышенной систолической и диастолической дисфункцией [38]. Интересно, что растворимый рецептор TNF- α 1-го типа был единственным независимым предиктором будущей СН или смерти после коррективки клинических и исходных характеристик в исследовании пациентов с недавним ИМ [39]. Хотя большая часть исследований по TNF- α и СН является многообещающей, большинство клиницистов, по-видимому, требуют, чтобы биомаркер был более специфичным для процесса СН. Другой классический маркер воспаления, С-реактивный белок острой фазы (СРБ), был связан с наличием сердечной недостаточности и сердечно-сосудистого риска [40–44]. В нескольких исследованиях, проведенных на сегодняшний день, изучена роль, которую может играть СРБ в слу-

чаях СН. Cesari et al. продемонстрировали, что повышенные значения СРБ у пожилых пациентов могут предсказать будущее начало СН [43]. Большое исследование Engstrom et al. показало, что среди пациентов с СРБ ≥ 3 мг/л вероятность госпитализации с СН в два раза выше, чем при среднем сроке наблюдения 13 лет [45]. К сожалению, СРБ не обладает специфичностью к СН и сердечно-сосудистым заболеваниям, возможно, даже больше, чем TNF- α . Корреляция СРБ с функциональными параметрами, такими как EF, была непоследовательна, однако в некоторых исследованиях выявлена значительная корреляция, в то время как у других нет [46]. СРБ может иметь некоторое клиническое применение в случаях СН, но это не идеальный биомаркер болезни.

Интерпретация уровня BNP должна учитывать базовую дисфункцию ЛЖ и других известных или предполагаемых условий, связанных с левой или правой перегрузкой давления в желудочках, которое может привести к повышению BNP

В качестве положительного примера можно привести исследование TOPCAT, в которое были включены пациенты с симптомами СН в возрасте ≥ 50 лет, с ФВ $\geq 45\%$, а также госпитализацией в течение прошлого года для лечения сердечной недостаточности или повышенной концентрации в плазме натрийуретических пептидов (BNP ≥ 100 пг/мл или NT-proBNP ≥ 360 пг/мл) [47], [48]. BNP является гормоном, который вырабатывают кардиомиоциты в ответ на увеличение конечного диастолического давления, как это наблюдается в условиях сердечной недостаточности. NT-proBNP высвобождается в кровоток и расщепляется на биологически активный BNP и неактивный N-концевой фрагмент. Уровень в плазме BNP и NT-proBNP коррелирует со степенью перегрузки ЛЖ, тяжести сердечной недостаточности, а также сердечно-сосудистой смертности. Интерпретация уровня BNP должна учитывать базовую дисфункцию ЛЖ и других известных или предполагаемых условий, связанных с левой или правой перегрузкой давления в желудочках, которое может привести к повышению BNP. Так, специфичным лабораторным тестом для диагностики ХСН является определение уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP), его предшественника proBNP и неактивного метаболита N-terminal-proBNP (NT-proBNP) в плазме крови, для которых доказана тесная связь с выраженностью нарушения как систолической, так и диастолической функции сердца. Результаты показали, что BNP < 35 пг/мл, NT-proBNP < 125 пг/мл $\Rightarrow$ диагноз ХСН маловероятен; BNP > 100 пг/мл, NT-proBNP > 125 пг/мл $\Rightarrow$ ХСН [49], [50], [51], [52], [53]. Учитывая, что натрийуретический пептид является чувствительным и постоянным маркером как клинической, так и субклинической ишемии, это, пожалуй, неудивительно, что высокие циркулирующие концентрации натрийуретического пептида связаны с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Результаты многолетних наблюдений из WOSCOPS показали, что уровень

NT-proBNP не просто отражает клинически выявленные сердечно-сосудистые заболевания, но и указывает на сосудистый риск [54]. Поэтому NT-proBNP, как представляется, обладает потенциалом для повышения оценки риска ССЗ в первичной профилактике.

ПРОБЛЕМЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

Несмотря на то что на персонализированную медицину возлагаются большие надежды в деле лечения пациентов, а исследования показывают неплохие результаты, существует еще слишком много проблем, без решения которых она так и останется невоплощенной идеей на долгое время.

Одна из самых больших проблем – поиск новых биомаркеров. В США для всех заболеваний были одобрены только по 1–2 новых биомаркера, несмотря на огромные технические достижения в области omics. Это связано с тем, что риск ложного обнаружения маркеров растет с увеличением числа измеряемых параметров. Таким образом, текущая способность измерять от сотни до тысячи анализов в одном эксперименте приведет к потенциально ложным открытиям. Тем не менее эта проблема может быть решена с помощью широко используемых статистических методов. Есть три категории, в которые попадают недавно обнаруженные потенциальные биомаркеры: случайность, погрешность и обобщенность. Единственная категория, которая может привести к потенциально клинически полезному биомаркеру – обобщенность. Если в ближайшем будущем не будет обнаружено достаточное количество новых биомаркеров, связанных с болезнями, то это будет означать, что персонализированная медицина будет оставаться «не у дел» еще в течение длительного времени.

В нескольких исследованиях, проведенных на сегодняшний день, изучена роль, которую может играть СРБ в случаях СН. Cesari et al. продемонстрировали, что повышенные значения СРБ у пожилых пациентов могут предсказать будущее начало СН

Не менее важная проблема заключается в несовместимости системных данных. Нужно убедиться, что системы будут взаимодействовать между собой. Сегодня данные пациента, как правило, недоступны и редко документируются в понятном виде [55], [56]. Кроме того, различные учреждения могут применять разные стандарты передачи данных, что делает практически невозможным интеграцию информации из различных систем для клинического использования [57]. Данные часто включают в себя геномные последовательности, лабораторные результаты испытаний, а также записи о здоровье пациента, такие как демографические, семейный анамнез. Тогда встает вопрос о конфиденциальности пациента. Опасения по поводу конфиденциальности и информационной безопасности должны быть решены для того, чтобы в дальнейшем эти вопросы не препятствовали инновациям.

Усовершенствование вычислительных методов, задача которых связать omics-данные с медицинскими данными, расшифровать механизмы, лежащие в основе генетических вариаций, разработать четкие персонализированные и профилактические стратегии, а также поиск потенциальных биомаркеров для лечения заболевания, крайне необходимо. Чтобы достигнуть этого, нужно способствовать укреплению междисциплинарных связей по всему миру и организации совместных работ биологов, врачей, кураторов, биоинформатиков, IT-разработчиков и т. д. Кроме того, высокопроизводительные вычислительные технологии нужны, чтобы использовать их для ускорения работы инструментов биоинформатики, которые часто используются для работы с большим объемом информации [58].

Инфраструктура на национальном уровне с мощными вычислительными ресурсами является обязательной [59]. Персонализированная медицина предполагает большие объемы данных, а они, в свою очередь, подтверждают точность исследования. Таким образом, все спектры операций с информацией становятся все более и более сложными и отнимают все больше времени, и, следовательно, все вышеперечисленное невозможно достичь в одной лаборатории или институте, в частности, принимая во внимание тот факт, что биомедицинские данные продолжают расти с огромной скоростью. И тогда встает вопрос о расширении или увеличении числа лабораторий и институтов, которые непосредственно будут заниматься этим.

Еще одна проблема – вопрос о подготовке кадров и готовности врачей включать в свою практику персонализированную медицину и третье лицо – клинического фармаколога. В то время как многие врачи относятся с большим недоверием к внедрению персонализированной медицины, оказалось, что в Америке большинство независимых фармакологов заинтересованы в интеграции услуг персонализированной медицины в свою практику [60], но они требуют дальнейшего образования прежде, чем приступить к такой деятельности. Будущие инициативы должны быть направлены на разработку комплексных программ в области образования для дальнейшего обучения фармакологов, чтобы можно было предоставить эти услуги.

Таким образом, все вышеперечисленное становится серьезным препятствием для внедрения персонализированной медицины в медицинскую практику.

ВЫВОДЫ

Поговорка «Легче сказать, чем сделать» лучше всего описывает текущие обстоятельства относительно реализации концепции персонализированной медицины. На данном этапе персонализированная медицина является идеальной моделью, часть которой пытаются внедрить в медицинскую практику. Успехом является то, что теперь в ряде случаев при определенных патологиях (онкология, кардиология) можно назначить препарат в необходимой дозе и быть уверенным в том, что это именно то, в чем нуждается пациент. Остальная часть персонализированной медицины оставляет желать лучшего. Это заключается в несовместимости системных данных. Нужно убедиться, что системы будут взаимодействовать между собой. Не менее важным является тот факт, что сами врачи не верят в персонализированную медицину, боятся ее и не хотят себя с ней связывать, потому что, как многим кажется, на основании своего опыта и знаний они вполне могут решить, какой препарат, какую дозу назначить пациенту.

Персонализированная медицина предполагает большие объемы данных, а они, в свою очередь, подтверждают точность исследования

Возможность заблаговременно спрогнозировать и предотвращать заболевание, наверное, является ключевой задачей, но и в этом вопросе много «подводных камней». Из всех предпосылок для реализации персонализированной медицины, наиболее значимыми являются исследования биомаркеров, надежные доказательства фармакогенетических тестов, демонстрирующих клиническую полезность. Изучение биомаркеров является сложной задачей, потому что сейчас для ряда заболеваний невозможно найти точное их число. Одно можно сказать точно, что реализация концепции персонализированной медицины требует скоординированного усилия всех заинтересованных сторон в области здравоохранения.

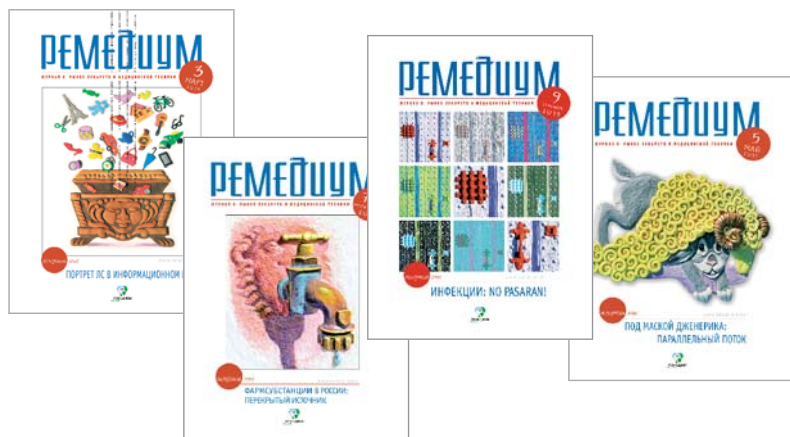


ЛИТЕРАТУРА

1. Клиническая фармакогенетика / Д.А.Сычев, И.В.Игнатьев, Г.В.Раменская, В.Г.Кукес (Под ред. В.Г.Кукеса, Н.П.Бочкова). М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2007. 248 с.
2. Linder MW, and Valdes R: Fundamentals of pharmacogenetics. Washington, DC: AAC Press, 2006.
3. Khoury MJ: Genetics and genomics in practice: the continuum from genetic disease to genetic information in health and disease. *Genet Med.* 2003; 5: pp. 261-268.
4. McCarthy JJ, McLeod HL, and Ginsburg GS: Genomic medicine: a decade of successes, challenges, and opportunities. *Sci. Transl. Med.* 2013 Jun 12; 5: pp. 189sr4
5. Roden DM, Tyndale RF: Genomic medicine, precision medicine, personalized medicine what's in a name? *Clin Pharmacol Ther.* 2013, 94:169-172.
6. Innocenti F. Pharmacogenomics: Methods and Protocols (Methods in Molecular Biology) // Humana Press, 2005, 224 p.
7. Pharmacogenomics / Edited by Rothstein M.A. – New Jersey: Wiley, 2003. – P. 368.
8. Shapiro SD. Merging personalized medicine and biology of aging in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184: 864–866.
9. Nikus K, Birnbaum Y, Eskola M, Sclarovsky S, Zhong-Qun Z, Pahlm O. Updated electrocardiographic classification of acute coronary syndromes. *Current Cardiology Reviews.* 2014; 10(3): 229–236.
10. Mozaffarian D, Shi P, Morris J S, et al. Mercury exposure and risk of hypertension in US men and women in 2 prospective cohorts. *Hypertension.* 2012; 60(3):645–652.

11. Yayan J. Emerging families of biomarkers for coronary artery disease: inflammatory mediators. *Vascular Health and Risk Management*. 2013; 9(1):435–456.
12. Kew S, Hamilton JK, Ye C, Hanley AJ, Zinman B, Retnakaran R. Vitamin D status and cardiometabolic assessment in infancy. *Pediatric Research*. 2013; 74(2):217–222.
13. Muhl C, Loeffen D, Versteilen MO, et al. Automated quantification of epicardial adipose tissue (EAT) in coronary CT angiography; comparison with manual assessment and correlation with coronary artery disease. *Journal of Cardiovascular Computed Tomography*. 2014; 8(3):215–221.
14. Deloukas P, Kanoni S, Willenborg C, Farrall M, Assimes TL, Thompson JR, Ingelsson E, Saleheen D, Erdmann J, Goldstein BA, et al. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2013; 45:25–33.
15. Freedman ML, Monteiro AN, Gayther SA, Coetzee GA, Risch A, Plass C, Casey G, De Biasi M, Carlson C, Duggan D, et al. Principles for the post-GWAS functional characterization of cancer risk loci. *Nat Genet*. 2011; 43:513–518.
16. Ermann J, Glimcher LH. After GWAS: mice to the rescue? *Curr Opin Immunol*. 2012; 24:564–570.
17. Wang L, Fan C, Topol SE, Topol EJ, Wang Q. Mutation of MEF2A in an inherited disorder with features of coronary artery disease. *Science*. 2003; 302:1578–1581.
18. Boycott KM, Vanstone MR, Bulman DE, MacKenzie AE. Rare-disease genetics in the era of next-generation sequencing: discovery to translation. *Nat Rev Genet*. 2013; 14:681–691.
19. Inanlooahatloo K, Zand Parsa AF, Huse K, Rasooli P, Davaran S, Platzer M, Fan JB, Amini S, Steemers F, Elahi E. Mutation in CYP27A1 identified in family with coronary artery disease. *Eur J Med Genet*. 2013; 56:655–660.
20. InanlooRahatloo K, Parsa AF, Huse K, Rasooli P, Davaran S, Platzer M, Kramer M, Fan JB, Turk C, Amini S, et al. Mutation in ST6GALNAC5 identified in family with coronary artery disease. *Sci Rep*. 2014; 4:3595.
21. Curran ME, Splawski I, Timothy KW, Vincent GM, Green ED, Keating MT. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell*. 1995; 80:795–803.
22. Wang Q, Shen J, Splawski I, Atkinson D, Li Z, Robinson JL, Moss AJ, Towbin JA, Keating MT. SCN5A mutations associated with an inherited cardiac arrhythmia, long QT syndrome. *Cell*. 1995; 80:805–811.
23. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact. *Circulation*. 1999; 99:529–533.
24. Schwartz PJ, Ackerman MJ, George AL Jr, Wilde AAM. Impact of Genetics on the Clinical Management of Channelopathies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013; 62:169–180.
25. Crotti L, Johnson CN, Graf E, De Ferrari GM, Cuneo BF, Ovadia M, Papagiannis J, Feldkamp MD, Rathi SG, Kunic JD, et al. Calmodulin Mutations Associated With Recurrent Cardiac Arrest in Infants. *Circulation*. 2013; 127:1009–1017. The technique of exome sequencing was used here to identify de novo mutations in the gene encoding calmodulin as a cause of severe long QT syndrome in infants. Mutations in calmodulin had never been previously described, and prior to development of high throughput resequencing technology, it was not possible to determine the cause of a congenital disease in a single affected child.
26. Haldeman GA, Croft JB, Giles WH, et al. Hospitalization of Patients with HF: National Hospital Discharge Survey, 1985 to 1995. *Am Heart J*. 1999; 137:352–60.
27. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart Disease and stroke statistics: 2011 update: a report from American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123:e18–e209.
28. Jortani SA, Prabhu SD, Valdes R Jr. Strategies for developing biomarkers of HF. *Clin Chem*. 2004; 50:265–78.
29. Masson S, Latini R, Anand IS, et al. Direct comparison of B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and Amino-Terminal proBNP in a Large Population of Patients with Chronic and Symptomatic Heart Failure: The Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) Data. *Clin Chem*. 2006; 52:1528–38.
30. Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, et al. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ*. 2005; 330:625.
31. Nishiyama K, Tsutomoto T, Yamaji M, et al. Biological Variation of Brain Natriuretic Peptide and Cardiac Events in Stable Outpatients with Nonischemic Chronic Heart Failure. *Circ J*. 2011; 75:341–7.
32. Maisel A, Mueller C, Nowak R, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute HF) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55:2062–76.
33. Peacock WF, Nowak R, Christenson R, et al. Short-term Mortality Risk in ED Acute HF. *Acad Emerg Med*. 2011; 18:947–58.
34. Klip IT, Voors AA, Anker SD, et al. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin in patients with HF after an acute myocardial infarction. *Heart*. 2011; 97:892–8.
35. Levine B, Kalman J, Mayer L, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 1990; 323:236–41.
36. Kleinbongard P, Schulz R, Heusch G. TNF- α in myocardial ischemia/reperfusion, remodeling and heart failure. *Heart Fail Rev*. 2011; 16:49–69.
37. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, et al. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation*. 2001; 103:2055–9.
38. Chrysoshoou C, Pitsavos C, Barbetseas J, et al. Chronic systemic inflammation accompanies impaired ventricular diastolic function, detected by Doppler imaging, in patients with newly diagnosed systolic heart failure (Hellenic Heart Failure Study). *Heart Vessels*. 2009; 24:22–6.
39. Valgimigli M, Ceconi C, Malagutti P, et al. Tumor necrosis factor-alpha receptor 1 is a major predictor of mortality and new-onset heart failure in patients with acute myocardial infarction: the Cytokine-Activation and Long-Term Prognosis in Myocardial Infarction (C-ALPHA) study. *Circulation*. 2005; 111:863–70.
40. Berton G, Cordiano R, Palmieri R, et al. C-reactive protein in acute myocardial infarction: association with heart failure. *Am Heart J*. 2003; 145:1094–101.
41. Yin WH, Chen JW, Jen HL, et al. Independent prognostic value of elevated high-sensitivity C-reactive protein in chronic heart failure. *Am Heart J*. 2004; 147:931–8.
42. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, et al. Usefulness of C-reactive protein as an independent predictor of death in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2005; 95:88–90.
43. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation*. 2003; 108:2317–22.
44. Boekholdt SM, Hack CE, Sandhu MS, et al. C-reactive protein levels and coronary artery disease incidence and mortality in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study 1993–2003. *Atherosclerosis*. 2006; 187:415–22.
45. Engström G, Melander O, Hedblad B. Carotid intima-media thickness, systemic inflammation, and incidence of heart failure hospitalizations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 29:1691–5.
46. Oikonomou E, Tousoulis D, Siasos G, et al. The role of inflammation in heart failure: new therapeutic approaches. *Hellenic J Cardiol*. 2011; 52:30–40.
47. Desai AS, Lewis EF, Li R, Solomon SD, Assmann SF, Boineau R, Clausell N, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, McKinlay S, O'Meara E, Shaburishvili T, Pitt B, Pfeffer MA. Rationale and design of the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial: a randomized, controlled study of spironolactone in patients with symptomatic heart failure and preserved ejection fraction. *Am Heart J*. 2011; 162:966–972.
48. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2012; 33: 1750–1757.
49. Белеиков Ю.Н. Мозговой натрийуретический пептид – современный биомаркер хронической сердечной недостаточности /Ю. Н. Белеиков, Е. Н. Привалова, И. С. Чекнева // Кардиология. – 2008. – № 6. – С. 62–69.
50. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995; 333:1301–1307.
51. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, McMahon AD, Ford I, Cooney J, Macphie CH, Suckling KE, Krishna M, Wilkinson FE, Rumley A, Lowe GD. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 2000; 343:1148–1155.
52. Ford I for The WOSCOPS Study Group. Screening experience and baseline characteristics in the West of Scotland Coronary Prevention Study. West of Scotland Coronary Prevention Study. *Am J Cardiol*. 1995; 76:485–491.
53. Ford I, Murray H, Packard CJ, Shepherd J, MacFarlane PW, Cobbe SM. Long-term follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study. *N Engl J Med*. 2007; 357:1477–1486.
54. Ford I, Shepherd J, Cobbe SM, Lorimer AR, McKillop J, Packard C, Macfarlane P, Isles C. A coronary primary prevention study of Scottish men aged 45–64 years: trial design. *J Clin Epidemiol*. 1992; 45:849–860.
55. Zilberberg MD. The clinical research enterprise: time to change course? *JAMA*. 2011; 305: pp. 604–605.
56. Greenhalgh T, et al: Evidence based medicine: a movement in crisis? *BMJ*. 2014; 348: pp. g3725.
57. Wilke RA, Xu H, Denny JC, et al: The emerging role of electronic medical records in pharmacogenomics. *Clin Pharmacol Ther*. 2011; 89: pp. 379–386.
58. Dai L, Gao X, Guo Y, Xiao J, Zhang Z. Bioinformatics clouds for big data manipulation. *Biol Direct*. 7 (2012), p. 43.
59. Harris PA, Taylor R, Thielke R, et al: Research Electronic Data Capture (REDCap) – A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009; 42: pp. 377–381.
60. Lunshof JE, and Gurwitz D: Pharmacogenomic testing: knowing more, doing better. *Clin Pharmacol Ther*. 2012; 91: pp. 387–389.

ПОДПИСКА НА 2018 ГОД



**АНАЛИТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА**

**ЧЕРЕЗ РЕДАКЦИЮ ВЫ МОЖЕТЕ ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ
С ЛЮБОГО НОМЕРА, В Т. Ч. НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ**

Стоимость подписки на I полугодие 2018 г. — 6 360 руб.

Стоимость годовой подписки на 2018 г. — 12 000 руб.

За дополнительной информацией обращайтесь в отдел подписки
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ».

Наш адрес: 105082, Москва, Бакунинская ул., 71, стр. 10.

Для корреспонденции: 105082, г. Москва, а/я 8.

ТЕЛЕФОН: (495) 780-34-25. ФАКС: (495) 780-34-26.

E-MAIL: PODPISKA@REMEDIUM.RU, WWW.REMEDIUM.RU



**ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ ВЫ МОЖЕТЕ
В ЛЮБОМ ПОЧТОВОМ ОТДЕЛЕНИИ
РОССИИ ПО КАТАЛОГАМ:**

- «Роспечать», индекс 47277
- «Пресса России», индекс 43043

У НАШИХ ПАРТНЕРОВ:

• Официальный дилер Ремедиум Приволжье,
Нижний Новгород, т.: (831) 411-19-83

В ПОДПИСНЫХ АГЕНТСТВАХ

• ООО «Информнаука»,
т.: (495) 787-38-73, (499) 152-54-81
www.informnauka.com

• ООО «Руспресса»,
т.: (495) 369-11-22, (495) 651-82-19

• ЗАО «МК-Периодика», т.: (495) 672-70-89

• ООО «Урал-пресс» (филиалы в 52 регионах РФ),
т.: (495) 789-86-36, www.ural-press.ru

• «Прессинформ», т.: (812) 786-58-29

ПОДПИСКА В БЕЛАРУСИ

• «Белпочта», т.: (37517) 226-01-73, 205-41-81

ПОДПИСКА В КАЗАХСТАНЕ

• «Казпочта», www.kazpost.kz

• «Дауыс», Алматы, т.: (727) 277-10-37

СЧЕТ № РМ/900-18

№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена, руб.	Сумма, руб.
1	Подписка на журнал «Ремедиум» № 1—12 (январь — декабрь) 2018 г.	комплект	1	12 000,00	12 000,00
Итого:					12 000,00
В том числе НДС					1090,91
Всего к оплате:					12 000,00



К оплате: двенадцать тысяч рублей 00 коп.

Руководитель предприятия _____ (Макарова Е. К.)

ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ

Получатель: ИНН 7701669956\770101001	Сч. №	40702810438000059976
Банк получателя:	БИК	044525225
ПАО «Сбербанк» г. Москва	Сч. №	30101810400000000225

ЛУЧШЕЕ СРЕДСТВО ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА – ДОСТИЖЕНИЕ ЦЕЛЕВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЛИКЕМИИ

Рост популяции больных сахарным диабетом и частоты его хронических осложнений – одни из самых актуальных проблем здравоохранения, с которыми сегодня сталкивается мировое сообщество. К сожалению, заболевание входит в ряд хронических, т. е. остается с пациентом на всю жизнь. Однако сахарный диабет успешно поддается компенсации. Ключевую роль здесь играют своевременно поставленный диагноз, проведение адекватного лечения, самоконтроль и выполнение рекомендаций врача.

Ключевые слова: сахарный диабет, гипергликемия, гипогликемия, глюкометр, Контур ТС, Контур Плюс.

A.M. MKRTUMYAN, MD, Prof., I.V. SOLOVIEVA

Evdokimov Moscow State Medical and Stomatological University

BEST METHOD TO PREVENT COMPLICATIONS OF DIABETES MELLITUS IS TO ACHIEVE TARGET GLYCAEMIA VALUES

Growth of a population of patients with diabetes and the frequency of its chronic complications-some of the most pressing health issues facing today's global community. Unfortunately, the disease is a chronic, i.e. remain with the patient for life. However, diabetes can be successfully compensated. A key role is played by the timely diagnosis, appropriate treatment, self-monitoring and the implementation of the recommendations of the doctor.

Keywords: diabetes mellitus, hyperglycemia, hypoglycemia, glucose meter, Contour TS, Contour Plus.

Сахарный диабет (СД) – тяжелое и прогрессирующее заболевание, клинические проявления и осложнения которого обусловлены хронической гипергликемией [1]. На сегодняшний день по своим масштабам СД принял характер неинфекционной эпидемии. Распространенность СД постоянно растет. Эксперты IDF к 2035 г. прогнозируют увеличение количества больных на 55% – до 592 млн [2]. Российская Федерация в настоящее время входит в десятку стран, в которых наибольшее число людей страдают СД [3].

СД – тяжелое экономическое бремя. Актуальность и медико-социальная значимость данной патологии обусловлена тяжелейшими осложнениями. На сегодняшний день каждый 3-й пациент, нуждающийся в пересадке почки или диализе, имеет СД, каждый 6-й житель планеты не имеет зрения по причине СД, от инфаркта или инсульта умирают 8 из 10 больных СД, т. е. это заболевание напрямую связано с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). В крупных исследованиях была установлена связь между повышением концентрации глюкозы крови и возрастанием сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [4].

У больных СД 1-го типа (СД1), который развивается в детском или юношеском возрасте, повышение HbA1c на 1% предполагает возрастание на 6,4% риска стеноза коронарных артерий; к 30 годам у лиц с СД 1, как правило, уже развивается ишемическая болезнь сердца (ИБС) [5].

Однако особого роста по СД1 не наблюдается. Это аутоиммунный процесс, генетически обусловленный тип диабета, в среднем составляющий 5–10% от общей популяции

больных СД и не носящий эпидемического характера. «Неинфекционная эпидемия» обусловлена СД 2-го типа, который составляет 90–95% популяции больных СД. Помимо быстрого роста заболеваемости СД2 острота проблемы определяется тем, что более чем в половине случаев этот тип диабета поздно диагностируется. Нередко СД2 выявляется случайно – при определении уровня глюкозы в крови по какому-либо поводу (например, ожирения) или при обследовании по поводу диабетических осложнений (например, снижения остроты зрения, нейропатии). По данным исследования The Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart, среди экстренно госпитализированных больных с острым коронарным синдромом и ранее не имевших нарушений углеводного обмена у 36% был выявлен предиабет (нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе), у 22% – СД2 [6]. Роль СД в развитии атеросклероза, который при этом заболевании начинается раньше и протекает тяжелее, не вызывает сомнения. СД считается основным независимым фактором риска ССЗ, таких как острый инфаркт миокарда (ОИМ), инсульт, сердечная недостаточность, поражение периферических артерий [7].

СД является хроническим заболеванием и имеет ряд особенностей, отражающихся на психологии и поведении пациента. Лечение представляет собой длительный процесс, в котором должен участвовать не только врач, но и пациент. В течение многих столетий основополагающим принципом была борьба с гипергликемией, и в настоящее время у нас имеется огромный арсенал препаратов против нее. Медицина выводит на рынок новые сахароснижающие препараты, в связи с чем начинают нарастать риски

гипогликемии. У многих пациентов приступы гипогликемии могут протекать бессимптомно или атипично. Для распознавания таких состояний, их купирования и предотвращения важен самоконтроль гликемии (СКГ), ибо гипогликемия даже более опасное в некоторых аспектах явление, нежели гипергликемия. Она чревата тяжелыми последствиями: отеком мозга, сердечной недостаточностью, риском смерти больного, поэтому вопрос частого и жесткого контроля гликемии – не праздный. Самоконтроль гликемии значительно снижает прогрессирование осложнений и смертность у больных СД2, как это было доказано в исследовании ROSSO (Retrospective Study Self Monitoring of Blood Glucose and Outcome in people with Type 2 Diabetes). Анализ основывался на данных 3268 пациентов за период 6,5 года, предшествующих исследованию; 1479 пациентов проводили СКГ, в то время как 1789 – не проводили. Среди обследованной популяции под влиянием СКГ риск развития осложнений (ОИМ, инсульта, ампутаций, слепоты, необходимости использования искусственной почки) снижался на 32%, а риск смертности от СД – на 51%. Это исследование показало, что СКГ в состоянии заметно увеличивать продолжительность и улучшать качество жизни пациентов с СД2 независимо от характера использованной терапии. Контроль позволит поддерживать гликемию в пределах целевых показателей для конкретного пациента, не допуская гипогликемических состояний, а также пиков гипергликемии.

Современное понимание СКГ подразумевает определенную кратность систематических измерений уровня глюкозы в крови и является важным ориентиром, используемым как врачом, так и пациентом для оценки результата лечения и его коррекции по необходимости [8].

СД является хроническим заболеванием и имеет ряд особенностей, отражающихся на психологии и поведении пациента. Лечение представляет собой длительный процесс, в котором должен участвовать не только врач, но и пациент

В настоящее время одним из важнейших компонентов лечения СД является обучение пациентов, которое стало неотъемлемой частью системы организации диабетологической помощи во многих странах мира. Цель обучения пациентов, страдающих диабетом, – не просто передача знаний, а формирование мотивации и новых психологических установок с тем, чтобы они смогли взять на себя часть ответственности за лечение своего заболевания и научились грамотно управлять своим состоянием путем активного вовлечения в лечебный процесс. Эффективное управление диабетом способствует улучшению общего самочувствия, снижению риска возникновения и прогрессирования специфических микро- и макрососудистых осложнений, позволяет приблизить образ жизни пациента к образу жизни здорового человека, способствует адаптации больных диабетом в обществе и улучшению качества их жизни. Эффективность управления данным заболева-

нием основывается на достижении целевых параметров с помощью проведения СКГ. Смысл СКГ заключается не в формальной фиксации определенных показателей, а в умении грамотно оценить и провести правильную коррекцию текущего состояния (питания, дозы инсулина или таблеток, физической активности).

Одним из основных элементов управления СД является контроль углеводного обмена, стабильное поддержание уровня гликемии, близкого к нормальному. Лишь единичные больные способны чувствовать перепады гликемии от 4 до 10 ммоль/л, а именно в этих пределах проводятся основные действия по достижению хорошего метаболического контроля. Кроме того, длительно декомпенсированные больные адаптируются к гипергликемии и чувствуют себя, на их взгляд, удовлетворительно. Поэтому полагаться на субъективные ощущения пациента при попытках достижения нормогликемии нельзя. Высказывание одного из основоположников диабетологии Э. Джослина (США) о том, что инсулинотерапия – потеря времени и средств, если больной не проводит СКГ, стало особенно актуальным благодаря появлению доступных средств СКГ [9]. СКГ у больных СД позволяет быстро и достоверно определить уровень сахара крови в любое время суток и является основным ориентиром для коррекции сахароснижающей терапии.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЧАСТОТА СКГ

Определение уровня глюкозы в крови требуется с той или иной частотой при лечении СД любого типа, а оптимальная частота СКГ колеблется в зависимости от фармакотерапии и уровня гликемии [10].

Больным СД1 необходимо ежедневно не менее 4 раз определять гликемию, периодически измеряя ее в 3 часа ночи.

СКГ при СД2 в дебюте заболевания и при декомпенсации необходимо осуществлять ежедневно несколько раз.

В дальнейшем частота СКГ определяется видом сахароснижающей терапии:

- на пероральной сахароснижающей терапии и/или агонистах рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 и/или базальном инсулине: не менее 1 р/сут в разное время и дополнительно один гликемический профиль (измерения не менее 4 р/сут) в неделю;

- на готовых смесях инсулина: не менее 2 р/сут в разное время и дополнительно один гликемический профиль (измерения не менее 4 р/сут) в неделю на интенсифицированной инсулинотерапии: ежедневно не менее 4 раз.

Особое внимание к СКГ необходимо при диабете у беременных, получающих инсулинотерапию; в этом случае рекомендуемая частота – не менее 7 р/сут (перед и через 1 ч после приемов пищи, на ночь, при необходимости – в 3 и 6 ч). Следует помнить, что при ряде ситуаций необходимо увеличить частоту СКГ; например, при изменении сахароснижающей терапии, беспричинном ухудшении состояния пациента, похудении, обострении сопутствующих заболеваний, изменении привычного образа жизни, психоэмоциональных ситуациях [11].

ИСТОРИЯ ПОЯВЛЕНИЯ ГЛЮКОМЕТРОВ

Для больных СД появление глюкометра стало таким же значимым, как и открытие инсулина в 1921–1922 гг. и появление пероральных сахаропонижающих препаратов в 1955 г. Возможность оперативно измерить уровень глюкозы зачастую является вопросом жизни и смерти, и благодаря глюкометрам этот вопрос успешно решается в пользу жизни. Благодаря техническому прогрессу существует большой выбор доступных средств, облегчающих проведение СКГ. Современные устройства для получения капли крови, контролируемые прямолинейное высокоскоростное движение ланцета, позволяют получить необходимый для проведения анализа материал практически безболезненно.

А начиналось все более 100 лет назад с открытия американского химика Стэнли Бенедикта (Stanley Benedict), который в 1908 г. впервые смог измерить уровень глюкозы в моче. Раствор, содержащий сульфат меди и винную кислоту («реактив Бенедикта»), при взаимодействии с мочой менял свой голубой цвет на зеленый или бурый. Цвет зависел от концентрации глюкозы. В 1921 г. начался выпуск таблеток, а чуть позже – тест-полосок с реактивом Бенедикта, однако к тому времени врачи пришли к выводу, что измерение уровня глюкозы в моче дает слишком приблизительные результаты.

Первое количественное измерение уровня глюкозы в крови произвели датские ученые Ханс Хагедорн (Hans Hagedorn) и Йоханнес Йенсен (Johannes Jensen) в 1918 г. Метод Хагедорна – Йенсена прочно вошел в медицинскую практику и использовался в лабораториях вплоть до 1950-х гг.

В начале 1960-х гг. Эрнест Адамс (Ernest Adams) изобрел первые тест-полоски для определения уровня глюкозы в крови. Изобретение было запатентовано компанией Ames и получило название Dextrostix (от англ. dextrose – глюкоза). Каплю крови наносили на зону измерения, ждали ровно 1 мин, затем смывали сильной струей воды и на глаз оценивали изменение цвета тест-полоски. Это был шаг вперед, однако измерение оставалось весьма неточным и производилось исключительно в клинических условиях.

Человеком, который смог вывести измерение глюкозы за пределы лабораторий, стал инженер компании Ames Антон Хуберт (Том) Клеменс (Anton Hubert (Tom) Clemens). 14 сентября 1971 г. он получил патент на первый переносной прибор, который точно измерял интенсивность окрашивания полосок Dextrostix рефлектометрическим методом. Прибор получил название «Рефлектометр Эймса» и стал первым портативным измерителем глюкозы. Весил он больше килограмма и продавался только докторам.

Итак, глюкометр стал переносным, но он все еще был недоступен обычным пациентам, страдающим СД. Ключевую роль в этом процессе сыграл инженер Ричард Бернштейн (Richard Bernstein), 12 лет страдавший диабетом и имевший частые гипогликемии.

Поскольку врачи не могли помочь Ричарду, он решил действовать самостоятельно. В техническом журнале он прочел о рефлектометре Эймса и через знакомого врача

купил новый прибор. Измеряя глюкозу по 5–8 раз в день, Ричард смог скорректировать свой режим питания и количество инсулиновых инъекций. Наблюдение за собственным организмом позволило Ричарду сделать то, что врачи считали невозможным, – добиться нормального уровня глюкозы.

В 1979 г. Ричард Бернштейн в возрасте 45 лет поступил в медицинский университет с целью получить право опубликовать свои многочисленные статьи и книги, в т. ч. «Dr. Bernstein's Diabetes Solution» («Лечение диабета по методу доктора Бернштейна»). Все статьи Бернштейна понижала идея создания персонального глюкометра, позволяющего постоянно контролировать уровень глюкозы в крови и менять при необходимости тактику лечения. Именно этими статьями в журнале Diabetes Care («Лечение сахарного диабета») зачитывался эндокринолог Майкл Миллер (Michael Miller).

Современное понимание СКГ подразумевает определенную кратность систематических измерений уровня глюкозы в крови и является важным ориентиром, используемым как врачом, так и пациентом для оценки результата лечения и его коррекции по необходимости

В 1980 г. Миллер познакомился с предпринимателем Тедом Доаном (Ted Doan) и поделился с ним своими замыслами. Он представлял себе легкий, компактный и простой в обращении прибор, который был бы «в кармане» каждого диабетика. Доан оценил идею Миллера, и в 1985 г. был выпущен первый переносной персональный глюкометр.

КАКОЙ ГЛЮКОМЕТР ВЫБРАТЬ?

Сегодня у пациентов большой выбор глюкометров: есть зарубежные, отечественные, с различными внешними характеристиками. Выбор качественного средства самоконтроля определяется простотой использования, удобством работы прибора, легкостью получения результата и достоверностью измерения, не менее важна доступность тест-полосок [12].

В 2003 г. Международной организацией по стандартизации был предложен стандарт для систем мониторинга уровня глюкозы крови [13].

С учетом этого стандарта 95% результатов тестирования при помощи приборов измерения уровня глюкозы в крови должны укладываться в следующие диапазоны отклонений от соответствующих значений, полученных контрольным методом: $\pm 20\%$ – при уровне глюкозы крови $\geq 4,2$ ммоль/л и $\pm 0,8$ ммоль/л – при концентрации глюкозы крови $< 4,2$ ммоль/л. Хотя такая точность не позволяет использовать портативные глюкометры для диагностики нарушений углеводного обмена, но она вполне достаточна для клинических целей [14].

На протяжении многих лет мы выбираем глюкометр «Контур ТС» (Contour TS), т. к. он максимально упрощает процедуру измерения и контроля глюкозы в крови. В

середине 2008 г. компания Bayer выпустила на российский рынок прибор, который собирается на заводе Panasonic в Японии и до сих пор занимает значительное место на рынке аналогичных аппаратов. Глюкометр «Контур ТС» выглядит очень стильно, все линии плавные, поверхность корпуса, экрана и кнопок управления гладкая. Корпус глюкометра выполнен из качественного и прочного пластика. Экран глюкометра крупный и занимает чуть более 50% всех лицевой поверхности. На темном корпусе хорошо выделяются область экрана, кнопки управления, а также оранжевый порт, в который устанавливается тест-полоска. Прибор имеет небольшой размер, что позволяет носить его в кармане пиджака, в женской сумочке, даже клатче. В чехле компактно размещены тубус с тест-полосками, устройство для прокола пальца и сам глюкометр. Держать его в руках – одно удовольствие, он полностью уместается в ладони. Прибор очень прост в применении – кнопок всего две. Если при выключенном глюкометре нажать левую, то загорятся все цифры на экране. Это нужно для того, чтобы проводить экстренную проверку его работоспособности. Правая кнопка «М» нужна для включения глюкометра. С помощью нее можно посмотреть на средние показатели сахара в крови, а также пролистать историю измерений, которых может быть до 250. Для того чтобы настроить часы и дату на глюкометре, нужно удерживать кнопку «М» в течение 3 сек. Также прибор способен передавать

(через кабель) результаты измерений в компьютер, позволяя легко анализировать данные пациента и принимать обоснованные решения по коррекции терапии.

Глюкометр «Контур ТС» отличают быстрое время измерения уровня глюкозы в крови и широкий диапазон рабочих температур – от 5 до 45° С. Большая поверхность экрана дает существенное преимущество для людей со сниженным зрением, которых немало среди пациентов с СД.

Электрод в тест-полоске корректирует показания с учетом уровня гематокрита, что особенно важно для больных СД, имеющих ССЗ, хроническую обструктивную болезнь легких, а также для беременных женщин. Отличительной чертой глюкометра «Контур ТС» является то, что фермент тест-полосок практически не подвержен влиянию лекарственных средств, не взаимодействует с кислородом и неглюкозными сахарами.

Отличительными особенностями этого прибора являются:

- доступное меню;
- технология «капиллярного всасывания» крови тест-полоской;
- отсутствие необходимости кодирования;
- точность измерения;
- минимальный размер капли крови – 0,6 мкл;
- время измерения – 8 сек;
- расчет среднего значения гликемии за 14 дней;



**МЕДИЦИНСКИЙ
СОВЕТ**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА

www.med-sovet.pro

- АРХИВ ЖУРНАЛА
С УДОБНЫМ ПОИСКОМ
- НОВОСТНОЙ РАЗДЕЛ
- ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ
К ТЕСТАМ И ЗАДАЧАМ

НАШИ ГРУППЫ В СОЦСЕТЯХ



Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Журнал индексируется службой «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ), размещен в Электронной научной библиотеке.

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru

- возможность взятия крови из альтернативных мест;
- возможность использования всех видов крови (капиллярная, артериальная, венозная);
- срок годности тест-полосок после вскрытия упаковки – до окончания срока годности, указанной на упаковке;
- автоматическая маркировка контрольных значений – они «выключены» из расчета средних значений.

Казалось бы, что может быть лучше данного прибора?

Появившийся на российском рынке в 2015 г. глюкометр «Контур Плюс» (Contour Plus) по своим параметрам соответствует требованиям международного стандарта ISO 15197:2013.

Для больных СД появление глюкометра стало таким же значимым, как и открытие инсулина в 1921–1922 гг. и появление пероральных сахаропонижающих препаратов в 1955 г.

Патентованный медиатор тест-полосок этого устройства обеспечивает

- стабильность при температуре хранения от 0 до 30 °С, при условии, что перед использованием глюкометр и тест-полоски находились в диапазоне температур от 5 до 45 °С;
- компенсацию ошибок, связанных с воздействием факторов окружающей среды;
- минимизацию ошибок, связанных с интерферирующими субстанциями и низкими концентрациями глюкозы [15].

Точность глюкометра «Контур Плюс» (обусловлена использованием в его системе нескольких технологий:

- Мультиимпульсная технология позволяет многократно оценивать один образец крови, благодаря чему точность измерения сравнима с лабораторной. Мультиимпульсная технология использует для анализа образца несколько электрических импульсов, тем самым компенсируя влияние различных факторов на результат измерения.
- Технология «Второй шанс» дает возможность добавлять каплю крови на тест-полоску в течение 30 сек от первого забора в случае, если первичного объема было недостаточно для измерения.

Технология «Без кодирования» исключает ошибки, которые могут возникнуть при введении неправильного кода тест-полосок.

Глюкометр имеет два режима работы.

Режим L1 – основной:

- дает краткую информацию о повышенных и пониженных значениях гликемии за 7 дней;
- средние значения за 14 дней;
- память на 480 измерений.

Режим L2 – расширенный:

- дает краткую информацию о повышенных и пониженных значениях гликемии за 7 дней;
- средние значения гликемии за 7, 14 и 30 дней;
- память на 480 измерений;
- метки «до еды» и «после еды»;
- средние значения до и после еды за 30 дней;
- настраиваемые напоминания о проведении тестирования через 2 ч 30 мин, 2 ч, 1 ч 30 мин или 1 ч после еды;
- личные настройки высоких и низких значений.

Так какой же глюкометр выбрать? Это каждый решает сам, но стоит выделить несколько отличий этих двух приборов:

1. В глюкометре «Контур Плюс» используется новая мультиимпульсная технология, повышающая точность результатов.
2. Появилась возможность доносить каплю крови на тест-полоску, если взят недостаточно большой образец. Компания называет это технологией «Второй шанс».
3. Тест-полоски содержат новый патентованный медиатор, позволяющий получать точные результаты даже при низкой концентрации глюкозы.
4. Время измерения сахара в крови на глюкометре «Контур Плюс» составляет 5 сек.
5. В глюкометре есть два режима работы – основной и расширенный (см. выше).

Таким образом, «Контур Плюс» – удобный глюкометр с высокой точностью измерения, который позволяет эффективно контролировать течение СД.

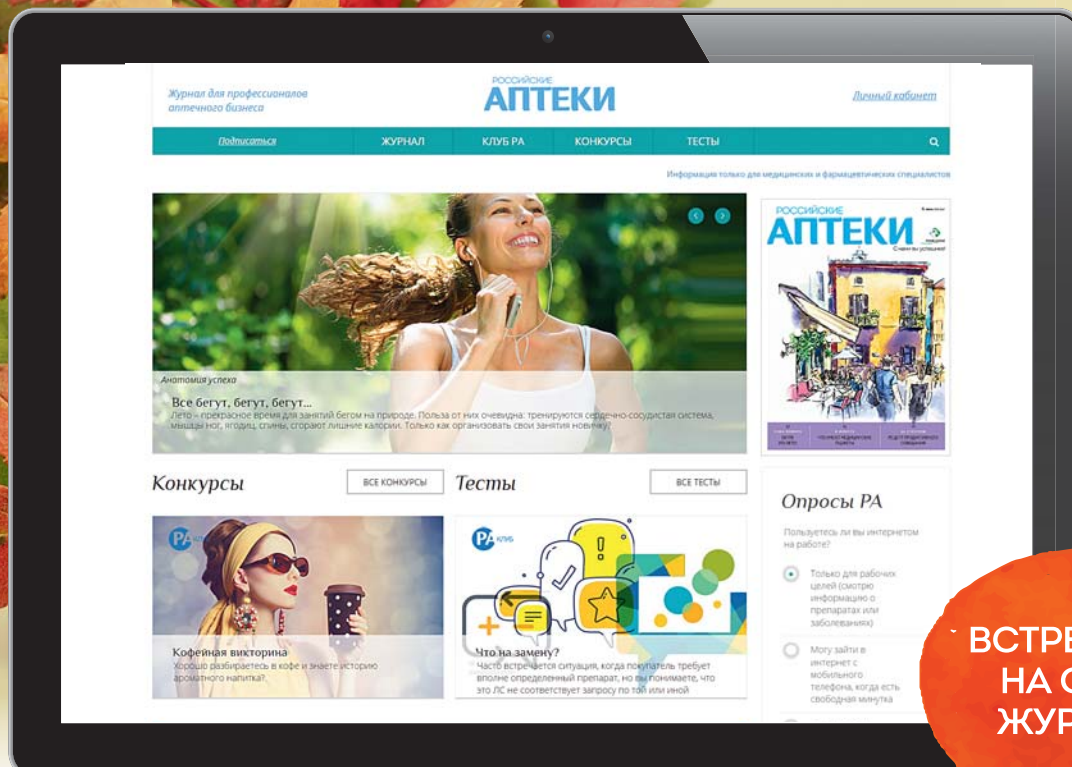


ЛИТЕРАТУРА

1. Buse JB. Progressive use medical therapies in Type 2 diabetes. *Diabetes spectrum*, 2000, 13(4).
2. IDF Diabetes Atlas. 6-th edition. 2015.
3. IDF Diabetes Atlas, 5th edition, 2011.
4. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, 3(58): 2545–2559.
5. Larsen J, Brekke M, Sandvik L et al. Silent coronary atheromatosis in type 1 diabetic patients and its relation to long-term glycemic control. *Diabetes*, 2002, 51: 2637–2641.
6. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J*, 2004, 25(21): 1880–1890.
7. Кисляк О.А., Мышляева Т.О., Малышева Н.В. Сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия и риск сердечно-сосудистых осложнений. *Сахарный диабет*, 2008, 1(38): 45–49.
8. Майоров А.Ю., Мельникова О.Г., Филиппов Ю.И. Самоконтроль гликемии – неотъемлемый компонент лечения сахарного диабета. *Медицинский совет*, 2013, 1: 90–97.
9. Анциферов М.Б., Майоров А.Ю., Суркова Е.В. Средство самоконтроля для больных сахарным диабетом. *Клиническая лабораторная диагностика*, 1997; 5: 26–27.
10. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. Вып. 8. М., 2015.
11. Майоров А.Ю. Самоконтроль метаболических параметров у больных сахарным диабетом на современном этапе. *Фарматека*, 2006, 17: 69–84.
12. Davidson MB, Castellanos M, Kain D et al. The effect of self-monitoring of blood glucose concentrations on glycated hemoglobin levels in diabetic patients not taking insulin: a blinded, randomized trial. *Am J Med*, 2005, 118: 422–425.
13. International Organization for Standardization. In vitro diagnostic test systems. Requirements for blood-glucose monitoring system for self-testing in managing diabetes mellitus. Reference number ISO 15197:2003 (E). Geneva: International Organization for Standardization. 2003.
14. Chow E, Bernjak A, Williams S et al. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes*, 2014, 63: 1738–1747.
15. Caswell M et al. Accuracy and User Performance Evaluation of a Blood Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther*, 2015, 3: 1–7.

«Российские аптеки» online

Самая актуальная информация
для профессионалов
аптечного бизнеса



rosapteki.ru

- Читайте самые интересные и актуальные статьи в разделах сайта:
 - Фармкласс • По закону • Анатомия успеха
 - Листовки покупателю • Подробности • Книги
- Вступайте в **Клуб РА**: участвуйте в конкурсах, проходите тесты, копите баллы клуба и ежемесячно выигрывайте отличные призы
- Анонсы свежих выпусков и архив номеров журнала «Российские аптеки»

Журнал представлен во всех ведущих социальных сетях.
Найти нас очень просто: наберите на своей страничке
в поисковой строке **rosapteki.ru**



Присоединяйтесь.
С нами интересно!

МЕХАНИЧЕСКИЕ СПОСОБЫ ТРОМБОПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ:

АКЦЕНТ – КОМПРЕССИОННАЯ ТЕРАПИЯ

В представленном обзоре рассмотрены современное состояние и исторические аспекты использования компрессионного лечения для проведения профилактики тромбоэмболических осложнений и лечения симптомов хронической венозной недостаточности, связанных с хроническими заболеваниями вен. Обсуждаются патогенетические аспекты терапии градуированной компрессией, основы использования аппаратных механических средств профилактики и лечения, основы воздействия этих методов на состояние венозного возврата, движения тканевой жидкости. Акцентируется внимание на доказательствах эффективности компрессионного лечения.

Ключевые слова: компрессионный трикотаж, перемежающая компрессия, аппаратный пневмомассаж, градуированная компрессия, госпитальный трикотаж, компрессионная терапия, профилактика тромбоэмболических осложнений, хроническая венозная недостаточность, хронические заболевания вен, тромбоз, эмболия.

M.N. KUDYKIN, MD, Privolzhsky Federal Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia

MECHANICAL WAYS OF THROMBOPROPHYLAXIS AND THERAPY OF CHRONIC VENOUS INSUFFICIENCY: ACCENT – COMPRESSION THERAPY

The review considers a modern state and historic aspects of the compression use therapy for prevention of thromboembolic complications and therapy of symptoms of chronic venous insufficiency related to chronic vein diseases. Pathogenetic aspects of the therapy by graduated compression, fundamentals of use of mechanical means of prevention and therapy, fundamentals of these methods effect on the state of venous return, movement of tissue liquid are discussed. The attention is focused on evidence of effectiveness of compression therapy.

Keywords: compression hosiery, intermittent compression, mechanical pneumomassage, graduated compression, hospital hosiery, compression therapy, prevention of thromboembolic complications, chronic venous insufficiency, thrombosis, embolism.

ВВЕДЕНИЕ

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) являются частыми осложнениями в клинической практике. По разным оценкам, риск ВТЭО может достигать 30%, а у отдельных категорий пациентов – 80% при отсутствии адекватной тромбопрофилактики. Широко распространены и хронические заболевания вен, что сравнивается иногда с пандемией.

Для профилактики ВТЭО и лечения симптомов хронических заболеваний вен нижних конечностей (ХЗВ) используются различные методы и средства. Из них к механическим средствам профилактики и лечения относятся: компрессионный трикотаж, аппаратный пневмомассаж, электронеуромиостимуляция мышечно-венозной помпы голени. Из всего многообразного арсенала профилактических и лечебных средств именно механические способы получили наиболее широкое распространение благодаря своей универсальности, безопасности и простоте применения. Обширная доказательная база свидетельствует о хорошей эффективности и доступности такого лечения.

ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Механические способы тромбопрофилактики Компрессионный трикотаж

Несмотря на широчайшее распространение, практически всеобщее признание эффективности градуированной компрессии для профилактики ВТЭО в периоперационном периоде, точный механизм действия компрессионного трикотажа остается не совсем понятным. В соответствии с классическими представлениями, которые впервые были сформулированы в середине 20 в., считается, что компрессионный трикотаж оказывает свое действие путем сжатия как поверхностных, так и глубоких сегментов венозного русла, тем самым увеличивая скорость венозного оттока, а также повышая эффективность работы венозных клапанов [1, 2].

В ряде работ, в которых подробно изучалось профилактическое действие градуированной компрессии в отношении венозного тромбоза, было установлено, что использование компрессионного трикотажа приводит к изменению в биохимических показателях крови, в частности, происходят существенные изменения в показате-

лях коагулограммы. Отмечалось увеличение уровня ингибирования внешнего пути коагуляционного каскада [3].

Существует два типа госпитального компрессионного трикотажа – голфы и чулки, распространяющие компрессию до уровня бедра.

Из всего многообразного арсенала профилактических и лечебных средств именно механические способы получили наиболее широкое распространение благодаря своей универсальности, безопасности и простоте применения

Эффективность ГКТ в профилактике тромбозов широко изучалась в литературе. Систематический обзор, включающий 15 рандомизированных контрольных испытаний (РКИ), показал снижение относительного риска на 64% у общехирургических пациентов [4]. В этом обзоре не было различий при сравнении эффективности использования голф или чулок. В рандомизированном контролируемом исследовании у 200 пациентов, перенесших внутрибрюшинную операцию, было зафиксировано 57% случаев тромбоза глубоких вен ($p < 0,025$) [5]. В этом исследовании эффективность ГКТ наблюдали в отношении пациентов с доброкачественными и злокачественными заболеваниями органов брюшной полости. В другом исследовании ГКТ применялся у 70 пациентов, перенесших абдоминальное вмешательство, используя ГКТ на одной ноге и наблюдая другую ногу в качестве контроля. В контрольной группе было 7 двусторонних ТГВ, 19 односторонних ТГВ и только 1 ТГВ в группе с применением ГКТ ($p = 0,0003$) [6]. Имеются противоречивые результаты в отношении того, является ли ГКТ в виде чулка лучше, чем ГКТ ниже колена. Кокрановский обзор семи РКИ, включивший 1027 пациентов, показал, что у 15% пациентов, которым назначался ГКТ, был выявлен ТГВ по сравнению с 29% в контрольной группе ($p < 0,00001$). Частота ТГВ уменьшилась до 3%, когда ГКТ был использован с другим методом профилактики, по сравнению с 14% в контрольной группе [7].

Механическая перемежающаяся компрессия нижних конечностей

Достаточно хорошо изучен механизм действия устройств, предназначенных для механической перемежающейся компрессии нижних конечностей (МПК). Считается, что последовательное применение внешнего сжатия на нижней конечности увеличивает пульсирующий венозный поток. Это улучшает опорожнение вен, уменьшая тем самым венозное давление, приводящее к увеличению артериовенозного градиента давления и последующему увеличению артериального потока [8]. Механические силы, применяемые устройствами МПК, приводят к сдвигу и деформации сил на эндотелиальных клетках. Это усиливает антитромботические, профибринолитические и сосудорасширяющие эффекты, в т. ч. высвобождение тканевого активатора плазминогена (tPA) [9]. Считается, что увеличение tPA связано с уменьшением

концентрации ингибитора активатора тканевого плазминогена 1 (tPAI-1) [10]. Существуют различные типы МПК. Сегментарные устройства последовательного сжатия производят сжатие от дистальной к проксимальной части нижней конечности, тем самым создавая эффект «дояния» [11]. Целостные устройства сжатия обеспечивают равномерное сжатие. Эти два типа устройств одинаково эффективны в снижении риска развития ТГВ [12, 13]. Метаанализ результатов использования для профилактики ТГВ МПК у пациентов после операции оценивали 15 исследований, включавшие 2270 пациентов. Использование МПК уменьшало риск ТГВ на 60% по сравнению с отсутствием профилактики ($RR = 0,40$, доверительный интервал 95% [CI], 0,29–0,56, $p < 0,001$) [14]. Большинство исследований показали, что комбинация МПК с фармакологическими методами более эффективна, чем один из методов. Кокрановский обзор 11 исследований, включающих более 7000 пациентов, сравнивал механическое сжатие с комбинацией механических методов и фармакологических методов [15]. Эффективность комбинированного подхода была лучше, чем при использовании только механических методов, при уменьшении частоты возникновения ТГВ 1 против 4% (отношение шансов [OR] = 0,43, 95% CI, 0,24–0,76) и симптоматической ТЭЛА, 1 против 3% (OR = 0,39, 95% CI, 0,25–0,63). Аналогичным образом, комбинированная модальность была лучше, чем при использовании только фармакологических средств для снижения частоты развития ТГВ (0,65 против 4,21%, OR = 0,16, 95% CI = 0,07–0,34). В другом Кокрановском обзоре особое внимание было уделено тромбопрофилактике у пациентов, получающих хирургическое лечение по поводу патологии толстой и прямой кишки [16]. Этот обзор также показал, что комбинация механических методов с гепарином была лучше, чем только гепарин, для предотвращения ТГВ и/или ТЭЛА (OR = 4,17, 95% CI, 1,37–12,70).

Эффективность ГКТ в профилактике тромбозов широко изучалась в литературе. Систематический обзор, включающий 15 рандомизированных контрольных испытаний (РКИ), показал снижение относительного риска на 64% у общехирургических пациентов

Одним из наиболее популярных в современной флебологии методов профилактики застоя крови в венозной системе нижних конечностей является электромиостимуляция мышечно-венозной помпы голени с использованием специализированных устройств.

Ряд исследований эффективности этого метода показал значительное увеличение скорости движения крови и объемного потока в подколенной вене, что является ключевым фактором в предотвращении венозного застоя и ТГВ. Так, например, в исследовании на здоровых добровольцах было показано, что при скорости стимуляции от 2 до 8 сокращений в мин. пиковая систолическая скорость была в 10 раз выше по сравнению с исходными

значениями и достигала 96–105 см/с. С увеличением частоты стимуляции объемная скорость кровотока увеличивается в 12 раз (от 20 мл/мин до 240 мл/мин) [17].

В настоящее время электромиостимуляция (ЭМС) мышц голени является одобренным FDA методом тромбопрофилактики, что нашло отражение в многочисленных клинических исследованиях. ЭМС, как и любое средство механической профилактики венозного тромбоза, обеспечивает ускорение венозного кровотока, что, видимо, обеспечивает тромбопрофилактический эффект. Действительно, более высокая частота ВТЭ в нижних конечностях по сравнению с другими областями тела связана с замедленным венозным кровотоком, который может быть ускорен с использованием ЭМС. Однако начиная с 1940-х гг. в публикациях, посвященных использованию ЭМС для профилактики венозного тромбоэмболизма, возникает ряд противоречий и несоответствий [18, 19]. Например, когда скорость венозного кровотока во всех конечностях становится равной, частота развития ВТЭО остается довольно разнородной между верхними и нижними конечностями [20]. Особый интерес представляет факт, что частота ВТЭО, источником которых являлась венозная система нижних конечностей, в 22 раза больше по сравнению с данными в отношении верхних конечностей [21, 22].

Достаточно хорошо изучен механизм действия устройств, предназначенных для механической перемежающей компрессии нижних конечностей (МПК). Считается, что последовательное применение внешнего сжатия на нижней конечности увеличивает пульсирующий венозный поток

Важно, что профилактическая эффективность ЭМС может распространяться и на нестимулированную конечность [23, 24]. Кроме того, ЭМС, по-видимому, оказывает системные эффекты.

ЭМС может превосходить МПК в эффективности профилактики ВТЭО, но объем клинических исследований по этому направлению ограничен, в доступной литературе нет указаний на проведение прямого сравнения эффективности ЭМС и МПК. Но два этих метода в случае совместного применения имели синергетические анти-тромбические эффекты, что говорит о том, что их механизм действия не идентичен [25].

Известно, что при формировании тромба требуется несколько часов для его стабилизации (химической и механической) [26]. Это может быть объяснением того факта, что ЭМС, применяемое менее, чем 5 раз в день (с временными промежутками, достаточными для образования тромбов), клинически неэффективно. Интраоперационное применение ЭМС является исключением, т. к. в большинстве случаев формирование ТГВ происходит во время операции, следовательно, одной сессии может быть достаточно, чтобы существенно сократить частоту развития ранних ВТЭО [27, 28]. Некоторый процент предотвращения образования тромбов и связанная

с ним активация тромболитического каскада могут объяснить изменения фактора коагуляции, вызванные ЭМС. Другим объяснением этих находок может быть непосредственный эффект от ЭМС, который в качестве замены 4-го фактора мог бы вызвать выброс на стенке сосудов факторов, способствующих системным анти-тромбическим эффектам.

Следует отметить тот факт, что при острой травме или развитии нейротрофических нарушений нижних конечностей частота развития ВТЭО резко возрастает, причем значительно больше, чем ожидаемая только от замедления движения крови, например, в случае паралича, не связанного с функцией периферических нервов, или во время физиологического сна.

ЭМС имеет длительный постсессионный эффект, который делает его значимым при применении чаще, чем 5 раз в день или в непрерывном режиме [29–32].

ЭМС может оказывать воздействие на периваскулярные или тканевые факторы, в том числе и регуляцию вазомоторных процессов [33–36].

В целом, его механизм действия ЭМС, очевидно, не ограничивается гемодинамическими изменениями. Полученные к сегодняшнему дню данные повышают вероятность того, что нейрогенный фактор имеет огромное значение при патогенезе тромба [37], и его влияние следует учитывать при разработке стратегии глобальной тромбопрофилактики.

КОМПРЕССИОННАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕН

Компрессионная терапия является основной и наиболее часто применяемой технологией лечения ХЗВ в клинической практике. Это касается как варикозной болезни, так и проявлений хронической венозной недостаточности при других хронических заболеваниях вен: венозного отека, трофических изменений кожи нижних конечностей, включая и явления, связанные с формированием трофических язв и длительно незаживающих язвенных дефектов. Многочисленные руководства по лечению и профилактике ХЗВ нижних конечностей, как российские, так и зарубежные [38, 39, 40], рекомендуют проведение компрессионного лечения ХЗВ для уменьшения проявлений венозной гипертензии в дополнение к модификации образа жизни, которые включают в себя коррекцию массы тела, оптимизацию физической активности и проведение постурального дренажа.

Различные формы компрессионной терапии включают в себя, в т. ч., использование эластичного компрессионного трикотажа, пасты на основе оксида цинка, наносимые с использованием марлевых повязок (Unna boot, сапожок Унна), многослойные эластичные биндажи, различные варианты использования эластичных и неэластичных бинтов. Для лечения ХЗВ также рекомендованы к использованию устройства МПК при наличии стойких отеков и трофических язв венозной этиологии (ТЯВЭ) [40].

Эффекты компрессионного лечения ХЗВ реализуются через несколько хорошо изученных механизмов.

Биомеханический ответ вены на воздействие внешней компрессии зависит от трех основных факторов: формы венозного сосуда, размера вены и плотности подкожной жировой клетчатки, окружающей вену [41]. Воздействие, создаваемое компрессионным трикотажем, обеспечивает поддержание в устойчивом положении тонуса венозной стенки по отношению к внутрисосудистой гипертензии, что приводит к уменьшению выраженности относительной недостаточности клапанного аппарата венозного русла за счет соприкосновения створок венозных клапанов и редукции венозного рефлюкса. Это приводит к увеличению скорости кровотока и интенсивности венозного возврата, что, в свою очередь, обеспечивает сокращение застоя венозной крови и уменьшение объема балластной крови, депонируемой в межмышечных венозных сплетениях, синусах и перфорантных венах [42, 43].

Хорошо известно, что давление, необходимое для сжатия поверхностных вен при горизонтальном положении пациента, составляет от 20 до 25 мм рт. ст. При вертикализации человека это давление будет составлять от 35 до 40 мм рт. ст., а для обеспечения их полной окклюзии требуется внешнее давление 60 мм рт. ст. [44]. Эти цифровые значения объясняют градацию классов компрессионных изделий.

Противоотечные эффекты компрессионной терапии реализуются не только за счет улучшения показателей венозной гемодинамики и уменьшения патологического объема венозной крови. Происходит также достижение оптимального баланса между объемами притекающей артериальной части и фильтрующегося в артериальной части микроциркуляторного русла и объемом жидкости, которая реабсорбируется в венозной части микроциркуляторного русла. Это обеспечивает избыточное накопление жидкости в межтканевых структурах. В свою очередь уменьшение тканевого отека приводит к высвобождению лимфатических сосудов, активации их функции и коррекции сопутствующей лимфатической недостаточности [45, 46].

Одним из наиболее популярных в современной флебологии методов профилактики застоя крови в венозной системе нижних конечностей является электромиостимуляция мышечно-венозной помпы голени с использованием специализированных устройств

В результате активации эндотелия проявляют себя изменения метаболической, антикоагулянтной и противовоспалительной активности. Это реализуется за счет реорганизации клеток эндотелия через изменение напряжения сдвига [47, 48].

В целом компрессионный трикотаж можно разделить на два основных типа – эластичные бинты, которые стремительно теряют свою популярность, за исключением достаточно узкой специфической ниши клинических показаний, и практически вышли из употребления как

средства профилактики ВТЭО, и афициальные компрессионные изделия в виде колгот, чулок и гольф.

В российской литературе принято деление эластичных бинтов по растяжимости на три степени [49]: бинты короткой, средней и длинной растяжимости – максимальное удлинение бинта при растяжении не превышает 70%, 140% и более исходной длины соответственно.

В исследовании на здоровых добровольцах было показано, что при скорости стимуляции от 2 до 8 сокращений в минутку систолическая скорость была в 10 раз выше по сравнению с исходными значениями и достигала 96–105 см/с

Международные стандарты качества (RALGZ 387) [50], предполагают градацию эластичных бинтов на группы: – нерастяжимые (цинк-желатиновые повязки – сапожок Унна, система CircAid); – бандаж короткой растяжимости (40–70%); – бандаж средней растяжимости (70–140%); – бандаж длинной растяжимости (>140%).

Компрессионный трикотаж

В настоящее время широкое распространение получил немецкий стандарт RALGZ387, в соответствии с которым трикотаж делят на четыре основных класса компрессии в зависимости от выраженности компрессии на уровне лодыжки: I Легкая 18–21 мм рт. ст.; II Умеренная 23–32 мм рт. ст.; III Сильная 34–46 мм рт. ст.; IV Очень сильная >49 мм рт. ст. [50]. Использование компрессионного трикотажа показано при всех формах ХЗВ нижних конечностей, при всех классах клинических проявлений Класс C0–C6 (по классификации CEAP). В большом систематическом обзоре клинических результатов использования компрессионного трикотажа у пациентов с ХЗВ была продемонстрирована эффективность эластической компрессии в отношении ряда симптомов. Использование компрессионного трикотажа приводит к значимому уменьшению выраженности боли, отека и гиперпигментации кожи [51]. Хотя применение компрессионного трикотажа уменьшает выраженность симптомов ХЗВ, исследование показало, что доказательств эффективности компрессионной терапии для предотвращения варикозной трансформации или прогрессирования варикозной болезни недостаточно.

Другой метаанализ 11 РКИ [52] показал, что у здоровых пациентов, у пациентов с клинически значимыми проявлениями ХЗВ C1–C3, у больных, прооперированных по поводу варикозной болезни, применение компрессионного трикотажа II класса компрессии (23–32 мм рт. ст.) не несет явных преимуществ по сравнению с использованием компрессионного трикотажа I класса компрессии (18–21 мм рт. ст.).

Особый интерес представляют работы, демонстрирующие возможности применения компрессионных средств лечения при крайних и тяжелых формах ХВН, например, при трофических язвах и липодерматосклерозе.

Эффективность компрессионной терапии в отношении уменьшения области трофических расстройств, снижение частоты рецидивов ТЯВЭ были продемонстрированы в целом ряде исследований [53–56].

В настоящее время электромиостимуляция мышц голени является одобренным FDA методом тромбопрофилактики, что нашло отражение в многочисленных клинических исследованиях. ЭМС, как и любое средство механической профилактики венозного тромбоза, обеспечивает ускорение венозного кровотока, что, видимо, обеспечивает тромбопрофилактический эффект

В актуальных обзорах литературы, посвященных этому вопросу, в результатах метаанализов четко представлено достаточно доказательств того, что применение компрессионной терапии повышает частоту заживления трофических язв по сравнению с лечением без компрессии. Многокомпонентные компрессионные системы оказались более эффективными, чем однокомпонентные. Многокомпонентные системы, содержащие эластичный бинт, были эффективнее тех, в которых присутствовали преимущественно неэластичные составляющие. Двухкомпонентные системы были сопоставимы по эффективности с четырехслойным бинтованием. Язвы у пациентов, у которых использовали четырехслойное бинтование или чулки высокой компрессии, заживали быстрее, чем при применении низкоэластичных бинтов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Чрезвычайная распространенность ХЗВ нижних конечностей, ВТЭО как в госпитальной практике, так и вне ее, в современном обществе приобретает характер пандемии. Высокая частота и охват патологией практически всех возрастных групп, достаточно высокий процент рецидивов, постоянно прогрессирующий характер течения патологии требуют постоянного совершенствования средств лечения и профилактики. Несмотря на постоянно пополняемый арсенал средств, развитие фармакологических способов терапии и профилактики как венозного тромбоза, так и хронических заболеваний вен, методом выбора по-прежнему остается тот или иной способ меха-

нического воздействия на венозное русло и состояние венозного кровотока, основой которой является эластическая компрессия. Всем пациентам с ХЗВ, независимо от причины их возникновения и при любом клиническом классе заболевания показано проведение компрессионной терапии. Аналогичным образом обстоят дела с формированием показаний для тромбопрофилактики в группах риска практически во всех случаях, когда возникает потенциальная угроза тромбообразования: требуется проведение компрессионной терапии, чаще всего в виде эластической компрессии. Арсенал средств компрессионного лечения представлен не только эластическими бинтами, медицинскими трикотажными изделиями и аппаратами для механической компрессии нижних конечностей – в последнее время становятся популярными средства электромиостимуляции мышечно-венозной помпы голени.

Изученные эффекты обсуждаемых средств механического воздействия не ограничиваются только физическим влиянием на состояние венозного возврата. Показаны новые пути реализации положительных эффектов через запуск сложных каскадных биохимических реакций, активирующих антикоагулянтную эндогенную систему. Изменяющийся тонус кровеносных сосудов и активация нейротрофических механизмов обеспечивают позитивные изменения в профилактике венозного тромбоза и купирования симптомов ХЗВ. При этом до конца эти эффекты остаются неисследованными, что дает широкое поле для дальнейших научных исследований.

Особый интерес представляет факт, что частота ВТЭО, источником которых являлась венозная система нижних конечностей, в 22 раза больше по сравнению с данными в отношении верхних конечностей

Оптимальным для повседневного рутинного применения в клинической практике является медицинский компрессионный трикотаж, который постоянно совершенствуется. Появляются новые инновационные средства плетения, вязки компрессионных изделий, добавляются новые свойства ткани и т. д. Таким образом, механические средства лечения и профилактики остаются простым, безопасным и эффективным методом профилактики ВТЭО и консервативного лечения ХЗВ.



ЛИТЕРАТУРА

- Litter J. Thromboembolism; its prophylaxis and medical treatment; recent advances. *Med Clin North Am*, 1952, 36(5): 1309–1321.
- Lewis CE Jr, Antoine J, Mueller C, Talbot W A, Swaroop R, Edwards W S. Elastic compression in the prevention of venous stasis. A critical reevaluation. *Am J Surg*, 1976, 132(6): 739–743.
- Arcelus JJ, Caprini JA, Hoffman KN, Traverso CI, Hoppensteadt D, Fareed J. Modifications of plasma levels of tissue factor pathway inhibitor and endothelin-1 induced by a reverse Trendelenburg position: influence of elastic compression – preliminary results. *J Vasc Surg*, 1995, 22(5): 568–572.
- Agu O, Hamilton G, Baker D. Graduated compression stockings in the prevention of venous thromboembolism. *Br J Surg*, 1999, 86(8): 992–1004.
- Allan A, Williams J T, Bolton J P, Le Quesne L P. The use of graduated compression stockings in the prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Br J Surg*, 1983, 70(3): 172–174.
- Kakkos SK, Daskalopoulou SS, Daskalopoulos ME, Nicolaidis AN, Geroulakos G. Review on the value of graduated elastic compression stockings after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*, 2006, 96(4): 441–445.
- Amaragiri SV, Lees TA. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000, (3): CD001484.
- Allwood MJ. The effect of an increased local pressure gradient on blood flow in the foot. *Clin Sci (Lond)*, 1957, 16(2): 231–239.
- Chen AH, Frangos SG, Kilaru S, Sumpio BE. Intermittent pneumatic compression devices – physiological mechanisms of action. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2001, 21(5): 383–392.

10. Comerota AJ, Chouhan V, Harada RN, Sun L, Hosking J, Veermansunemi R, et al. The fibrinolytic effects of intermittent pneumatic compression: mechanism of enhanced fibrinolysis. *Annals of Surgery*, 1997, 226(3): 306-13, discussion 313-4.
11. Morris RJ, Woodcock JP. Evidence-based compression: prevention of stasis and deep vein thrombosis. *Ann Surg*, 2004, 239(2): 162-171.
12. Salzman EW, McManama GP, Shapiro AH et al. Effect of optimization of hemodynamics on fibrinolytic activity and antithrombotic efficacy of external pneumatic calf compression. *Ann Surg*, 1987, 206(5): 636-641.
13. Proctor MC, Greenfield LJ, Wakefield TW, Zajkowski PJ. A clinical comparison of pneumatic compression devices: the basis for selection. *J Vasc Surg*, 2001, 34: 459-463.
14. Urbankova J, Quiroz R, Kucher N, Goldhaber SZ. Intermittent pneumatic compression and deep vein thrombosis prevention. A meta-analysis in postoperative patients. *Thromb Haemost*, 2005, 94(6): 1181-1185.
15. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, Nicolaides AN, Stansby G, Reddy DJ, Ntouvass I. Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016 Sep 7, 9: CD005258. Review.
16. Wille-Jørgensen P, Rasmussen MS, Andersen BR, Borly L. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, 1: CD001217.
17. Griffin M, Nicolaides AN, Bond D, Geroulakos G, Kalodiki E. The efficacy of a new stimulation technology to increase venous flow and prevent venous stasis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2010 Dec, 40(6): 766-71. doi: 10.1016/j.ejvs.2010.06.019. Epub 2010 Jul 22.
18. Dorfa FSA, Drury FA, Sivyer A. A simple way to combat the venous stasis which occurs in the lower limbs during surgical operations. *Br J Surg*, 1964, 51: 486. doi: 10.1002/bjs.1800510705.
19. Illingworth CFW, Dick BM. Surgical pathology. 6. London: Churchill, 1949.
20. Doran FS, White M, Drury M. A clinical trial designed to test the relative value of two simple methods of reducing the risk of venous stasis in the lower limbs during surgical operations, the danger of thrombosis, and a subsequent pulmonary embolus, with a survey of the problem. *Br J Surg*, 1970, 57(1): 20-30. doi: 10.1002/bjs.1800570105.
21. Muñoz FJ, Mismetti P, Poggio R, et al. Clinical outcome of patients with upper-extremity deep vein thrombosis: results from the RIETE Registry. *Chest*, 2008, 133(1): 143. doi: 10.1378/chest.07-1432.
22. Howie C, Hughes H, Watts AC. Venous thromboembolism associated with hip and knee replacement over a ten-year period: a population-based study. *J Bone Joint Surg Br*, 2005, 87: 1675-1680. doi: 10.1302/0301-620X.87B12.16298.
23. Nicolaides AN, Kakkar VV, Field ES, Fish P. Optimal electrical stimulus for prevention of deep vein thrombosis. *Br Med J*, 1972 Sep 23, 3(5829): 756-8.
24. Broderick BJ, O'Brian DE, Breen PP, Kearns SR, O'Leighin G. A pilot evaluation of a neuromuscular electrical stimulation (NMES) based methodology for the prevention of venous stasis during bed rest. *Med Eng Phys*, 2010 May, 32(4): 349-55.
25. Kopetzky CD. Combined compression and electric stimulation therapy. *Wien Med Wochenschr*, 1994, 144(10-11): 238-242.
26. Schulz C, Engelmann B, Massberg S. Crossroads of coagulation and innate immunity: the case of deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost*, 2013 Jun, 11(Suppl 1): 233-2.
27. Izumi M, Ikeuchi M, Aso K, Sugimura N, Kamimoto Y, Mitani T, Ueta T, Sato T, Yokoyama M, Sugiura T, Tani T. Less deep vein thrombosis due to transcutaneous fibular nerve stimulation in total knee arthroplasty: a randomized controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*, 2015 Nov, 23(11): 3317-23.
28. Goyal A, Arora S, Batra S, Sharma R, Mittal MK, Sharma VK. Role of calf muscle stimulation in the prevention of DVT in Indian patients undergoing surgeries for fractures around the hip. *Indian J Orthop*, 2012 Sep, 46(5): 532-541.
29. Velmahos GC, Petrone P, Chan LS, Hanks SE, Brown CV, Demetriades D. Electrostimulation for the prevention of deep venous thrombosis in patients with major trauma: a prospective randomized study. *Surgery*, 2005 May, 137(5): 493-8.
30. Лобастов К.В., Бармотин Н.А., Баринов В.Е., Оболенский В.Н., Асратян С.А., Лаберко Л.А., Бояринцев В.В. Гемодинамическая и клиническая эффективность электро-мышечной стимуляции венозного оттока в профилактике послеоперационных венозных тромбозомболических осложнений. *Ангиология и сосудистая хирургия*, 2013, 19(2): 84-91.
31. Griffin M, Nicolaides AN, Bond D, Geroulakos G, Kalodiki E. The efficacy of a new stimulation technology to increase venous flow and prevent venous stasis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2010 Dec, 40(6): 766-771.
32. Merli GJ, Herbison GJ, Ditunno JF, Weitz HH, Henzes JH, Park CH, Jaweed MM. Deep vein thrombosis: prophylaxis in acute spinal cord injured patients. *Arch Phys Med Rehabil*, 1988 Sep, 69(9): 661-664.
33. Aito S, Pieri A, D'Andrea M, Marcelli F, Cominelli E. Primary prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in acute spinal cord injured patients. *Spinal Cord*, 2002 Jun;40(6):300-303.
34. Tucker A, Maass A, Bain D, Chen LH, Azzam M, Dawson H, Johnston A. Augmentation of venous, arterial and microvascular blood supply in the leg by isometric neuromuscular stimulation via the peroneal nerve. *Int J Angiol*, 2010 Spring, 19(1): e31-7.
35. Polak A, Franek A, Taradaj J. High-Voltage Pulsed Current Electrical Stimulation in Wound Treatment. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2014 Feb 1, 3(2): 104-117.
36. Kawasaki L, Mushahwar VK, Ho C, Dukelow SP, Chan LL, Chan KM. The mechanisms and evidence of efficacy of electrical stimulation for healing of pressure ulcer: a systematic review. *Wound Repair Regen*, 2014 Mar-Apr, 22(2): 161-173.
37. Schneck MJ. Venous thromboembolism in neurologic disease. *Handb Clin Neurol*, 2014, 119: 289-304.
38. Gloviczki P et al. Society for Vascular Surgery, American Venous Forum. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg*, 2011 May, 53(5 Suppl): 2S-48S. doi: 10.1016/j.jvs.2011.01.079.
39. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология*, 2013, 7(2): 18-20.
40. Moneta GL, Partsch H. Compression therapy for venous ulceration. In: Gloviczki P, editor. Handbook of venous disorders: guidelines of the American Venous Forum. 3rd ed. London: Hodder Arnold, 2009: 348-358.
41. Rohan CP, Badel P, Lun B, Rastel D, Avril S. Biomechanical response of varicose veins to elastic compression: a numerical study. *J Biomech*, 2013, 46(3): 599-603.
42. Mariani F (ed.). Compression. Consensus document based on scientific evidence and clinical experiences. Minerva Medica (Torino) 2009.
43. Partsch H. Understanding the pathophysiological effects of compression. In: ewma position document. Understanding compression therapy. London: Mep Ltd 2003: 2-4.
44. Partsch B, Partsch H. Calf compression pressure required to achieve venous closure from supine to standing positions. *J Vasc Surg*, 2005, 42: 734-738.
45. Lee BB, Nicolaides AN, Myers K, et al. Venous hemodynamic changes in lower limb venous disease: the UIP consensus according to scientific evidence. *Int Angiol*, 2016 Jun, 35(3): 236-352. Epub 2016 Mar 24. PMID: 27013029.
46. Korschake W, Riebe H, Peditadi P, Haase H, Jünger M, Lutze S. Compression in the treatment of chronic venous insufficiency: Efficacy depending on the length of the stocking. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2016, 64(3): 425-434. doi: 10.3233/CH-168122.
47. Downie SP, Raynor SM, Firmin DN, Wood NB, Thom SA, Hughes AO, Parker KH, Wolfe YH, Xu XY. Effects of elastic compression stockings on wall shear stress in deep and superficial veins of the calf. *Am J Physiol Heart Circulat Phys*, 2008, 294: 5: 2112-2120.
48. Partsch B, Partsch H. New aspects of compression therapy. *Wien Med Wochenschr*, 2016 Jun, 166(9-10): 305-11. doi: 10.1007/s10354-016-0467-9. Epub 2016 Jun 3.
49. Кириенко А.И., Кошкин В.М., Богачев В.Ю. Амбулаторная ангиология. М.: Литтера 2007: 162-164.
50. Deutsches institut für gesicherung und kennzeichnung medizinische kompressionsstrümpfe RALGZ 387. Berlin: BeuthVerlag, 1987.
51. Palfreyman SJ, Michaels JA. A systematic review of compression hosiery for uncomplicated varicose veins. *Phlebology*, 2009, 24(suppl 1): 13-33.
52. Amsler F, Blattler W. Compression therapy for occupational leg symptoms and chronic venous disorders: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2008, 35: 366-72.
53. Vandongen YK, Stacey MC. Graduated compression stockings reduce lipodermatosclerosis and ulcer recurrence. *Phlebology*, 2000, 15: 33-37.
54. O'Meara S, Cullum N, Nelson EA, Dumville YC. Compression for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 11: CD000265.
55. Motykie GD, Caprini JA, Arcelus JJ, Reyna YY, Overom E, Mokhtee D. Evaluation of therapeutic review of compression hosiery for uncomplicated varicose veins. *Dermatol Surg*, 1999, 25: 116-120.
56. Partsch H. Compression therapy: clinical and experimental evidence. *Ann Vasc Dis*, 2012, 5(4): 416-422.

РОЛЬ И МЕСТО L-КАРНИТИНА В ЦИТОПРОТЕКЦИИ И КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Пациенты с метаболическим синдромом (МС) имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа, что делает необходимым не только выявление, но и своевременную коррекцию этих состояний. Терапевтические мероприятия при лечении пациентов с МС направлены на основные звенья патогенеза синдрома и его осложнений: ожирение, инсулинорезистентность, нарушение углеводного обмена, дислипидемию и артериальную гипертензию.

Между тем свободной остается ниша для препаратов мультитаргетного действия, одновременно влияющих на несколько факторов риска, объединенных одной патогенетической основой. В качестве возможного кандидата можно рассматривать L-карнитин. В обзоре описаны кардиопротективный, нейропротективный, нефропротективный и гепатопротективный эффекты L-карнитина, отмечено его благоприятное влияние на углеводный, жировой и белковый обмен, что позволяет рассматривать препарат в качестве универсального регулятора метаболических процессов в организме у пациентов с МС и различными его проявлениями.

Ключевые слова: метаболический синдром, регуляция метаболизма, цитопротекция, органопротекция, L-карнитин.

ROLE AND LOCATION OF L-CARNITINE IN CYTOPROTECTION AND CORRECTION OF METABOLIC PROCESSES IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Trukhan D.I.

Patients with metabolic syndrome (MS) have an increased risk of developing cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus, which makes it necessary not only to identify, but also to timely correct these conditions. Therapeutic measures in the treatment of patients with MS are directed to the main links of the pathogenesis of the syndrome and its complications: obesity, insulin resistance, violation of carbohydrate metabolism, dyslipidemia and arterial hypertension.

Meanwhile, the niche remains for multi-potent drugs, simultaneously affecting several risk factors, united by a single pathogenetic basis. As a possible candidate, L-carnitine can be considered. The review describes cardioprotective, neuroprotective, nephroprotective and hepatoprotective effects of L-carnitine, its favorable effect on carbohydrate, fat and protein metabolism is noted, which allows treating the drug as a universal regulator of metabolic processes in the body in patients with MS and its various manifestations.

Keywords: metabolic syndrome, metabolic regulation, cytoprotection, organoprotection, L-carnitine.

Метаболический синдром (МС) характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальной гипертензии (АГ).

Основным критерием МС является центральный (абдоминальный) тип ожирения (объем талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин). К дополнительным критериям МС относятся: уровень артериального давления (АД) >140 и 90 мм рт. ст. или лечение артериальной гипертензии (АГ) препаратами; повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л); снижение уровня ХС ЛПВП ($<1,0$ ммоль/л у мужчин; $<1,2$ ммоль/л у женщин); повышение уровня ХС ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л; нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) – повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при ПГТТ $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет менее 7,0 ммоль/л; нарушенная гликемия натощак (НГН) – повы-

шенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч при ПГТТ составляет менее 7,8 ммоль/л; комбинированное нарушение НГН/НТГ – повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$ и $< 7,0$ ммоль/л в сочетании с глюкозой плазмы через 2 ч при ПГТТ $\geq 7,8$ и $< 11,1$ ммоль/л. Достоверным МС считается при наличии 3 критериев: 1 основного и 2 дополнительных [1].

Пациенты с МС имеют повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета (СД) 2-го типа, что делает необходимым не только выявление, но и своевременную коррекцию этих состояний. Использование понятия МС дает возможность прогнозировать уровень распространенности ССЗ, смертности вследствие ССЗ, СД 2-го типа и всех причин в определенных популяциях во всем мире.

Своевременная диагностика и коррекция отдельных компонентов МС предотвращает развитие и прогрессирование тяжелых кардиоваскулярных заболеваний и их осложнений. Терапевтические мероприятия при лечении

пациентов с МС направлены на основные звенья патогенеза синдрома и его осложнений: ожирение, инсулинорезистентность, нарушение углеводного обмена, дислипидемию и АГ.

Вместе с тем свободной остается ниша для препаратов мультитаргетного действия, одновременно влияющих на несколько факторов риска, объединенных одной патогенетической основой.

В качестве возможного кандидата рассмотрим L-карнитин. Впервые карнитин выделили в 1905 г. российские ученые В.С. Гулевич и П.З. Кримберг из экстракта мышечных тканей. С момента открытия карнитина прошло более 100 лет, и за это время накоплен огромный фактический материал о его распространении в природе, биологических функциях, а также применении в медицине [3–6].

По мере совершенствования методов молекулярной биологии удалось установить, что карнитин является необходимым компонентом β -окисления жирных кислот, которое происходит в энергетических «станциях» клетки – митохондриях. С одной стороны, он обеспечивает транспорт длинно- и короткоцепочечных молекул жирных кислот через митохондриальную мембрану в матрикс органеллы (процесс β -окисления жирных кислот происходит именно там, в результате чего высвобождается энергия, в которой нуждается организм), с другой – карнитин доставляет в цитоплазму ацетил-Ко-А – вещество, необходимое для синтеза жирных кислот, происходящего в цитоплазме клетки. Благодаря воздействию карнитина на соотношение свободного и ацилированного Ко-А регулируется интенсивность энергетического метаболизма в тканях. При участии карнитина выполняется еще одна важная миссия – освобождение клеток от токсичных органических кислот – промежуточных продуктов окислительных процессов. Благодаря способности карнитина осуществлять транспорт биологически активных веществ через мембранные структуры за пределы митохондрии выводятся токсичные продукты распада. Следовательно, карнитин – важный фактор обеспечения нормального энергетического статуса клетки [4, 7].

Суточная потребность в карнитине индивидуальна и составляет для взрослых 200–500 мг/сут. Однако при повышенных физических, психоэмоциональных нагрузках, заболеваниях и особых состояниях организма (беременность, лактация, стресс) потребность в карнитине возрастает в 4–20 раз. Уровень карнитина в организме обеспечивается за счет эндогенного синтеза и поступления с пищей (наибольшее его количество содержится в красном мясе и мясных субпродуктах). Однако количество карнитина, синтезируемого организмом из лизина и метионина, составляет лишь 10% от реальной потребности.

Причин развития дефицита карнитина может быть несколько. Это генетические аномалии, вследствие которых снижена его продукция, недостаток витаминов С, В1, В6, В12, фолиевой кислоты, железа, а также некоторых аминокислот и специфических ферментов. Показано, что стабильный оптимальный уровень синтеза карнитина устанавливается только к 15 годам.

Карнитин представляет собой эссенциальный субстрат для карнитин-пальмитоилтрансферазы-1, которая обеспечивает транспорт длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии. Изучение рацемической смеси D- и L-форм карнитина показало, что выраженной биологической активностью обладает только левовращающий изомер карнитина – L-карнитин [5, 8].

Карнитин был одобрен FDA (Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США) в 1985 г. для лечения «первичного дефицита карнитина», а позднее в 1992 г. для лечения «вторичного дефицита карнитина», которое включало большинство соответствующих метаболических нарушений, связанных с низким или аномальным содержанием карнитина в плазме [9].

L-карнитин участвует и регулирует многочисленные жизненно важные процессы, протекающие в организме человека [10, 11]. Способность L-карнитина утилизировать жирные кислоты в качестве субстрата для энергетического метаболизма широко используется в разных областях медицины, в частности для коррекции избыточной массы тела [12, 13], в комплексе мероприятий по увеличению мышечной массы в спортивной медицине [14–18]. На основе анализа литературы научно обосновано применение L-карнитина у спортсменов, особенно с сердечно-сосудистыми и иммунными расстройствами [17].

На возможность использования L-карнитина при МС и сопутствующих сердечно-сосудистых факторах риска указывается в обзоре канадских исследователей [19]. В обзоре китайских исследователей обосновываются перспективы применения L-карнитина для лечения сердечной дисфункции, связанной с метаболическими заболеваниями, такими как ожирение и диабет [20].

Изучение опыта применения в педиатрической практике и взрослых пациентов различных форм L-карнитина (для перорального и парентерального введения) в России и в зарубежных исследованиях позволяет вести речь о многоцелевом органопротективном эффекте L-карнитина [21].

Кардиопротективный эффект L-карнитина продемонстрирован в экспериментальных и клинических исследованиях. В китайском экспериментальном исследовании показано, что L-карнитин может оказывать антиоксидантное и NO-модулирующее действие, что, вероятно, способствует его кардиозащитным эффектам [22]. В обзоре иранских ученых рассматривались экспериментальные исследования *in vitro* и *in vivo*, в клинических испытаниях которых изучались защитные эффекты L-карнитина и его производных на эндотелиальную дисфункцию и агрегацию тромбоцитов в патологических условиях. Проведенный анализ позволил авторам отметить клиническое значение L-карнитина в качестве возможного варианта для поддержания нормальной гомеостатической функции сосудистой сети и предотвращения активации тромбоцитов [23]. Еще в 2 китайских исследованиях, экспериментальном [24] и клиническом [25], показано, что L-карнитин ослабляет потерю сердечной функции путем ингибирования образования активных форм кислорода (АФК) и апоптоза в миокарде [24].

Экспериментальные исследования продемонстрировали, что систематическое применение L-карнитина у животных обеспечивает стойкое снижение концентрации липидов в сыворотке крови, а также в паренхиме печени [26]. В греческом клиническом исследовании совместное введение L-карнитина с симвастатином было связано со значительным снижением уровня липопротеинов сыворотки крови по сравнению с монотерапией симвастатином у пациентов со смешанной гиперлипидемией [27].

В отечественном обзоре [28] отмечается, что в основе кардиопротективного и других цитопротективных эффектов L-карнитина лежит сложный комплекс процессов, связанных со снижением уровня АФК в экстремальных состояниях клеток, который обусловлен системным увеличением антиоксидантной защиты, осуществляемой на разных уровнях, по разным механизмам. L-карнитин является прямым и опосредованным антиоксидантом, увеличивает экспрессию, синтез и активность антиоксидантных ферментов, а также протективных агентов (GSH, сиртуины, HSPs и др.). Подавляет активность ферментов, образующих АФК, в результате связывания металлов с переменной валентностью (Fe^{2+} , Cu^{2+}) в их активных центрах. Прерывает и предупреждает образование АФК в цепных реакциях, выступая в качестве ловушек начальных радикалов. L-карнитин разлагает пероксиды и превращает их в неактивные, нетоксические продукты. Участвует в репарации и восстановлении поврежденных макромолекул и тем самым сохраняет жизнеспособность клеток в условиях оксидативного стресса. Центральным механизмом действия L-карнитина является его влияние на клеточную редокс-сигнализацию и совокупность факторов транскрипции генов, контролирующих антиоксидантные и противовоспалительные процессы, снижение активности которых спасает клетки сердечно-сосудистой системы от повреждений и гибели, вызываемой различными видами стрессов, включая оксидантный стресс.

Кардиопротективный эффект L-карнитина уже в течение длительного времени успешно используется в педиатрической кардиологии [29–34].

Уровень L-карнитина в миокарде снижается при ишемической болезни сердца (ИБС), остром инфаркте миокарда (ОИМ) и сердечной недостаточности различного генеза [5, 29, 35]. К настоящему времени накоплен определенный опыт применения L-карнитина у пациентов с различными формами ИБС и кардиомиопатиями [36–40].

Положительный клинический эффект L-карнитина при стенокардии подтвержден в нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, показавших достоверное увеличение толерантности к физической нагрузке и времени до развития депрессии сегмента ST на электрокардиограмме при проведении нагрузочных проб [5, 41, 42]. При этом отмечается, что антиангинальный и противоишемический эффект L-карнитина не связан с изменением артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений, а обусловлен, по-видимому, лишь улучшением метаболизма миокарда и сохранением запасов АТФ в период ишемии [5, 28, 43].

В исследовании CEDIM [44] было показано, что добавление к терапии больных с передним ОИМ естественной субстанции L-карнитина эффективно защищает сердце от дегенеративных изменений, ведущих к хронической сердечной недостаточности (ХСН) и смерти.

Наиболее известной и значимой работой, продемонстрировавшей эффективность L-карнитина при остром инфаркте миокарда (ОИМ), является рандомизированное двойное слепое многоцентровое плацебо-контролируемое исследование CEDIM-2, выполненное в Италии [45], в котором было отмечено снижение ранней летальности от ОИМ при добавлении L-карнитина к стандартной терапии.

Раствор для инъекций L-карнитина продемонстрировал положительное дозозависимое инотропное действие при введении больным с синдромом малого выброса в остром периоде инфаркта миокарда [39, 40]. В иранском клиническом исследовании показано, что L-карнитин положительно влияет на физическую и эмоциональную подшкалу вопросника MacNew, может улучшить прогноз после ИМ и может быть потенциальным вмешательством для улучшения качества жизни и вторичной профилактики ИМ [46].

Большое значение имеет предупреждение под влиянием L-карнитина фатальных аритмий, спровоцированных ишемией миокарда и дисметаболическими нарушениями [37, 38, 47].

В метаанализе рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) для оценки влияния лечения L-карнитином у пациентов с ХСН показано, что его применение эффективно для пациентов с ХСН в улучшении клинических симптомов и сердечных функций, снижая уровни сыворотки BNP и NT-proBNP [48].

В течение последнего года опубликованы исследования, свидетельствующие об эффективной кардиопротекции L-карнитином в кардиохирургии при коронарной ангиопластике [49] и протезировании сердечных клапанов [50].

В аспекте курации пациента с МС представляется актуальным не только кардиопротективный эффект и позитивное влияние L-карнитина на липидный спектр, но и на уровень АД [51, 52].

Несомненный интерес представляют результаты исследований, посвященных влиянию карнитина на метаболизм глюкозы. Было показано, что его введение в организм больных СД обеспечивает повышение чувствительности к инсулину, соответственно, снижая резистентность к нему [21, 53]. Более того, было установлено, что регулярное потребление с пищей карнитина обеспечивает снижение концентрации глюкозы, определяемой в периферической крови натощак [54].

Представляют интерес и результаты экспериментального исследования, посвященного изучению возможности использования L-карнитина у животных с ожирением и экспериментальным СД [55], в котором ведение L-карнитина обеспечивало снижение концентрации глюкозы в крови. В ряде исследований при использовании L-карнитина отмечено повышение чувствительности к инсулину, а также более высокая утилизация в митохондриях свободных жирных кислот [21, 56–58].

Немецкими исследователями в обобщающем обзоре данных [59], полученных как из экспериментальных исследований, так и из клинических наблюдений, сообщающих о воздействии либо добавлении L-карнитина или дефицита карнитина в организме на параметры гомеостаза глюкозы и чувствительности к инсулину, показано, что как у людей, так и у животных отмечено улучшение толерантности к глюкозе, особенно при наличии инсулинорезистентности. По мнению авторов обзора, добавление L-карнитина может быть эффективным инструментом для улучшения использования глюкозы у пациентов с ожирением и диабетом 2-го типа [59].

У детей, больных сахарным диабетом 1-го типа, отмечено благоприятное влияние на метаболизм глюкозы и эффективность применения препарата L-карнитина в составе комплексной кардиометаболической терапии для профилактики диабетической кардиопатии [60]. Тенденция к улучшению показателей углеводного обмена отмечена и при использовании L-карнитина при лечении такого осложнения СД, как диабетическая полинейропатия [61, 62].

АГ и СД в настоящее время являются основными причинами развития хронической болезни почек (ХБП) [63–65]. В этой связи благоприятным для пациента с МС будет нефропротективный эффект L-карнитина. В литературном обзоре, включавшем все опубликованные клинические и экспериментальные исследования по нефропротективному эффекту L-карнитина при нефротоксичных реакциях, вызванных лекарственными средствами, L-карнитин, благодаря его антиоксидантным, противовоспалительным и антиапоптотическим свойствам, был предложен в качестве препарата выбора, особенно в отношении повреждения почек, вызванного цисплатином [66]. L-карнитин также может быть использован в качестве потенциальной терапевтической стратегии против рецидива мочекаменной болезни. L-карнитин защищает трубчатые эпителиальные клетки от последующей адгезии кристаллов моногидрата оксалата кальция [67].

Дефицит карнитина в организме развивается при хроническом гемодиализе [68, 69]. Пероральный прием L-карнитина (750 мг/день) улучшает липидный профиль у пациентов на гемодиализе [70]. В сравнительном исследовании [71] у пациентов, принимавших L-карнитин, достоверно реже отмечались такие сопутствующие симптомы, как слабость, гипотония и мышечные судороги ($p < 0,05$). В другом исследовании пероральный прием L-карнитина пациентами, получающими гемодиализ, улучшал не только ощущения мышечного дискомфорта, но также сопутствующие желудочно-кишечные расстройства и нарушения кишечного микробиоценоза [72]. Еще в одном исследовании [73] его авторы отмечают, что терапия L-карнитином является разумным подходом к снижению системного воспаления и его осложнений у пациентов на хроническом гемодиализе. Использование L-карнитина перед сеансами гемодиализа эффективно уменьшает число эпизодов внутридиализной гипотензии [74].

В иранском клиническом исследовании продемонстрировано, что пероральный прием L-карнитина оказы-

вает нефропротективный эффект и предотвращает развитие нефропатии, индуцированной рентгенконтрастными препаратами [75].

Японские ученые показали, что перевод пациентов на парентеральное введение L-карнитина вместо перорального улучшает профили липидов, тем самым поддерживая клиническую полезность в/в введения L-карнитина для лечения пациентов, находящихся на гемодиализе [76]. В другом исследовании внутривенное введение 2 г карнитина в каждом гемодиализе (3 раза в неделю) в течение 8–10 месяцев уменьшало на 10% дозы дарбепозина альфа, необходимые для поддержания адекватных уровней гемоглобина. При этом наблюдалось существенное увеличение насыщения плазминовым трансферинем, увеличение фракции выброса левого желудочка и снижение плазменных мозговых натрий-уретических пептидов [77].

Практически у всех пациентов с МС имеется жировая дистрофия гепатоцитов, и почти у половины обнаруживается стеатогепатит, что позволяет рассматривать неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) в качестве печеночного компонента МС [2, 78, 79]. В этой ситуации становится полезным гепатопротективный эффект L-карнитина [80].

Известно, что низкий уровень карнитина связан с повышенным риском острой печеночной недостаточности [81]. В эксперименте показан гепатопротективный эффект введения L-карнитина при синдроме Рейе [82]. В другой экспериментальной работе на фоне введения L-карнитина отмечено снижение осадения липидов, увеличение метаболитов, связанных с β -окислением и значительное снижение уровней жирных кислот в печени [83].

В нескольких клинических исследованиях было зафиксировано успешное лечение гепатотоксичности, вызванной аспарагиназой и другими цитостатиками при использовании L-карнитина [84]. Описаны позитивные эффекты L-карнитина у пациентов с циррозом печени [85]. Кроме этого, L-карнитин может быть и эффективным дополнительным компонентом в комплексной противовирусной терапии хронического гепатита С [86].

На сегодняшний день к числу наиболее часто используемых L-карнитин отраслей медицины относится, наряду с кардиологией, и неврология [87–89]. В последние годы наблюдается значительный интерес к терапевтическому потенциалу L-карнитина и его ацетилированного производного ацетил-L-карнитина для нейропротекции при ряде расстройств, включая гипоксию – ишемию, травматическое повреждение головного мозга, болезнь Альцгеймера и другие заболевания и состояния.

В экспериментальных исследованиях получены доказательства того, что L-карнитин и ацетил-L-карнитин могут улучшить энергетический статус, снизить окислительный стресс и предотвратить последующую гибель клеток в моделях повреждения ЦНС взрослых, новорожденных и детей [90]. Также в экспериментальном исследовании L-карнитин способствовал разрешению церебрального вазоспазма после субарахноидального кровоизлияния [91]. У мужчин старческого возраста, страдающих цереброваскулярной болезнью в форме дисцирку-

ляторной энцефалопатии с кардиocereбральным синдромом, в комплексном лечении с использованием внутривенного введения L-карнитина (100 мг/мл) были получены достоверные различия в пользу использования L-карнитина по сравнению с обычным лечением сосудорасширяющими и ноотропными препаратами. До и после лечения было проведено психологическое тестирование для диагностики когнитивных нарушений и физическая нагрузочная проба с 6-минутной ходьбой для оценки состояния кардиореспираторной системы [87].

В эпилептологии L-карнитин считается стандартным антидотом при остром отравлении вальпроевой кислотой и основным средством для коррекции токсического действия вальпроатов (гипераммониемия, гепатотоксичность, психические и когнитивные нарушения) [92].

Имеются убедительные подтверждения эффективности применения карнитина у больных не только с остры-

ми, но и хроническими расстройствами мозгового кровообращения, в частности дисциркуляторной энцефалопатией, вертебрально-базиллярной недостаточностью. Длительность курса лечения и суточные дозы L-карнитина определяются индивидуально [5, 8].

В исследованиях последних лет отмечены положительные эффекты L-карнитина у пациентов с остеоартрозом [93], гипотиреозом [94-96], вульгарной пузырчаткой (Pemphigus vulgaris) [97].

Таким образом, L-карнитин обладает кардиопротективным, нейропротективным, нефропротективным и гепатопротективным эффектами, оказывает благоприятное влияние на углеводный, жировой и белковый обмены, что предполагает возможность его применения в качестве универсального регулятора метаболических процессов в организме у пациентов с метаболическим синдромом и различными его проявлениями.



ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. 2013. 42 с. URL: <http://medpoiskpro.ru/terapiya/klinicheskie-rekomendatsii-po-kardiologii-2013>
2. Трухан Д.И., Иванова Д.С. Неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с ожирением: терапевтические возможности. *Consilium Medicum*, 2016, 8: 68-74
3. Alesci S, Manoli I, Costello R et al. Carnitine: the science behind a conditionally essential nutrient. *Ann NY Acad Sci*, 2004, 1033: 1-197.
4. Pittner F, Lohninger A, Pittner G. Editorial: 100 years research on carnitine. *Monatsh Chem*, 2005, 136: 1255-544.
5. Верткин А.Л. L-карнитин в медицинской практике: доказанные эффекты. *Неврология и ревматология*, 2012, 1: 83-6.
6. Хорошилов И. Карнитин: роль в организме и возможности терапевтического применения при разных заболеваниях. *Врач*, 2017, 3: 2-6.
7. Noordali H, Loudon BL, Frenneaux MP, Madhani M. Cardiac metabolism - a promising therapeutic target for heart failure. *Pharmacol Ther*, 2017 Aug 15. pii: S0163-7258(17)30211-5.
8. Камчатнов П.Р., Кабанов А.А., Ханмурзаева С.Б. Применение карнитина у пациентов с диабетической полинейропатией. *Consilium Medicum*, 2017, 19(2): 136-40.
9. Buist NR. Historical Perspective on Clinical Trials of Carnitine in Children and Adults. *Ann Nutr Metab*, 2016, 68(Suppl 3): 1-4.
10. Lohninger A, Pittner G, Pittner F. L-Carnitine: New Aspects of a Known Compound - A Brief Survey. *Monatsh. Chem.*, 2005, 136(8): 1255-68.
11. Surai PF. Antioxidant action of carnitine: molecular mechanisms and practical applications. *EC Veterinary Science*, 2015, 2(1): 66-84.
12. Ключников С.О. Перспективы применения L-карнитина в педиатрии. *Consilium Medicum*, 2007, Прил. 2: 116-9.
13. Маркелова И.А., Балькова Л.А. и др. Применение метаболической терапии для оптимизации толерантности юных спортсменов к физическим нагрузкам. *Педиатрия*, 2008, 4: 51-5.
14. Балькова Л.А., Солдатов О.М., Ивянский Л.А., Феррапонтова О.В. Обоснование использования L-карнитина в спортивной медицине. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2010, 5: 90-7.
15. Ивянский С.А., Солдатов О.М., Щёкина Н.В. и др. Новые аспекты применения L-карнитина в спортивной практике. *Ульяновский медицинский журнал*, 2012, 3: 97-103.
16. Хорошилов И.Е., Андриянов А.И. Оптимальное питание и нутриционно-метаболическая поддержка спортсменов высокой квалификации. *Вопросы питания*, 2015, 53: 74.
17. Radzhabkadiy RM, Korosteleva MM, Evstratova VS et al. L-carnitine: properties and perspectives for use in sports practice. *Vopr Pitani*, 2015, 84(3): 4-12.
18. Яковлева Л.В., Шангареева Г.Н. Вариабельность сердечного ритма и психологические особенности юных хоккеистов в спорте высших достижений. *Практика педиатра*, 2016, 4: 11-7.
19. Johri AM, Heyland DK, Héту MF et al. Carnitine therapy for the treatment of metabolic syndrome and cardiovascular disease: evidence and controversies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2014 Aug, 24(8): 808-14.
20. Zhang Y, Fang X, Dai M et al. Cardiac-specific down-regulation of carnitine palmitoyltransferase-1b (CPT-1b) prevents cardiac remodeling in obese mice. *Obesity (Silver Spring)*, 2016 Dec, 24(12): 2533-43.
21. Xu Y, Jiang W, Chen G et al. L-carnitine treatment of insulin resistance: A systematic review and meta-analysis. *Adv Clin Exp Med*, 2017 Mar-Apr, 26(2): 335-8.
22. Zhao M, Jiang Q, Wang W et al. The Roles of Reactive Oxygen Species and Nitric Oxide in Perfluorooctanoic Acid-Induced Developmental Cardiotoxicity and L-Carnitine Mediated Protection. *Int J Mol Sci*, 2017 Jun 8, 18(6). pii: E1229.
23. Mohammadi M, Hajhossein Talasaz A, Alidoosti M. Preventive effect of L-carnitine and its derivatives on endothelial dysfunction and platelet aggregation. *Clin Nutr ESPEN*, 2016 Oct, 15: 1-10.
24. Fan Z, Han Y, Ye Y et al. L-Carnitine preserves cardiac function by activating p38 MAPK/Nrf2 signalling in hearts exposed to irradiation. *Eur J Pharmacol*, 2017 Jun 5, 804: 7-12.
25. Cui YJ, Song CL, Chen F et al. Myocardial protective effect of L-carnitine in children with hand, foot and mouth disease caused by Coxsackie A16 virus. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2017 Aug, 19(8): 908-12.
26. Sachan DS, Yatim AM. Suppression of aflatoxin B1-induced lipid abnormalities and macromolecule-adduct formation by L-carnitine. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*, 1992, 11: 205-10.
27. Florentin M, Elisaf MS, Rizos CV et al. L-Carnitine/Simvastatin Reduces Lipoprotein (a) Levels Compared with Simvastatin Monotherapy: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Lipids*, 2017 Jan, 52(1): 1-9.
28. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Влияние L-карнитина на оксидативный стресс при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Медицинский совет*, 2016, 10: 104-10.
29. Леонтьева И.В., Сухоруков В.С. Значение метаболических нарушений в генезе кардиомиопатий и возможности применения L-карнитина для терапевтической коррекции. *Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии*, 2006, 2: 12-4.
30. Flanagan JL, Simmons PA, Vehige J et al. Role of carnitine in disease. *Nutr Metab (Lond)*, 2010 Apr 16, 7: 30.
31. Чечуров В.В., Леонтьева И.В., Сухоруков В.С. и др. Эффективность энерготропной терапии у детей с миокардиодистрофией. *Вопросы практической педиатрии*, 2011, 6: 77-81.
32. Марушко Ю.В., Гишак Т.В., Марушко Е.Ю. Применение левокарнитина в комплексном лечении детей с неревматическим кардитом. *Педиатрия. Восточная Европа*, 2015, 3 (11): 80-9.
33. Гнусаев С.Ф., Иванова И.И., Самошкина Л.К. и др. Особенности течения заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей с малыми аномалиями сердца. *Практика педиатра*, 2016, 3: 5-9.
34. Гарина С.В., Балькова Л.А., Назарова И.С. и др. Постгипоксическая кардиопатия у новорожденных: новые возможности лечения. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Спирского*, 2017, 1: 28-36.
35. Yoshihisa A, Watanabe S, Yokokawa T et al. Associations between acylcarnitine to free carnitine ratio and adverse prognosis in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*, 2017 Aug, 4(3): 360-4.
36. Helton E, Darragh R, Francis P et al. Metabolic aspects of myocardial disease and a role for L-carnitine in the treatment of childhood cardiomyopathy. *Pediatrics*, 2001, 105: 1260-70.
37. Lango R, Smolenski R, Narkiewicz M et al. Influence of L-carnitine and its derivatives on myocardial metabolism and function in ischemic heart disease and during cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Res*, 2001, 51: 21-9.
38. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Роль L-карнитина в энергетическом обмене кардиомиоцитов и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*, 2012, 2: 58-65.
39. Семиголовский Н.Ю., Верцинский Е.К., Азанов Б.А., Иванова Е.В. Положительные инотропные свойства левокарнитина при синдроме малого выброса у больных острым инфарктом миокарда. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*, 2013, 3: 43-6.
40. Семиголовский Н.Ю. Применение левокарнитина при синдроме малого выброса у больных острым инфарктом миокарда. *Российский семейный врач*, 2013, 1: 45-9.
41. Ferrari R, Merli E, Cicchitelli G et al. Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carni-

- time on cardiovascular diseases: a review. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1033: 79-91.
42. Аронов Д.М. Реалии и перспективы применения L-карнитина в кардиологии. *Российский кардиологический журнал*, 2013, 5: 73-80.
 43. Пасечник И.Н., Скобелев Е.И. Перспективы метаболической терапии критических состояний. *Доктор.Ру*, 2015, 8-9: 22-7.
 44. Illiceto S, Scutrinio D, Bruzzi P et al. Effects of carnitine administration on left ventricular remodeling after acute anterior myocardial infarction: the L-carnitine Ecodiografia Digitalizzata Infarto Miocardico (CEDIM) Trial. *J Am Coll Cardiol*, 1995, 26(2): 380-7.
 45. Tarantini G, Scutrinio D, Bruzzi P et al. Metabolic treatment with L-carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction. *Cardiology*, 2006, 106(4): 215-33.
 46. Sharifi MH, Eftekhari MH, Ostovan MA, Rezaianazadeh A. Effects of a therapeutic lifestyle change diet and supplementation with Q10 plus L-carnitine on quality of life in patients with myocardial infarction: A randomized clinical trial. *J Cardiovasc Thorac Res*, 2017, 9(1): 21-8.
 47. Roussel J, Labarthe F, Thiereau J et al. Carnitine deficiency induces a short QT syndrome. *Heart Rhythm*, 2016 Jan, 13(1): 165-74.
 48. Song X, Qu H, Yang Z et al. Efficacy and Safety of L-Carnitine Treatment for Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int*, 2017, 2017: 6274854. doi: 10.1155/2017/6274854. Epub 2017 Apr 13.
 49. da Silva Guimarães S, de Souza Cruz W, da Silva L et al. Effect of L-Carnitine Supplementation on Reverse Remodeling in Patients with Ischemic Heart Disease Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Ann Nutr Metab*, 2017, 70(2): 106-10.
 50. Li M, Xue L, Sun H, Xu S. Myocardial Protective Effects of L-Carnitine on Ischemia-Reperfusion Injury in Patients With Rheumatic Valvular Heart Disease Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2016 Dec, 30(6): 1485-93.
 51. Балыкова Л.А., Ивянский С., Широкова А. и др. Оценка уровня артериального давления у детей, привлеченных к регулярным занятиям спортом. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2015, 6: 113-9.
 52. Сычева Ю.А., Горбачева И.А., Орехова Л.Ю. Применение метаболической терапии у полиморбидных больных с воспалительными заболеваниями пародонта на фоне гипертонической болезни. *Пародонтология*, 2016, 2(79): 39-42.
 53. Mingrone G. Carnitine in type 2 diabetes. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1033: 99-107.
 54. Rahbar AR, Shakerhosseini R, Saadat N et al. Effect of L-carnitine on plasma glycemic and lipidemic profile in patients with type II diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr*, 2005, 59: 592-6.
 55. Power RA, Hulver MW, Zhang JY et al. Carnitine revisited: potential use as adjunctive treatment in diabetes. *Diabetologia*, 2007, 50: 824-32.
 56. Faradji V, Sotelo J. Low serum levels of nerve growth factor in diabetic neuropathy. *Acta Neurol Scand*, 1990, 81: 402-6.
 57. Lopaschuk GD. Fatty Acid Oxidation and Its Relation with Insulin Resistance and Associated Disorders. *Ann Nutr Metab*, 2016, 68(Suppl 3): 15-20.
 58. Adeva-Andany MM, Calvo-Castro I, Fernández-Fernández C et al. Significance of L-carnitine for human health. *IUBMB Life*, 2017 Jun 26. doi: 10.1002/iub.1646.
 59. Ringseis R, Keller J, Eder K. Role of carnitine in the regulation of glucose homeostasis and insulin sensitivity: evidence from in vivo and in vitro studies with carnitine supplementation and carnitine deficiency. *Eur J Nutr*, 2012 Feb, 51(1): 1-18.
 60. Иванов Д.А., Гнусаев С.Ф., Дианов О.А. Ранняя диагностика и профилактика кардиопатии у детей с сахарным диабетом I типа. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*, 2005, 3: 19-24.
 61. Flanagan JL, Simmons PA, Vehige J et al. Role of carnitine in disease. *Nutr Metab (Lond)*, 2010 Apr 16, 7: 30.
 62. Sergi G, Pizzato S, Piovesan F et al. Effects of acetyl-L-carnitine in diabetic neuropathy and other geriatric disorders. *Aging Clin Exp Res*, 2017 May 22. doi: 10.1007/s40520-017-0770-3.
 63. Трухан Д.И., Викторова И.А. Болезни почек и мочевых путей. М.: Практическая медицина, 2011. 176 с.
 64. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Заболевания почек и мочевых путей: клиника, диагностика и лечение. Новокузнецк: ООО «Полиграфист». 2017. 174 с.
 65. Трухан Д.И., Викторова И.А. Нефрология. Эндокринология. Гематология. СПб.: СпецЛит, 2017. 253 с.
 66. Jafari A, Dashti-Khavidaki S, Khalili H, Lessan-Pezeshki M. Potential nephroprotective effects of L-carnitine against drug-induced nephropathy: a review of literature. *Expert Opin Drug Saf*, 2013 Jul, 12(4): 523-43.
 67. Li S, Wu W, Duan X et al. L-Carnitine Protects Renal Tubular Cells Against Calcium Oxalate Monohydrate Crystals Adhesion Through Preventing Cells From Dedifferentiation. *Kidney Blood Press Res*, 2016, 41(5): 582-92.
 68. Sgambat K, Moudgil A. Carnitine deficiency in children receiving continuous renal replacement therapy. *Hemodial Int*, 2016 Jan, 20(1): 63-7.
 69. Kamei D, Tsuchiya K, Nitta K et al. Association between resistance to erythropoiesis-stimulating agents and carnitine profile in patients on maintenance hemodialysis. *Nephrology (Carlton)*, 2017 Jun 13. doi: 10.1111/nep.13079.
 70. Naini AE, Sadeghi M, Mortazavi M et al. Oral carnitine supplementation for dyslipidemia in chronic hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2012 May, 23(3): 484-8.
 71. Zhang YM, Zhuo L, Hu J et al. Clinical significance of different carnitine levels for improving the prognosis of patients undergoing hemodialysis. *Ren Fail*, 2016 Nov, 38(10): 1654-8.
 72. Irie J, Kanno Y, Kikuchi R et al. L-Carnitine improves gastrointestinal disorders and altered the intestinal microbiota in hemodialysis patients. *Biosci Microbiota Food Health*, 2017, 36(1): 11-16.
 73. Khalatbari-Soltani S, Tabibi H. Inflammation and L-carnitine therapy in hemodialysis patients: a review. *Clin Exp Nephrol*, 2015 Jun, 19(3): 331-5.
 74. Ibarra-Sifuentes HR, Del Cueto-Aguilera Á, Gallegos-Arguijo DA et al. Levocarnitine Decreases Intradialytic Hypotension Episodes: A Randomized Controlled Trial. *Ther Apher Dial*, 2017 Aug 14. doi: 10.1111/1744-9987.
 75. Mohammadi M, Hajhossein Talasaz A, Alidoosti M et al. Nephroprotective Effects of L-Carnitine against Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Randomized Open-Labelled Clinical Trial. *J Tehran Heart Cent*, 2017 Apr, 12(2): 57-64.
 76. Fukami K, Yamagishi S, Sakai K et al. Effects of switching from oral administration to intravenous injection of L-carnitine on lipid metabolism in hemodialysis patients. *Clin Kidney J*, 2014 Oct, 7(5): 470-4.
 77. Aoki Y, Yamamoto T. Carnitine reduced erythropoietin dose required and improved cardiac function of patients on maintenance hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2017 May-Jun, 28(3): 477-482.
 78. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени в практике врача первого контакта. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2012, 1: 3-9.
 79. Трухан Д.И. Неалкогольная жировая болезнь печени: лечебные и диетические рекомендации врача первого контакта. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*, 2014, 2: 10-5.
 80. Казюлин А.Н., Шестаков В.А., Бабина С.М. Использование комбинированных препаратов в лечении неалкогольной жировой болезни печени. *Consilium Medicum*, 2016, 08: 13-8.
 81. Sood V, Rawat D, Khanna R et al. Study of Carnitine/Acylcarnitine and Amino Acid Profile in Children and Adults With Acute Liver Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017 Jun, 64(6): 869-75.
 82. Ghonghadze M, Antelava N, Liliashvili K et al. Action of L-carnitine, corvutin and their combination on functional state of liver in experimental model of reye syndrome in rats. *Georgian Med News*, 2017 Feb, (263): 105-11.
 83. Fujisawa K, Takami T, Matsuzaki A et al. Evaluation of the effects of L-carnitine on medaka (*Oryzias latipes*) fatty liver. *Sci Rep*, 2017 Jun 5, 7(1): 2749.
 84. Blackman A, Boutin A, Shimanovsky A et al. Levocarnitine and vitamin B complex for the treatment of pegasparge-induced hepatotoxicity: A case report and review of the literature. *J Oncol Pharm Pract*, 2017 Jan 1: 1078155217710714.
 85. Sakai Y, Nishikawa H, Enomoto H et al. Effect of L-Carnitine in Patients With Liver Cirrhosis on Energy Metabolism Using Indirect Calorimetry: A Pilot Study. *J Clin Med Res*, 2016 Dec, 8(12): 863-869.
 86. Tsukuda Y, Suda G, Tsunematsu S et al. Anti-adipogenic and antiviral effects of L-carnitine on hepatitis C virus infection. *J Med Virol*, 2017 May, 89(5): 857-866.
 87. Головкин В.И., Зуев А.А., Привалова М.А., Абакаров Ш.А. Коррекция когнитивных нарушений и переносимости физической нагрузки у больных дисциркуляторной энцефалопатией с кардиоцеребральным синдромом. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*, 2012, 2: 58-61.
 88. Лобзин С.В., Головкин В.И., Попова Л.О. Карнитин и его производные при цереброваскулярных заболеваниях. *Российский семейный врач*, 2013, 1: 40-4.
 89. Баймеева Н.В., Птицина С.Н., Мирошниченко И.И. L-карнитин в свете психоневрологических заболеваний. *Психиатрия*, 2016, 3: 92-7.
 90. Ferreira GC, McKenna MC. L-Carnitine and Acetyl-L-carnitine Roles and Neuroprotection in Developing Brain. *Neurochem Res*, 2017 Jun, 42(6): 1661-75.
 91. Soyer A, Gokten M, Oge K, Soylemezoglu F. The effect of intravenous L-carnitine on vasospasm process in the experimental subarachnoid hemorrhage model. *Turk Neurosurg*, 2017 Mar 25. doi: 10.5137/1019-5149JTN.19257-16.2.
 92. Nakamura M, Nagamine T. The Effect of Carnitine Supplementation on Hyperammonemia and Carnitine Deficiency Treated with Valproic Acid in a Psychiatric Setting. *Innov Clin Neurosci*, 2015 Sep-Oct, 12(9-10): 18-24.
 93. Malek Mahdavi A, Mahdavi R, Kolahi S. Effects of L-Carnitine Supplementation on Serum Inflammatory Factors and Matrix Metalloproteinase Enzymes in Females with Knee Osteoarthritis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *J Am Coll Nutr*, 2016 Sep-Oct, 35(7): 597-603.
 94. An JH, Kim SG. L-carnitine supplementation in hypothyroidism [Letter to the Editor]. *Endocr J*, 2016 Oct 29, 63(10): 939-40.
 95. Benvenga S, Sindoni A. L-carnitine supplementation for the management of fatigue in patients with hypothyroidism on levothyroxine treatment [Letter to the Editor]. *Endocr J*, 2016 Oct 29, 63(10): 937-8.
 96. An JH, Kim YJ, Kim KJ et al. L-carnitine supplementation for the management of fatigue in patients with hypothyroidism on levothyroxine treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Endocr J*, 2016 Oct 29, 63(10): 885-95.
 97. Mohammadi H, Djalali M, Daneshpazhooh M et al. Effects of L-carnitine supplementation on biomarkers of oxidative stress, antioxidant capacity and lipid profile, in patients with pemphigus vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Nutr*, 2017 Aug 23. doi: 10.1038/ejcn.2017.131.



VII МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

8 - 9 ДЕКАБРЯ 2017 ГОДА

Здание Правительства Москвы (ул. Новый Арбат, 36)

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе VII Межрегиональной конференции «Алгоритмы диагностики и лечения эндокринных заболеваний», которая состоится 8 - 9 декабря 2017 г. в здании Правительства Москвы (Новый Арбат, 36).

В программе Конференции доклады ведущих отечественных и зарубежных эндокринологов, симпозиумы, семинары, дискуссии по наиболее актуальным вопросам лечения, диагностики и профилактики сахарного диабета и его осложнений; заболеваний щитовидной железы, надпочечников, гипоталамо-гипофизарной системы; перспективам развития городской эндокринологической службы.

В работе VI Межрегиональной конференции в 2016 году участвовало около 1300 медицинских специалистов из разных регионов России и стран ближнего и дальнего зарубежья. Онлайн трансляцию просмотрели - 710 человек.

В выставочной экспозиции VI Межрегиональной конференции были представлены 19 компаний, информационную поддержку оказали 8 изданий и электронных средств информации. В 2017 году планируется расширение состава участников, которые уже сейчас проявляют большой интерес к Конференции и её тематике.

В рамках Конференции организована тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов лекарственных средств, медицинской техники, продукции профилактического и лечебного назначения, специализированной литературы.

ОРГАНИЗОВАНА ONLINE - ТРАНСЛЯЦИЯ ЗАСЕДАНИЙ КОНФЕРЕНЦИИ
подробная информация на сайте www.imfd.ru

Адрес проведения:

Москва, здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, 36

Время работы:

8 декабря 2017 г. с 09:00 до 18:00

9 декабря 2017 г. с 09:00 до 18:00

(Регистрация участников Конференции с 09:00 до 16:00)

Посещение заседаний Конференции по пригласительным билетам.
Ждем Вас и желаем успешной работы!

Организационно-технические вопросы, дополнительная информация, пригласительные билеты:

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

127055, Москва, ул. Суцеская, д. 25, стр. 1

Тел./факс: 8(495) 797-62-92, 8(499) 750-07-27, 8(499) 750-07-47

Сайт: www.imfd.ru



СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

ГЕПАРИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения, или ГИТ, – это осложнение терапии гепарином, вызванное иммунной реакцией организма. Несмотря на то что терапия гепарином проводится для того, чтобы предотвратить тромботическое событие, образующиеся в ответ на гепарин антитела вызывают активацию тромбоцитов и последующее высвобождение тромбина, что приводит к противоположному результату: увеличению риска венозного и/или артериального тромбоза. Такой парадоксальный ответ на терапию гепарином, называемый ГИТ, – довольно редкое явление. В то же время количество пациентов, получающих гепарин, огромно, поэтому абсолютное число пациентов с ГИТ, по-видимому, одно из самых больших среди всех случаев побочного воздействия лекарственных средств (не считая тромбоцитопении, вызванной химиотерапией), а среди пациентов с медикаментозными иммунными нарушениями клеток крови оно, несомненно, максимально. Своевременная диагностика и переход на альтернативные антикоагулянты негепариновой природы – ключ к предотвращению новых осложнений ГИТ.

Ключевые слова: гепарин-индуцированная тромбоцитопения, гепарин, тромбоз.

ВВЕДЕНИЕ

Диагностика ГИТ затруднена. Такие основные симптомы ГИТ, как тромбоцитопения и тромбообразование, крайне неспецифичны, что осложняет постановку диагноза. Особенно это существенно для больных в критическом состоянии с уже выраженной тромбоцитопенией, для которых невозможно выявить ГИТ, основываясь только на подсчете количества тромбоцитов. К тому же более чем у 50% реанимационных пациентов наблюдается тромбоцитопения, не имеющая отношения к ГИТ. Кроме того, второй симптом – тромбообразование ставит перед клиницистами диагностическую дилемму, называемую «парадоксом ГИТ»: у некоторых больных лечение гепарином приводит к образованию тромбов. Появление новых тромбов заставляет клиницистов решать, вызвано ли тромбообразование недостаточной дозой гепарина или ГИТ?

Количество пациентов, получающих гепарин, огромно, поэтому абсолютное число пациентов с ГИТ, по-видимому, одно из самых больших среди всех случаев побочного воздействия лекарственных средств (не считая тромбоцитопении, вызванной химиотерапией)

Анализ на наличие антител к комплексу тромбоцитарного фактора 4 с гепарином (ТФ4-Г) может помочь в обнаружении пациентов с тромбоцитопенией, вызванной ГИТ. Однако антитела к ТФ4-Г обнаруживаются намного чаще, чем клинические проявления ГИТ. Следовательно, тест-системы, выявляющие антитела к ТФ4-Г, показывают высокую отрицательную прогностическую значимость, тогда как клиническая значимость антител к ТФ4-Г очень сильно зависит от клинической картины. Это правило применимо ко всем лабораторным методам диагностики ГИТ. Положительную прогностическую значимость тестов на антитела к ТФ4-Г можно

повысить некоторыми лабораторными приемами, в частности интерпретацией результатов теста в контексте клинических симптомов, то есть в контексте оценки риска заболевания.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Как правило, ГИТ сопровождается более чем 50%-ным снижением количества тромбоцитов (относительно максимального значения на 4-й день терапии гепарином) и нередко возникновением новых тромбов, обычно через 5–14 дней после назначения профилактической или терапевтической дозы гепарина. Тромбоэмболические осложнения главным образом затрагивают венозную систему. Значительно реже встречаются некроз кожи, геморрагический некроз надпочечников или анафилактические реакции в ответ на внутривенное болюсное введение гепарина. Чем более нетипично проявляется возникновение новых тромбов во время терапии гепарином, тем вероятнее ГИТ. Зачастую появление вызванных ГИТ тромбов практически совпадает по времени с 50%-ным падением числа тромбоцитов, а у некоторых пациентов может даже опережать его на 1–2 дня (30% тромбов). Падение числа тромбоцитов в первые 4 дня терапии гепарином обычно не является ГИТ, за исключением случаев, когда пациент был иммунизирован ранее и имеет антитела к ТФ4-Г. У ранее иммунизированных пациентов количество тромбоцитов обычно падает в первые часы после введения гепарина. Этот тип ГИТ называют «ГИТ с быстрым началом». Титр гепарин-зависимых антител быстро падает, и они перестают определяться более чем у 90% пациентов в течение 100 дней. У большинства пациентов гепарин-зависимые антитела, способные активировать тромбоциты, пропадают намного раньше, обычно в течение первого месяца. По этой причине «ГИТ с быстрым началом» следует подозревать главным образом у пациентов, получавших гепарин в течение последних 30 дней.

Такая динамика ТФ4-Г-зависимого иммунного ответа имеет значение для мониторинга количества тромбоцитов во время терапии гепарином. Количество тромбоцитов должно быть определено до начала терапии гепарином (а у пациентов, получавших гепарин незадолго до планового повторного введения, и через 12–24 часа после введения для диагностики «ГИТ с быстрым началом»).

У большинства пациентов гепарин-зависимые антитела, способные активировать тромбоциты, пропадают намного раньше, обычно в течение первого месяца. По этой причине «ГИТ с быстрым началом» следует подозревать главным образом у пациентов, получавших гепарин в течение последних 30 дней

Отдельно стоит отметить особенности динамики количества тромбоцитов у хирургических больных. Сравнение текущего числа тромбоцитов с исходным при подозрении на ГИТ может стать причиной ошибки: у таких пациентов, как правило, происходит реактивное увеличение количества тромбоцитов, достигающее максимальных значений ко второй неделе после операции (рис. 1). В этом случае сравнение фактического числа тромбоцитов с исходным недооценит масштабы падения числа тромбоцитов.

ДИАГНОСТИКА ГИТ

Шкала 4Т

Частота ГИТ зависит от контингента больных. Типичные черты ГИТ, описанные выше, были обобщены в балльной системе оценки, которую удобно использовать в клинической практике.

Шкала 4Т, одобренная Io с соавт. (табл. 1), оценивает состояние больного на основании четырех клинических

критериев: тромбоцитопении (Thrombocytopenia), сроков (Timing), тромбообразования (Thrombosis) и других причин (other reasons) тромбоцитопении. С помощью этой балльной системы врач-клиницист может оценить риск ГИТ как низкий (0–3 балла), умеренный (4–6 баллов) или высокий (7–8 баллов).

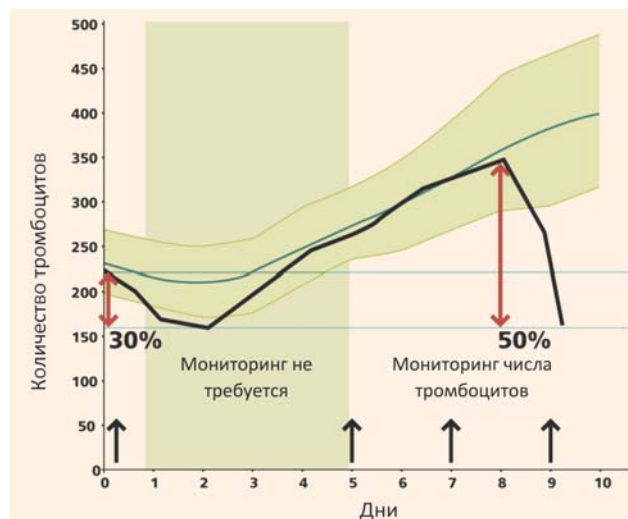
У пациентов с низким баллом (<4) вероятность иммуноопосредованной ГИТ <5%, и тестирование на антитела к ТФ4-Г не требуется. Тогда как у пациентов с умеренной (4–6 баллов) и высокой (7–8 баллов) клинической вероятностью необходимо выполнить лабораторный анализ на наличие антител к ТФ4-Г. Далее лечащий врач по своему усмотрению может подтвердить диагноз ГИТ с помощью функционального теста или переключиться на альтернативный антикоагулянт. Во всех случаях балльную систему следует использовать, проявляя осмотрительность, при этом может потребоваться «детективное расследование» истории болезни.

Вторым по важности критерием подтверждения диагноза ГИТ у больных с клиническими проявлениями, помимо балльной системы, является обнаружение у них антител к ТФ4-Г. Так, в исследовании свыше 2000 больных, направленных в референсную лабораторию для подтверждения клинического диагноза ГИТ, анализ на наличие антител к ТФ4-Г позволил исключить ГИТ у более чем 90% из них.

Лечение

В случае стойких подозрений на наличие ГИТ отмена терапии гепарином сама по себе недостаточна. Чтобы предотвратить образование новых тромбов, нужна антикоагулянтная терапия негепариновыми препаратами. В случае острой ГИТ ни в коем случае нельзя вводить препараты антагонистов витамина К (АВК). Из-за своего раннего воздействия на протеин С АВК могут вызвать венозную гангрену конечностей и/или некроз кожи в условиях высокой гиперкоагуляции, характерной для ГИТ. Если же к моменту обнаружения ГИТ лечение с

Рисунок 1. Мониторинг количества тромбоцитов



Характерная динамика количества тромбоцитов с реактивным ростом после травматологической операции. Реактивный тромбоцитоз, развивающийся после крупных операций, — очень частое явление и обычно рассматривается как доброкачественное состояние, что затрудняет диагностику ГИТ. Для обнаружения 50%-ного падения числа тромбоцитов, являющегося одним из основных симптомов ГИТ, необходимо сравнение текущего количества тромбоцитов с их количеством на 5–10-й дни. Некорректно сравнивать текущее количество тромбоцитов с исходным значением до введения гепарина, потому что в этом случае произойдет заниженная оценка уменьшения числа тромбоцитов. В основе ГИТ лежат иммунные механизмы. Так как антитела к ТФ4-Г не достигают клинически значимых концентраций до 5-го дня, достаточно начать мониторинг количества тромбоцитов на 5-й день терапии. Симптомы ГИТ начинают проявляться у большей части пациентов на 12–14-й дни, а количество тромбоцитов достигает пиковых значений на 10–12-й дни. В связи с этим определение количества тромбоцитов на 5, 7 и 9-й дни необходимо для своевременного обнаружения ГИТ.

Таблица 1. Клиническая балльная система оценки риска ГИТ

БАЛЛЫ	2	1	0
Тромбоцитопения (Thrombocytopenia)	> 50%-ное падение количества тромбоцитов или минимальное количество тромбоцитов $20 - 100 \times 10^9/\text{л}$	30–50%-ное падение количества тромбоцитов или минимальное количество тромбоцитов $10 - 19 \times 10^9/\text{л}$	< 30%-ное падение количества тромбоцитов или минимальное количество тромбоцитов $< 10 \times 10^9/\text{л}$
Сроки (Timing) падения количества тромбоцитов или других осложнений	Четкое начало на 5–10-й день или < 1 дня (если был контакт с гепарином в течение последних 100 дней)	Согласуется с иммунизацией, но не четко (например, отсутствуют данные о числе тромбоцитов), или начало тромбоцитопении на > 10-й день	Количество тромбоцитов падает слишком рано (при отсутствии недавнего контакта с гепарином)
Тромбообразование (Thrombosis) или другие осложнения (например, повреждение кожи)	Новые тромбы; некроз кожи; острая системная реакция на болюсное введение гепарина	Прогрессирующий или повторяющийся тромбоз; эритемные повреждения кожи; предполагаемый, но пока недоказанный тромбоз	Отсутствует
Отсутствие других причин (оТher) тромбоцитопении	Нет других выраженных причин падения количества тромбоцитов	Есть вероятность другой причины	Имеется конкретная другая причина

Примечание. Первый день иммунизирующего воздействия гепарина считается 0-м днем; день начала падения количества тромбоцитов считается днем начала тромбоцитопении (обычно для пересечения условного порогового значения, определяющего тромбоцитопению, требуется на 1–3 дня больше). По материалам Warkentin TE. British Journal of Haematology, 2003, 121: 535–555; July 2010.

помощью АВК уже было начато, рекомендуется введение витамина К с целью обратить противосвертывающее действие АВК.

Применение всех альтернативных антикоагулянтов сопровождается высокой опасностью массивных кровотечений (0,8–1,25% на каждый день лечения), при этом ни один из них не имеет известных антидотов

Для антикоагулянтной терапии больных с ГИТ одобрены три лекарственных препарата: два ингибитора тромбина прямого действия (ИТПД), лепирудин (lepirudin) и аргатробан (argatroban), а также данапароид (danaparoid) из группы гепариноидов. Бивалирудин (bivalirudin, ИТПД) и фондапаринукс (ингибитор фактора Ха) могут также быть использованы для лечения ГИТ.

Применение всех альтернативных антикоагулянтов сопровождается высокой опасностью массивных кровотечений (0,8–1,25% на каждый день лечения), при этом ни один из них не имеет известных антидотов. Только у 5% пациентов с подозрением на ГИТ патология в действительности подтверждается (среди реанимационных больных это цифра еще меньше). Основная причина подозревать ГИТ у реанимационных больных – тромбоцитопения. Однако, несмотря на высокую частоту тромбоцитопении (у ~50% реанимационных больных развивается тромбоцитопения), частота ГИТ у них составляет всего ~0,5%. Риск кровотечений у реанимационных больных с тромбоцитопенией повышен. Поэтому в ожидании результатов лабораторного обследования реанимационных больных с низким и средним риском ГИТ может быть показано использование профилактических, а не терапевтических доз альтернативных антикоагулянтов.

Методы диагностики ГИТ

Лабораторные тесты, выявляющие антитела ГИТ, делятся на функциональные (тесты с активацией тромбоцитов) или антигенные (с использованием ТФ4-Г в качестве антигена). Доступные в настоящий момент коммерческие методики определения антител ГИТ обобщены ниже (рис. 2).

Функциональные тесты

Функциональные тесты для обнаружения антител к ТФ4-Г основаны на способности этих антител активировать тромбоциты. Использование активации тромбоцитов дает таким тестам заметное преимущество, выражающееся в имитации активности антител *in vivo*, но в то же время оно обуславливает существенный практический недостаток: для выполнения теста необходимы нормальные человеческие тромбоциты. Кроме того, нормальным донорским тромбоцитам свойственны индивидуальные различия в способности к активации антителами ГИТ, поэтому лабораториям, выполняющим функциональное тестирование ГИТ, необходимо сначала выявить нормальных доноров, подходящих для выполнения определенных тестов. Нехватка потенциальных доноров может отбить охоту у многих лабораторий к повседневному выполнению функциональных тестов, особенно это отно-

Рисунок 2. Классификация методов диагностики ГИТ

сится к лабораториям с ограниченными донорскими возможностями. Также стоит отметить, что использование отмытых нормальных тромбоцитов, а не богатой тромбоцитами плазмы повышает чувствительность функциональных тестов на антитела к ТФ4-Г, но при этом отмывка технически усложняет процедуру, оставляя использование таких тестов только опытным лабораториям.

В основе ГИТ лежат иммунные механизмы. Так как антитела к ТФ4-Г не достигают клинически значимых концентраций до 5-го дня, достаточно начать мониторинг количества тромбоцитов на 5-й день терапии

Агрегация тромбоцитов

В 1984 г. Carter CJ с соавт. первыми описали функциональный тест на антитела к ТФ4-Г, назвав его реакцией агрегации тромбоцитов (РАТ). В этом методе происходит измерение агрегации тромбоцитов здоровых людей после инкубации с пробамы сыворотки, содержащими различные концентрации гепарина. В основе метода лежит высокая агрегация тромбоцитов в присутствии терапевтических, но не превышающих терапевтические дозы гепарина. Преимущество РАТ заключается в простоте выполнения теста за счет использования богатой тромбоцитами плазмы. Чувствительность теста варьирует и зависит от концентрации гепарина и особенностей донорских тромбоцитов.

Тест на высвобождение серотонина

Тест на высвобождение серотонина, предложенный в 1986 г., выполняется с помощью отмытых тромбоцитов. Главное достоинство метода на высвобождение серотонина заключается в высокочувствительном обнаружении активации тромбоцитов благодаря использованию радиоизотопной метки. К недостаткам метода стоит отнести необходимость манипуляций с радиоактивными материалами, которых многие лаборатории стараются избегать, а также сравнительно продолжительную процедуру теста.

Тест на гепарин-индуцированную активацию тромбоцитов (ГИАТ)

В 1991 г. Greinacher с соавт. описали быстрый и чувствительный функциональный метод определения антител к ТФ4-Г, основанный на визуальной оценке гепарин-индуцированной агрегации тромбоцитов в лунках микропланшета. Достоинства метода ГИАТ – его относительная простота и оценка результата по конечной точке. Однако интерпретация результатов зависит от визуальной оценки и опыта специалиста. Тест требует использования отмытых тромбоцитов, а также проведение предварительного скрининга доноров для получения максимальной чувствительности и специфичности.

Проточная цитометрия

Warkentin с соавт. обнаружили, что в присутствии гепарина сыворотка пациентов с клиническим диагнозом ГИТ приводит к образованию микросгустков из отмытых

тромбоцитов. Впоследствии они разработали тест для обнаружения ГИТ методом проточной цитометрии, при котором происходит измерение гепарин-зависимого образования микроагрегатов тромбоцитов. Затем были описаны и другие тесты для диагностики ГИТ, основанные на методе проточной цитометрии, в которых используются разные подходы для обнаружения активации тромбоцитов в присутствии антител к ТФ4-Г и гепарину.

АНТИГЕННЫЕ ТЕСТЫ

Твердофазный ИФА

Для обнаружения человеческих антител к ТФ4-Г было разработано как минимум пять коммерческих иммунохимических тест-систем. Две твердофазные иммуноферментные тест-системы, первоначально описанные Amiral J с соавт. и Visentin с соавт., главным образом различаются антигенами, покрывающими лунки микропланшетов: ТФ4 с гепарином или ТФ4 с поливинилсульфонатом (ПВС) соответственно.

Тест-системы позволяют получить результаты в качественном формате, время анализа составляет около двух часов. В зависимости от используемых антител, меченных ЩФ/ПХ, тест-системы могут выявлять иммуноглобулины всех классов (суммарные IgG, IgA и IgM) или каждого класса в отдельности (IgG или IgA или IgM).

ГИТ сопровождается более чем 50%-ным снижением количества тромбоцитов (относительно максимального значения на 4-й день терапии гепарином) и нередко возникновением новых тромбов, обычно через 5–14 дней после назначения профилактической или терапевтической дозы гепарина

Иммуноанализ на частицах позволяет получить качественные результаты тестирования на наличие ГИТ без использования специального оборудования или анализатора. В настоящее время имеется два типа таких методов: метод иммунофильтрации и метод агглютинации в геле. Оба типа анализа выполняются вручную и состоят из нескольких стадий, что увеличивает вероятность человеческой ошибки. Антитела к ТФ4-Г сыворотки пациента связываются с комплексами ТФ4-Г на поверхности микрочастиц. Индикатором наличия антител может служить изменение цвета или агглютинация, а интерпретация результатов (положительный или отрицательный) зависит от визуальной оценки специалиста, выполняющего тест.

Иммунотурбидиметрия

HemosIL HIT-Ab(PF4-H) (Instrumentation Laboratory/Werfen, Испания) – первая и единственная иммунотурбидиметрическая тест-система (основанная на методе латексной агглютинации) для определения антител к ТФ4-Г на автоматических коагулометрах. Метод позволяет за минуты обнаружить суммарные иммуноглобулины к комплексам ТФ4-Г.

Таблица 2. Сравнение имеющихся на рынке антигенных тестов диагностики ГИТ

	Иммунотурбидиметрия (HemosIL HIT-Ab)	Коммерческие ИФА-системы	Иммунофильтрация	Агглютинация в геле
Определяемые антитела	Суммарные иммуноглобулины	IgG/A/M	Суммарные иммуноглобулины	IgG/A/M
Автоматизация	Полностью автоматизированный	Ручной	Ручной	Ручной
Время до получения результата	13 минут	2 часа	До 80 минут	20 минут
Результат	Полуколичественный	Качественный	Качественный	Качественный
Состав набора реагентов	- Жидкие - Готовые к использованию - Специализированные контроли	- Лиофилизированные или жидкие - Многокомпонентные	Шесть мини-реакционных устройств	- Карты, частицы - Положительные и отрицательные контроли
Калибровочная кривая	Да	Нет	Нет	Нет
Контроли	Отдельные, специализированный набор	В составе набора реагентов	В составе набора реагентов	В составе набора реагентов
Тип пробы	Свежая или замороженная цитратная плазма	Свежая или замороженная цитратная плазма и/или сыворотка	Свежая сыворотка	Сыворотка
Интерпретация результатов	≥ 1 Е/мл	0,1 > установленного значения	Визуальная оценка	Визуальная оценка
Повторность	Один повтор	Два повтора	Один повтор	Один повтор

Сравнение антигенных методов

Методики определения антител ГИТ отличаются по разным параметрам: по времени получения результата, формату, составу набора и другим аналитическим характеристикам. Иммунотурбидиметрическая тест-система HemosIL HIT-Ab(PF4-H) позволяет значительно сократить время исследования и иные издержки (табл. 2).

С целью оценки потенциального клинического и экономического эффектов применения срочного лабораторного иммунотурбидиметрического тестирования на ГИТ был проведен анализ публикаций, а также организовано первичное исследование в Великобритании, Германии и США. В исследовании было смоделировано лечение 1000 гипотетических пациентов с ГИТ с использованием одного из четырех описанных ниже сценариев и с разделением пациентов на диагностические группы. Также была проведена оценка общих затрат на лечение пациентов по каждому из сценариев.

Авторы показали эффективность использования набора HemosIL HIT производства Instrumentation Laboratory/Werfen в областях:

- Помощи пациентам посредством ускорения принятия клинического решения и уменьшения побочных эффектов, а также посредством уменьшения риска развития осложнений при подтверждении диагноза ГИТ.

- Сокращения затрат посредством снижения частоты необоснованного перехода на альтернативные антикоагулянты (АК).

Для оценки потенциального клинического и экономического эффектов от срочного тестирования ГИТ все пациенты, имеющие подозрение на ГИТ, были оценены по шкале 4Т, после чего было смоделировано четыре сценария:

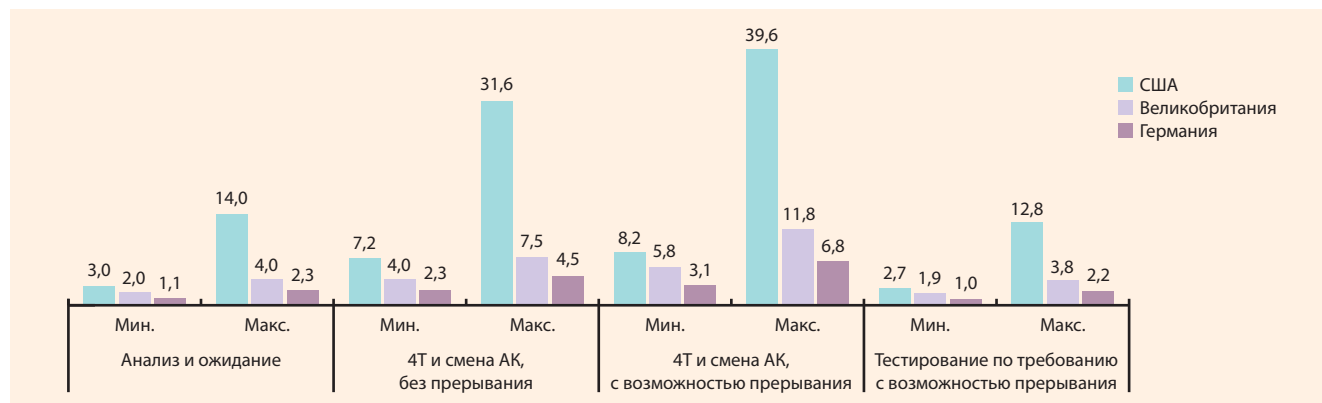
- 4Т, анализ и ожидание – риск по шкале 4Т высокий или средний, заказано ИФА-исследование на антитела (с накоплением образцов, для тестирования в партии), пациент остается на гепарине и ожидает результата тестирования всей партии образцов.

В случае стойких подозрений на наличие ГИТ отмена терапии гепарином сама по себе недостаточна. Чтобы предотвратить образование новых тромбов, нужна антикоагулянтная терапия негепариновыми препаратами

- 4Т и смена АК без прерывания терапии гепарином – риск по шкале 4Т высокий или средний, заказано ИФА-исследование на антитела (с накоплением образцов, для тестирования в партии), пациенту меняют АК на основании 4Т. Альтернативный АК продолжает применяться независимо от результата анализа.

- 4Т и смена АК с возможностью прерывания терапии гепарином – риск по шкале 4Т высокий или средний, заказано ИФА-исследование на антитела (с накоплением образцов, для тестирования в партии), пациенту меняют

Рисунок 3. Стоимость перевода на терапию альтернативными антикоагулянтами (в млн долл. на тысячу пациентов) для гипотетической выборки из 1 000 пациентов с подозрением на ГИТ для четырех сценариев



АК на основании 4Т. В случае отрицательного результата анализа пациент возвращается на гепарин.

Срочное иммунотурбидиметрическое тестирование позволяет начать ранее целенаправленное лечение в случае подтверждения ГИТ. Такой подход способствует улучшению клинических исходов для пациентов с ГИТ при одновременном сокращении расходов на их лечение

■ 4Т, срочное тестирование с возможностью прерывания терапии гепарином – риск по шкале 4Т высокий или средний, заказано срочное иммунотурбидиметрическое исследование на антитела, пациенту меняют АК на основании результата анализа.

Результаты исследования позволили сделать вывод о том, что сценарий со срочным иммунотурбидиметрическим тестированием приводит к наиболее благоприятному клиническому и экономическому результату за счет меньшего количества побочных эффектов и снижения затрат, связанных с сопутствующим лечением. Срочное тестирование ГИТ позволяет улучшить клинический исход для пациентов с ГИТ за счет своевременного и правильного метода лечения, а также позволяет уменьшить затраты за счет предотвращения осложнений, приводящих к существенному удорожанию лечения. У пациентов, не страдающих ГИТ, срочное тестирование позволяет снизить затраты на лечение альтернативными АК.

Выводы

Задержки с постановкой диагноза ГИТ приводят к дополнительным затратам на лечение, так как в спорной ситуации врачи обычно предпочитают перевести пациентов на дорогостоящие альтернативные антикоагулянты. С другой стороны, если пациента оставляют на гепарине на время ожидания лабораторного заключения по

ГИТ, у него могут развиваться более тяжелые осложнения. В дополнение к увеличению затрат на необоснованную смену АК для пациентов, в действительности не страдающих ГИТ, задержка в получении результата анализа может привести к ухудшению клинического состояния пациента, поскольку причины, вызвавшие подозрение на ГИТ, остаются неопределенными.

Средние затраты на лечение ГИТ варьируют между странами: от 2 090–3 200 € в Германии, 3 330–3 700 € в других европейских странах и до 35 400–64 800 \$ в США. Как видно на рисунке 3, сценарий «4Т, срочное тестирование с возможностью прерывания терапии гепарином» имеет наименьшую стоимость на альтернативные АК во всех странах.

Сценарий со срочным иммунотурбидиметрическим тестированием приводит к наиболее благоприятному клиническому и экономическому результату за счет меньшего количества побочных эффектов и снижения затрат, связанных с сопутствующим лечением

Данное исследование позволило сделать вывод о том, что сценарий «4Т, срочное тестирование с возможностью прерывания терапии гепарином» имеет крайне положительные клинический и экономический эффекты, заключающиеся в улучшении клинического исхода и уменьшении затрат по сравнению с другими сценариями диагностики и лечения ГИТ. Срочное иммунотурбидиметрическое тестирование позволяет начать ранее целенаправленное лечение в случае подтверждения ГИТ. Такой подход способствует улучшению клинических исходов для пациентов с ГИТ при одновременном сокращении расходов на их лечение. В то же время своевременное информирование лечащего врача об отрицательном результате на ГИТ приводит к снижению затрат, связанных с переходом на терапию альтернативными АК.

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ ГИТ

Для оценки клинической вероятности развития ГИТ была разработана шкала 4Т:

	2	1	0	Количество баллов
Тромбоцитопения	>50% падение или падение уровня тромбоцитов на 20-100 x 10 ⁹ /L	30-50% или падение уровня тромбоцитов на 10-19 x 10 ⁹ /L	Падение <30% или или падение уровня тромбоцитов на <10 x 10 ⁹ /L	
«Тайминг» падения числа тромбоцитов	Очевидное начало между 5 и 10 днем; или менее, чем за 1 день (если пациент подвергался гепаринотерапии в течение последних 100 дней)	Начало тромбоцитопении после 10 дня	Падение числа тромбоцитов слишком рано (если не было недавно терапии гепарином)	
Тромбозы или др. последствия (например повреждения кожи)	Новые тромбозы, некрозы кожи; острая системная реакция после приема дозы гепарина	Прогрессирующие или рекуррентные тромбозы, эритемы на коже; тромбозы еще не доказаны	Нет	
Других причин для тромбоцитопении нет	Нет других причин падения тромбоцитов	Возможны и другие причины падения тромбоцитов	Определенно существуют и другие объективные причины	
Сумма				

Высокая (8 - 6)

Средняя (5 - 4)

Низкая (3 - 0)

Принцип метода

Антитела к комплексу ТФ4-Гепарин

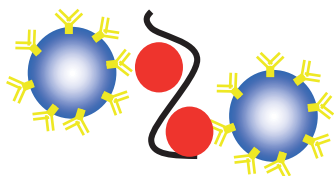
ТФ4-Гепарин



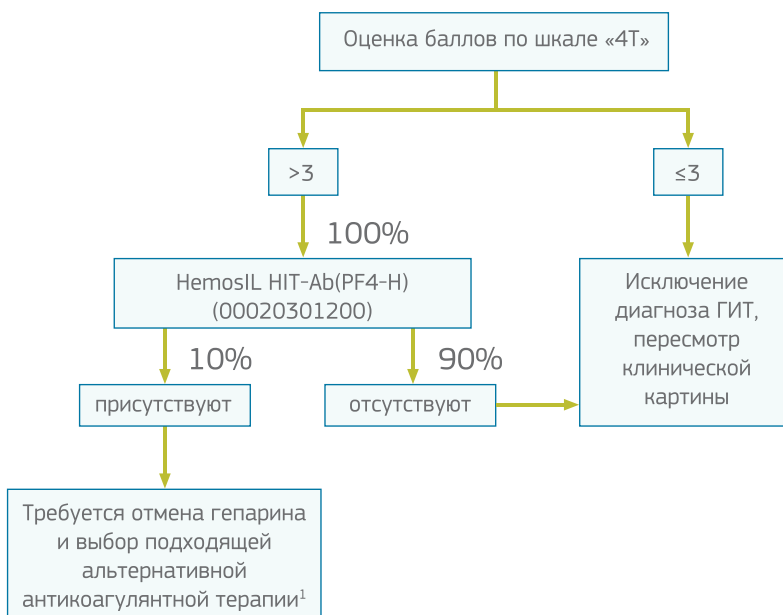
Положительный образец



Нет агглютинации
Отрицательный образец



Агглютинация



¹ На усмотрение врача решение об изменении терапии может быть принято до или после подтверждения функциональным методом с очищенными тромбоцитами.

СЛОЖНЫЕ ФОРМЫ ПОРАЖЕНИЙ КОРОНАРНОГО РУСЛА

И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ПРОГНОЗ

Приоритетной задачей рентгенэндоваскулярных методов лечения ишемической болезни сердца (ИБС), наряду с обеспечением эффективности и безопасности, является расширение показаний к эндоваскулярному лечению сложных форм коронарных поражений. Среди независимых предикторов неблагоприятного прогноза ЧКВ отдельный интерес представляет диффузный характер поражения КА. Значительные успехи в лечении рассматриваемой категории пациентов были получены с началом использования стентов с лекарственным покрытием. Однако обратной стороной медали стала проблема, связанная со случаями позднего и очень позднего тромбоза стентов. С целью решения данной проблемы были разработаны стенты нового поколения с биodeградируемым полимером. Перспективным направлением является оценка эффективности и безопасности длинных стентов нового поколения в лечении диффузных и протяженных стенозов коронарных артерий.

Ключевые слова: стентирование коронарных артерий; диффузные коронарные поражения; длинные стенты с лекарственным покрытием.

E.N. KONONETS, PhD student, Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of Russia, Moscow
COMPLICATED FORMS OF CORONARY LESIONS AND THEIR IMPACT ON THE FORECAST

The extension of indications for endovascular treatment of complex coronary lesions, along with ensuring efficiency and safety, is the priority target of percutaneous coronary intervention (PCI) application for the coronary heart disease (CHD). Among the independent predictors of the adverse events of PCI, the diffuse coronary artery lesions is a separate object of interest. Substantial progress in treatment of this category of patients was achieved with the introduction of drug-eluting stents (DES). However, the method had a downside of late and very late stent thrombosis. In order to solve the problem stents with biodegradable polymer were developed. Efficacy and safety evaluation of new generation long DES in treatment of diffuse coronary artery lesions has become a promising research trend.

Keywords: percutaneous coronary intervention; diffuse coronary lesions; long drug-eluting stents.

Приоритетной задачей рентгенэндоваскулярных методов лечения ишемической болезни сердца (ИБС), наряду с обеспечением эффективности и безопасности, является расширение показаний к эндоваскулярному лечению сложных форм коронарных поражений [1]. Несмотря на увеличение частоты проведения чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) при распространенном многососудистом поражении коронарного русла [2], пациенты с диффузными и пролонгированными стенозами коронарных артерий (КА) по-прежнему остаются одной из дискуссионных групп в вопросах выбора метода реваскуляризации миокарда [3].

До внедрения в клиническую практику стентов анатомия поражения КА и степень их сужения были независимыми предикторами, влияющими на непосредственный результат чрескожной транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики (ТБКА) [4]. Еще в более ранних работах было отмечено, что поражения с неблагоприятными анатомическими особенностями значительно ограничивают проведение ТБКА [5]. Известно, что ряд рентгеноморфологических характеристик, таких как выраженная извитость, кальциноз, протяженность поражения, а также хроническая окклюзия коронарных артерий (ХОКА), увеличивают техническую сложность эндоваскулярной процедуры и риск развития осложнений в ближайшем и отдаленном периодах [6].

Спустя тридцать лет, после того как было выполнено первое ЧКВ [7], технологии и инструментальное оснащение интервенционной кардиологии претерпели значительные изменения [8]. Тем не менее морфологические особенности поражения КА по-прежнему остаются детерминирующим фактором технического и клинического успеха эндоваскулярного вмешательства [9]. Результаты, полученные при анализе ранее проведенных регистров, также подтверждали влияние характера поражения сосуда у больных ИБС на успех вмешательства и процент возможных осложнений после ЧКВ [10].

Первая обобщенная систематизация морфологии коронарных повреждений была опубликована экспертами Американского общества кардиологов (ACC) и Американской ассоциации сердца (ACH) в 1988 г. [11]. Авторами был предложен термин «диффузного» поражения КА (протяженностью более 2 см), который вошел в группу сложных морфологических поражений [12]. В свою очередь, К. Тап и соавт. отметили, что поражения типа С по-разному определяют исход вмешательства, несмотря на то, что объединены в одну и ту же группу [13]. В ходе исследования было установлено, что непосредственный успех ЧКВ (57–88%) и частота острой окклюзии КА (3–16%), вызванная тромбозом или диссекцией, ассоциировались с определенными характеристиками (протяженность поражения, кальциноз и степень стенозирования 80–99%) [14].

Среди независимых предикторов неблагоприятного прогноза ЧКВ отдельный интерес представляет диффузный характер поражения КА [15]. В 1992 г. были опубликованы результаты исследования, согласно которым ТБКА 136 поражений длиной более 20 мм сопровождалась низким успехом процедуры -89% и высокой частотой диссекции, острой окклюзии -11,1% [16]. В другом рандомизированном исследовании AMRO (Amsterdam-Rotterdam) оценивались непосредственные результаты ТБКА у 151 пациента с диффузными поражениями КА [17]. Частота возникновения острых осложнений составила 3,3%, а непосредственный успех вмешательства -79%. Результаты перечисленных исследований подтвердили влияние длины поражения КА на увеличение частоты острых осложнений и снижение первичного успеха коронарной ангиопластики [18]. Вместе с тем были авторы, которые опубликовали данные об отсутствии корреляционной взаимосвязи между протяженностью поражения КА и риском развития коронарных осложнений [19]. В другом исследовании на 1 447 пациентах, по результатам множественного регрессионного анализа также сообщалось о том, что протяженность поражения КА не является предиктором развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений [20]. Противоречивость результатов послужила поводом к детальному анализу, в ходе которого было выдвинуто предположение о наличии погрешности при проведении количественного измерения длины поражения КА [21].

Последующие значимые регистры (ERCTO, IRCTO), касающиеся проблемы эндоваскулярного лечения ХОКА, также подтвердили важность данного ангиографического показателя (протяженность окклюзии) как фактора риска в успехе ЧКВ [22]. По данным European Registry of Chronic Total Occlusion (ERCTO), длина поражения КА более 20 мм ассоциировалась с достоверно низким успехом реканализации хронической окклюзии (отношение рисков (ОР) 9,6; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,35-0,79, $p < 0,001$) [23]. В свою очередь, ряд исследователей считают, что протяженность поражения более 20 мм не является фактором риска безуспешности реваскуляризации ХОКА [24]. Несмотря на разногласия, встречаемые в литературных данных, и постоянные модификации основных критериев успеха ЧКВ, диффузные (протяженные) поражения изолированно или в сочетании с другими вышеперечисленными предикторами прогноза остаются важным ангиографическим фактором риска, влияющим на непосредственный клинический успех и отдаленные результаты эндоваскулярного лечения КА.

На сегодняшний день не существует общепризнанных критериев характеристики диффузного поражения коронарного русла, что нередко создает определенные трудности в выборе оптимального метода реваскуляризации [25]. Кроме того, возросший интерес к рассматриваемой проблеме, скорее всего, связан как с увеличением продолжительности жизни населения, так и с тенденцией «омоложения» атеросклеротического процесса, сопровождающегося ранним появлением сложных форм поражений КА [26]. Известно, что частота больных с диффузным поражением

коронарного русла неуклонно растет и составляет 40–50% [26]. В то же время на долю пациентов с пролонгированными стенозами КА приходится приблизительно 20% от всех ежегодно выполняемых ЧКВ [27]. Неоднозначно исследователи подходят к трактовке термина «многососудистое» поражение, нередко подменяя этим понятием определение диффузного или протяженного поражения коронарного русла. Под термином «многососудистого» поражения большинство авторов подразумевает наличие гемодинамически значимых сужений в бассейне 2 или 3 крупных эпикардиальных артерий [28]. Помимо традиционных ангиографических критериев, объединенных в группу сложных поражений, не стоит недооценивать значимость отдельных клинических факторов, влияние которых уже давно изучено на исход реваскуляризации [29]. Особое место отводится пациентам с сахарным диабетом (СД), так как они характеризуются более тяжелым и агрессивным течением атеросклероза с формированием протяженных поражений КА и вовлечением в процесс артерий малого диаметра [30]. Следует также отметить, что при диффузных поражениях нередко в атероматозный процесс вовлекается дистальное русло, тем самым ограничивая перспективность не только ЧКВ, но и аортокоронарного шунтирования (АКШ), вследствие большего риска интра- и послеоперационных осложнений [31].

На сегодняшний день не существует общепризнанных критериев характеристики диффузного поражения коронарного русла, что нередко создает определенные трудности в выборе оптимального метода реваскуляризации

За последние годы было разработано множество моделей стратификации риска, сосредоточенных на анатомической сложности и клиническом риске [32]. Лишь небольшое количество из этих шкал учитывают анатомическую сложность КА как основной предиктор исхода реваскуляризации миокарда. По мере развития интервенционных технологий прогностическая значимость классификации ACC/ACH была пересмотрена. Оценивая более 11 ангиографических критериев, традиционная модель рисков не включала такие важные параметры, как клиническая характеристика пациента, технические особенности проведения процедуры, опыт оператора и применение металлического эндопротеза [33]. Обществом сердечно-сосудистой ангиографии и интервенций (SCAI) была предложена новая систематизация морфологии коронарных поражений (таблица).

Разделение поражений на 2 группы, в зависимости от наличия или отсутствия критериев типа С и проходимости КА, позволило упростить подход в определении успеха ЧКВ и развития осложнений [14]. Шкала рисков, разработанная клиникой Мейо, продемонстрировала более полную информацию, так как опиралась на взаимосвязь клинических (возраст пациентов, острые сердечно-сосудистые состояния) и ангиографических факторов. В Mayo Clinic Risk Score была добавлена интегральная

Таблица. Классификация поражений коронарных артерий (адаптировано из Krone R.J., et al. 2008.)

Тип I (наибольшая вероятность успеха, наименьший риск)

- 1) нет критериев поражения, согласно ACC/AHA;
- 2) сосуд проходим.

Тип II

- 1) наличие хотя бы одного из следующих критериев ACC/AHA:
 - диффузный характер (протяженность > 2 мм);
 - чрезмерная извитость проксимального сегмента;
 - изгиб >90 градусов;
 - невозможность защитить крупную боковую ветвь;
 - дегенерация венозного шунта с рыхлым поражением;
- 2) сосуд проходим.

Тип III

- 1) нет критериев поражения, согласно ACC/AHA;
- 2) окклюзия сосуда.

Тип IV (наименьшая вероятность успеха, максимальный риск)

- 1) наличие хотя бы одного из вышеперечисленных критериев ACC/AHA;
- 2) окклюзия сосуда.

оценка наличия 8 морфологических вариантов, что обеспечило лучший метод оценки рисков для прогнозирования развития сердечно-сосудистых осложнений [34].

К тому же нет однозначного ответа на вопрос, являются ли термины диффузные и протяженные поражения КА взаимозаменяемыми. Safian R.D. и соавт. придерживаются несколько другой точки зрения, полагая, что эти два понятия не являются тождественными в силу того, что протяженными стенозами они называют поражения длиной более 10 мм, а диффузными – те поражения, которые характеризуются наличием нескольких стенозов (не менее трех) со степенью сужения более 50% в одной из венечных артерий [35]. Исходя же из общепринятой классификации морфологии повреждений КА, диффузными поражениями традиционно принято считать протяженные стенозы длиной более 20 мм [11].

Резюмируя данные литературы, можно констатировать, что диффузные поражения коронарного русла характеризуются сочетанием пролонгированных стенозов или окклюзий крупных эпикардиальных артерий. При этом отличительной особенностью является сочетание множественных гемодинамически значимых стенозов (более 70%), отделенных друг от друга «нормальными» участками в одной и той же артерии; либо наличие гемодинамически значимого стенозирования КА на значительном протяжении [36].

ИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА В ЛЕЧЕНИИ ДИФфуЗНЫХ ПОРАЖЕНИЙ КОРОНАРНОГО РУСЛА

В течение ряда десятилетий транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика (ТБКА) была общепризнанным стандартом в лечении пациентов с одностенотическим поражением КА простой морфологии [37]. Так, по данным одного из метаанализов, частота непосредственного успеха ТБКА составляла 90%, частота комбинированного показателя летальности и острого инфаркта миокарда – менее 5% [38]. Но несмотря на относитель-

ную безопасность метода и удовлетворительный первичный успех процедуры, баллонная ангиопластика имела значительные ограничения в лечении сложных морфологических вариантов поражений венечного русла [39]. С накоплением опыта, совершенствованием технологий и инструментального оснащения чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) позволили расширить показания в лечении пациентов с морфологическими неблагоприятными формами поражений КА [40].

Первые попытки лечения протяженных и диффузных сужений методом баллонной ангиопластики показали противоречивые результаты. В ряде исследований ТБКА длинных поражений сопровождалась высоким процентом развития острых осложнений (диссекции сосудистой стенки и острой окклюзии) [35]. Согласно данным этих работ, острую окклюзию наблюдали в 9–14% случаев у пациентов с протяженными стенозами (более 10 мм) против 1–6% у пациентов с поражениями длиной менее 10 мм. Результаты других наблюдений, проводившихся в то же время, не выявили прямой зависимости между длиной поражения и частотой развития острых осложнений. Неоднозначность результатов исследований на сегодняшний день можно объяснить лишь тем, что не было строгой рандомизации пациентов. Главным образом, отсутствовали документированные различия по клиническим параметрам, по морфологии поражения КА, по использованию баллонных катетеров определенной длины или других устройств [21].

Известно, что протяженность поражения является независимым предиктором рестеноза в отдаленном периоде наблюдения после вмешательства [3]. Сравнительно небольшое количество клинических исследований, посвященных вышеупомянутой проблематике, продолжили изучение и разработку технологий с применением новых баллонных катетеров большей длины (30–40 мм). По данным Brumer J.F. с соавт. (1991), у пациентов, подвергаемых ТБКА с применением длинных баллонных катетеров, частота развития острых осложнений (диссекции, острой окклюзии) была значительно ниже по сравнению с группой пациентов при использовании баллонов стандартной длины (10–20 мм). Этот феномен обусловлен равномерным распределением давления баллона по длине пораженного сегмента, особенно в участке перехода в здоровую ткань, тем самым снижая вероятность диссекции интимы на границы указанного участка [19]. В случаях, когда определялось значительное и резкое уменьшение калибра КА, использовались так называемые «трапециевидные» или «конусовидные» баллоны. Основным преимуществом последних было снижение частоты возникновения острых осложнений за счет постепенного уменьшения диаметра на 0,5 мм каждые 25 мм длины баллона. К сожалению, несмотря на удовлетворительные непосредственные результаты после вмешательства, попытки рутинного внедрения в клиническую практику длинных баллонов в лечении протяженных стенозов не увенчались успехом. Частота развития рестеноза в отдаленном периоде по-прежнему составляла 50–55% [41].

Вопросам патогенеза, профилактики и лечения рестеноза посвящено большое количество печатных работ

[42–44]. При систематизации основных причин рестенозирования особое место занимают эластическое спадение просвета сосуда, пристеночное тромбообразование и гиперплазия интимального слоя, приводящие к патологическому ремоделированию участка повреждения артерии. Ключевым фактором, запускающим ремоделирование, считается локальное изменение напряжения сдвига линейной скорости кровотока. Во время баллонной ангиопластики просвет сосуда увеличивается, а скорость кровотока уменьшается, что приводит к констриктивному ремоделированию с уменьшением диаметра сосуда, которое вместе с ростом неоинтимы восстанавливает скорость кровотока и напряжение сдвига [42]. Экспериментальные модели показали, что главенствующая роль в развитии структурной перестройки сосудистой стенки отводится избыточной пролиферации гладкомышечных клеток и гиперплазии неоинтимы. Впервые в крупном рандомизированном исследовании Multi-Hospital Eastern Anlantic Restenosis Trial (M-Heart) была выявлена прямая корреляция между протяженностью поражения и развитием рестеноза в дилатированном сегменте КА [43]. Авторы исследования установили, что длина поражения 7–28 мм способствовала развитию рестенозирования в 49% случаев. В 90-х годах прошлого столетия продолжались активные поиски и внедрение новых методик с целью снижения частоты развития рестенозического процесса. Однако широкое использование различных интервенционных технологий (ангиопластики, режущего баллона, ротационной атерэктомии, лазерной ангиопластики) не показало обнадеживающих результатов [44].

С внедрением голометаллических стентов (ГМС) началась новая веха в развитии интервенционной кардиологии. Имплантация металлического эндопротеза позволила снизить частоту рестенозирования за счет предотвращения отрицательного ремоделирования сосудистой стенки. Данные первых рандомизированных исследований The Stent Restenosis Study (STRESS) и The Belgium Netherlands Benestent Trial (BENESTENT) показали большую эффективность стентирования перед традиционной баллонной ангиопластикой [45]. В отдаленном периоде наблюдения у пациентов с локальными поражениями частота рестеноза в группе стентирования составила 31% против 42,1% ($p=0,046$) в группе баллонной ангиопластики [46]. В многоцентровом исследовании ADVANCE были подтверждены результаты предыдущих работ [47]. Всего в исследование было включено 437 пациентов с одностенным поражением длиной от 20 до 50 мм. Пациенты были рандомизированы на две группы с имплантацией дополнительного ГМС и без него. Процедура ТБКА была выполнена каждому больному с достижением хорошего ангиографического результата. Из них 149 больным (34%) ввиду неудовлетворительного первичного успеха ТБКА потребовалось проведение экстренного ЧКВ со стентированием. К девяти месяцам наблюдения не было выявлено статистически значимых различий по частоте возникновения больших сердечно-сосудистых событий, но в группе больных, подвергнутых дополнительному стентированию, отмечалось уменьшение частоты рестеноза. Тем не

менее результаты использования металлического эндопротеза в лечении диффузных и протяженных стенозов не были столь обнадеживающими.

В своей работе Kobayashi с соавт. отмечали, что увеличение длины стентированного участка сопряжено со снижением клинической эффективности вмешательства и увеличением частоты рестеноза в отдаленном периоде. В исследование было включено 725 пациентов, которым за период с 1995 по 1996 г. выполнялась имплантация металлического эндопротеза. В зависимости от длины стентированного сегмента пациенты были рандомизированы на три группы: в 1 группу ($n=565$) вошли пациенты с протяженностью поражения менее 20 мм, во 2 группу ($n=278$) – с длиной поражения 20–35 см и в 3 группу ($n=247$) с протяженностью поражения более 35 см. По сравнению с 1 группой частота рестеноза в 3 группе была значительно выше (47,2 против 23,9%, $p<0,01$) и сопоставима с результатами [48]. В другом исследовании на 2 736 пациентах были получены аналогичные результаты, по данным которых была выявлена корреляционная связь между протяженностью поражения и риском развития рестеноза [49]. В зависимости от длины поражения пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа с протяженностью стеноза менее 15 мм, 2-я группа – более 15 мм. В 1-й группе показатель однолетней выживаемости (73,3%) и частота рестеноза (27,9%) были существенно ниже по сравнению со 2-й группой (80 и 36,9%) соответственно, $p<0,001$. По данным многофакторного анализа, протяженность поражения, наряду с увеличением количества имплантируемых стентов, были независимыми предикторами развития рестеноза и больших сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде. Таким образом, имплантация двух и более ГМС «внахлест» («overlapping»), ввиду полученных неудовлетворительных результатов, требовала поиска новых перспективных методов лечения.

С целью уменьшения «металлонасыщенности», возникающей за счет перекрытия краев стентов при имплантации их «внахлест», Colombo и соавт. предложили тактику так называемого «локального» или точечного стентирования («spot-stenting»), при которой металлический эндопротез имплантировался только в область гемодинамически значимого поражения [50]. В исследовании рандомизации подверглись 101 пациент с 130 протяженными поражениями КА в зависимости от методики стентирования («локального» под контролем внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ) и последовательной имплантации стентов «внахлест»). Через 6 месяцев частота возникновения больших сердечно-сосудистых событий и повторной реваскуляризации целевого стеноза были достоверно ниже в группе «локального» стентирования по сравнению с контрольной группой (22 против 38%, $p<0,05$ и 19 против 34%, $p<0,05$ соответственно). Метод «локального» стентирования характеризовался удовлетворительными результатами ЧКВ и значительным снижением частоты рестеноза в отдаленном периоде [50].

Значительные успехи в лечении рассматриваемой категории пациентов были получены с началом исполь-

зования стентов с лекарственным покрытием (СЛП). Согласно результатам многочисленных исследований (E-SIRIUS, C-SIRIUS, DIRECT и SVET), лучшие отдаленные результаты ЧКВ у больных с протяженными поражениями КА были получены при применении сиролимус-покрытых стентов по сравнению с металлическими эндопротезами [51]. Известно, что в качестве лекарственного покрытия, препятствующему пролиферации и разрастанию неоинтимы, чаще всего используются цитотоксические препараты группы лимусов (сиролимус, эверолимус, зотаролимус, миолимус, такролимус, биолимус А9), а также противоопухолевый препарат паклитаксел.

Результаты рандомизированных исследований, посвященных использованию стентов с антипролиферативным покрытием при диффузных поражениях КА, показали достоверное снижение частоты рестеноза в отдаленном периоде по сравнению с ГМС [52, 53]. По данным метаанализа, объединяющего результаты крупных исследований SPIRIT, XIENCE V, из 323 пациентов с длинными поражениями КА (≥ 35 мм) после имплантации эверолимус-покрытых стентов в отдаленном периоде наблюдения частота кардиальных осложнений составила 9,2%, частота повторной реваскуляризации целевого поражения -8,9%, при этом частота позднего тромбоза стента составила 1,6% [54]. В другом крупном регистре Suh J. и соавт., куда были включены 3 157 больных после имплантации сиролимус- и эверолимус-покрытых стентов, было отмечено увеличение позднего тромбоза стента с протяженностью поражения $>31,5$ мм [55]. Однако обратной стороной медали стала проблема, связанная со случаями позднего и очень позднего тромбоза стентов. Подобные явления исследователи объясняют запаздывающей эндотелизацией поверхности стента. В конечном счете подход к использованию стентов с лекарственным покрытием

стал более взвешенным и обоснованным, а также более дифференцированным с учетом как состояния больного, так и показаний к эндоваскулярному лечению. С целью решения данной проблемы были разработаны стенты нового поколения с биodeградируемым полимером на основе полимолочной кислоты, покрытым тонким слоем цитотоксического препарата [56]. За счет медленного рассасывания полимера и дозированного высвобождения цитостатического вещества стент обеспечивает низкую частоту рестенозирования и своевременную эндотелизацию поверхности стентированного участка. В многоцентровом исследовании meriT-3 были изучены результаты применения сиролимус-покрытых стентов нового поколения в лечении пациентов с различными формами поражения коронарного русла [56]. В работу было включено 1 161 пациент, из них 933 пациента имели диффузные и пролонгированные стенозы КА. Средняя протяженность стентированного участка составила $23,1 \pm 3,2$ мм. Через год наблюдения суммарная частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий составила 26 (2,3%) случаев, частота повторной реваскуляризации составила 6 (0,52%) случаев, у 1 (0,02%) пациента был выявлен острый тромбоз стента. В настоящий момент в рамках многоцентровых исследований meriT-4 и meriT-5 продолжается изучение сравнительной эффективности и безопасности очень длинных сиролимус-покрытых стентов в лечении стенозов протяженностью более 46 мм.

В то же время использование длинных стентов для лечения пациентов с диффузными стенозами коронарных артерий (КА) потенциально может снизить как экономические затраты на проведение процедуры, так и риск развития аневризматических расширений в области «стыка» стентов [55], формирующихся за счет выделения двойной дозы цитотоксического вещества в этом участке.



ЛИТЕРАТУРА

1. Puricel S, Arroyo D, Corpataux N, Baeriswyl G, Lehmann S, Kallinikou Z, et al. Comparison of everolimus- and biolimus-eluting coronary stents with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Mar 3;65(8):791-801. PubMed PMID: 25720622.
2. Polavarapu A, Polavarapu RS, Prajapati J, Thakkar K, Raheem A, Mayall T, et al. Clinical Outcomes from Unselected «Real-World» Patients with Long Coronary Lesion Receiving 40 mm Biodegradable Polymer Coated Sirolimus-Eluting Stent. *Scientifica (Cairo)*. 2015;2015. PubMed PMID: 26579328.
3. Serruys PW, Chevalier B, Dudek D, Cequier A, Carrié D, Iniguez A, et al. A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015 Jan 3;385(9962): 43-54. PubMed PMID: 25230593.
4. Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, DiSciascio G, Deligonul U, Topol EJ, et al. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease. Implications for patient selection. Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. *Circulation*. 1990 Oct; 82(4):1193-202. PubMed PMID: 2401060.
5. Tuzcu EM, Simpfendorfer C, Badhwar K, Chambers JC, Domti K, Franco J, et al. Determinants of primary success in elective PEA for significant narrowing of a single major coronary artery. *J Am Coll Cardiol*. 1988; 62:873-875.
6. Madhavan MV, Tarigopula M, Mintz GS, Maehara A, Stone GW, Généreux P. Coronary artery calcification: pathogenesis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol*. 2014 May 6;63(17):1703-14. PubMed PMID: 24530667.
7. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary artery stenosis. *Lancet*. 1978; 1(8058):263.
8. Popma JJ, Kuntz RE, Baim DS. A decade of improvement in the clinical outcomes of percutaneous coronary intervention for multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 2002 Sep 24; 106(13):1592-4. PubMed PMID: 12270845.
9. Goettsch C, Hutcheson JD, Aikawa E. MicroRNA in cardiovascular calcification: focus on targets and extracellular vesicle delivery mechanisms. *Circ Res*. 2013 Mar 29;112(7):1073-84.
10. Klein LW, Krone RJ. Angiographic characterization of lesion morphology. *Cardiac Interventions Today*. 2008. Jul/Aug: 44-49.
11. Ryan TJ, Faxon DP, Gunnar RM, Kennedy JW, King SB, Loop FD et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures. *Circulation*. 1988;78:486-502.
12. Angeras O, Albertsson P, Karason K, Ramunddal T, Matejka G, James S, et al. Evidence for obesity paradox in patients with acute coronary syndromes: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. *Eur Heart J*. 2013 Feb; 34(5):345-53. PubMed PMID: 22947610.
13. Tan K, Sulke N, Taub N, Sowton E. Clinical and lesion morphologic determinants of coronary angioplasty success and complications: current experience. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:855-865. PubMed PMID: 7884088.
14. Krone RJ, Shaw RE, Klein LW, Block PC, Anderson HV, Weintraub WS, et al. Evaluation of the ACC/AHA and the SCAI lesion classification system in the current «stent» era of coronary interventions (from the ACC-National Cardiovascular Data Registry). *Am J Cardiol*. 2003; 92:389-394. PubMed PMID: 12914867.
15. Lemos PA, Hoyer A, Goedhart D, Arampatzis CA, Saia F, van der Giessen WJ, et al. Clinical, angi-

- ographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients: an evaluation from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rot-terdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study. *Circulation*. 2004 Mar 23;109(11):1366-70. PubMed PMID: 14993127.
15. Myler RK, Shaw RE, Stertzer SH, Hecht HS, Ryan C, Rosenblum J, et al. Lesion morphology and coronary angioplasty: Current experience and analysis. *J Am Coll Cardiol*. 1992 Jun; 19(7):1641-52. PubMed PMID: 1593061.
 16. Appelman YE, Piek JJ, Strikwerda S, Tijssen JG, de Feyter PJ, David GK, et al. Randomized trial of excimer laser angioplasty vs. balloon angioplasty for treatment of obstructive coronary artery disease. *Lancet*. 1996 Jan 13;347(8994):79-84. PubMed PMID: 8538345.
 17. Meier B, Gruentzig AR, Hollman J, Ischinger T, Bradford JM. Does length or eccentricity of coronary stenoses influence the outcome of transluminal dilatation? *Circulation*. 1983; 67:497-499.
 18. Savage MP, Goldberg S, Hirshfeld JW, Bass TA, MacDonald RG, Margolis JR, et al. Clinical and angiographic determinants of primary coronary angioplasty success. M-HEART investigators. *J Am Coll Cardiol*. 1991 Jan;17(1):22-8. PubMed PMID: 1987229.
 19. Hermans WR, Foley DP, Rensing BJ, Rutsch W, Heyndrickx GR, Danchin N, et al. Usefulness of quantitative and qualitative angiographic lesion morphology, and clinical characteristics in predicting major adverse cardiac events during and after native coronary balloon angioplasty. *Am J Cardiol*. 1993;72:14-20. PubMed PMID: 8517422.
 20. Huang Z, Chen HW, Katoh O, Nakamura S. Evaluation of long stent implantation in diffuse coronary lesions for octogenarians. *J Geriatr Cardiol*. 2005;2(1):29-35.
 21. Tomasello SD, Giubilato S, Rubartelli P et al. TCT-190 Percutaneous Coronary Intervention Versus Medical Therapy For Coronary Chronic Total Occlusion: Result From The Italian Registry Of Chronic Total Occlusion (IRCTO). *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64:65.
 22. Valenti R, Migliorini A, Signorini U, Vergara R, Parodi G, Carrabba N, et al. Impact of complete revascularization with percutaneous coronary intervention on survival in patients with at least one chronic total occlusion. *Eur Heart J*. 2008 Oct;29(19):2336-42. PubMed PMID: 18682446.
 23. Galassi AR, Tomasello SD, Reifart N, Werner GS, Sianos G, Bonnier H, et al. In-hospital outcomes of percutaneous coronary intervention in patients with chronic total occlusion: insights from the ERCTO (European Registry of Chronic Total Occlusion) registry. *EuroIntervention*. 2011 Aug;7(4):472-9. PubMed PMID: 21764666.
 24. Lozano I, Capin E, de la Hera JM, Llosa JC, Carro A, López-Palop R. Diffuse Coronary Artery Disease Not Amenable to Revascularization: Long-term Prognosis. *Rev. Esp. Cardiol*. 2015;68(7):631-3. PubMed PMID: 25936615.
 25. Бокерия Л.А., Алексина Б.Г., Бузиашвили Ю.И., Голухова Е.З., Никитина Т.Г., Стафиров А.В. и др. Рентгеноэндоваскулярная хирургия в лечении больных ишемической болезнью сердца с морфологически неблагоприятными формами диффузного поражения венечного русла. Грудная и серд.-сосуд. хир., 2008, 4: 30-36.
 26. Xu B, Gao RL, Zhang RY, Wang HC, Li ZQ, Yang YJ, et al. Efficacy and safety of FIREHAWK abluminal groove filled biodegradable polymer sirolimus-eluting stents for the treatment of long coronary lesions: nine-month angiographic and one-year clinical results from TARGET I trial long cohort. *Chin Med J (Engl)*. 2013 Mar; 126(6):1026-32. PubMed PMID: 23506573.
 27. Di Mario C, Mara S, Flavio A, Imad S, Antonio M, Anna P, et al. Single vs multivessel treatment during primary angioplasty: results of the multicentre randomised HEpacoat for cuLPrit or multivessel stenting for Acute Myocardial Infarction (HELP AMI) Study. *Int J Cardiovasc Intervent*. 2004;6(3-4):128-33. PubMed PMID: 16146905.
 28. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet*. 2013; 381(9867):639-50. PubMed PMID: 23439103.
 29. Uddin SN, Malik F, Bari MA, Siddiqui NI, Khan GK, Rahman S, et al. Angiographic severity and extent of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mymensingh Med J*. 2005 Jan;14(1):32-7. PubMed PMID: 15695951.
 30. Shuhaiber JH, Evans AN, Massad MG, Geha AS. Mechanisms and future directions for prevention of vein graft failure in coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002 Sep;22(3):387-96. PubMed PMID: 12204729.
 31. Kolh P, Windecker S. ESC/EEACTS Guideline on myocardial revascularization 2014. *Eur Heart J*. 2014 Dec 7;35(46):3235-6. PubMed PMID: 25482397.
 32. Singh M, Lennon RJ, Holmes DR Jr, Bell MR, Rihal CS. Correlates of procedural complications and a simple integer risk score for percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40:387-93.
 33. Singh M, Rihal CS, Lennon RJ, Garratt KN, Holmes DR Jr. Comparison of Mayo Clinic risk score and American College of Cardiology/American Heart Association Lesion Classification in the Prediction of Adverse Cardiovascular Outcome Following Percutaneous Coronary Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jul 21;44(2):357-61. PubMed PMID: 15261931.
 34. Safian RD, Freed MS. The Manual of Interventional Cardiology. 3rd ed. Physicians Press; 2001.
 35. McNeil M, Buth K, Brydie A, MacLaren A, Baskett R. The impact of diffuseness of coronary artery disease on the outcomes of patients undergoing primary and reoperative coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31(5):827-833.
 36. Wilensky RL, Selzer F, Johnston J, Laskey WK, Klugherz BD, Block P, et al. Relation of percutaneous coronary intervention of complex lesions to clinical outcomes (from the NHLBI Dynamic Registry). *Am J Cardiol*. 2002;90:216-221.
 37. Reifart N, Schwa F, Preusler W, Starger H, Hoffmann M. Results of FTCA in more than 5000 patients without surgical standby in the same center (abstr). *J Am Coll Cardiol*. 1992;229:19.
 38. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation*. 2007 Mar 20;115(11):1440-55. PubMed PMID: 17344324.
 39. Kamineni R, Heuser R. New Approaches to Long Lesions. *J Interv Cardiol*. 2004 Dec; 17(6):405-9.
 40. Tenaglia AN, Zidar JP, Jackman JD Jr, Fortin DF, Krucoff MW, Tchong JE, et al. Treatment of long coronary artery narrowings with long angioplasty balloon catheters. *Am J Cardiol*. 1993 Jun 1;71(15):1274-7. PubMed PMID: 8498366.
 41. Dussailant GR, Mintz GS, Pichard AD, Kent KM, Satter LF, Popma JJ, et al. Small stent size and intimal hyperplasia contribute to restenosis: a volumetric intravascular ultrasound analysis. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26:720-4. PubMed PMID: 7642865.
 42. Hirshfeld JW Jr, Schwartz JS, Jugo R, MacDonald RG, Goldberg S, Savage MP, et al. Restenosis after coronary angioplasty: A multivariate statistical model to relate lesion and procedure variables to restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:647-56.
 43. Appleman YE, Piek J, Redekop WK, et al. Excimer laser angioplasty versus balloon angioplasty in longer coronary lesions: A multivariate analysis. *Circulation*. 1995;92:1-74.
 44. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, et al. A randomised comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1994 Aug 25;331(8):496-501. PubMed PMID: 8041414.
 45. Sawada Y, Nosaka H, Kimura T et al. Initial and six-month outcome of Ralmaz-Schatz stent implantation: STRESS/BENESTENT equivalent versus nonequivalent lesions. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:252.
 46. Serruys PW, Foley DP, Suttrop MJ, Rensing BJ, Suryapranata H, Materne P, et al. A randomized comparison of the value of additional Stenting after optimal balloon angioplasty for long coronary lesions: final results of the additional value of NIR stents for treatment of long coronary lesions (ADVANCE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Feb 6;39(3):393-9. PubMed PMID: 11823075.
 47. Kobayashi Y, De Gregorio J, Kobayashi N, Akiyama T, Reimers B, Finci L, et al. Stented segment length as an independent predictor of restenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34:651-659.
 48. Kastrati A, Elezi S, Dirschinger J, Hadamitzky M, Neumann FJ, Schomig A. Influence of lesion length on restenosis after coronary stent placement. *Am J Cardiol*. 1999; 83: 1617-22.
 49. Colombo AI, De Gregorio J, Moussa I, Kobayashi Y, Karvouni E, Di Mario C, et al. Intravascular ultrasound-guided percutaneous transluminal coronary angioplasty with provisional spot stenting for treatment of long coronary lesions. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38:1427-1433. PubMed PMID: 11691519.
 50. Kereiakes DJ, Wang H, Popma JJ, Kuntz RE, Donohoe DJ, Schofer J, et al. Periprocedural and late consequences of overlapping cypher sirolimus-eluting stents, pooled analysis of five clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(1):21-31.
 51. Roy P, Okabe T, Pinto Slottow TL, Steinberg DH, Smith K, Torguson R, et al. Correlates of clinical restenosis following intracoronary implantation of drug-eluting stents. *Am J Cardiol*. 2007;100:965-969. PubMed PMID: 17826379.
 52. Hermiller JB, Razner A, Cannon L, Gurbel PA, Kutcher MA, Wong SC, et al. Outcomes with the polymer-based paclitaxel-eluting TAXUS stent in patients with diabetes mellitus: the TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1172-1179.
 53. Lozano I, Capin E, de la Hera JM, Llosa JC, Carro A, López-Palop R. Diffuse Coronary Artery Disease Not Amenable to Revascularization: Long-term Prognosis. *Rev. Esp. Cardiol*. 2015; 68(7): 629-640.
 54. Suh J, Park DW, Lee JY, Jung IH, Lee SW, Kim YH, et al. The relationship and threshold of stent length with regard to risk of stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010 Apr; 3(4):383-9. PubMed PMID: 20398864.
 55. Jain RK, Chakravarthy P, Shetty R, Ramchandra P, Polavarapu RS, Wander GS, et al. One-year outcomes of a BioMime Sirolimus-Eluting Coronary Stent System with a biodegradable polymer in all-comers coronary artery disease patients: The meriT-3 study. *Indian Heart J*. 2016 Sep - Oct;68(5):599-603. PubMed PMID: 27773396.

ДИНАМИКА ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СИНУСОВОГО РИТМА

Цель: оценить динамику диастолической функции (ДФ) левого желудочка (ЛЖ) при различных вариантах восстановления синусового ритма (СР). **Материалы и методы:** обследовано 153 пациента с неклапанной формой ФП длительностью от 48 часов до 6 месяцев. Все пациенты делились на 3 группы. В 1-ю – включены 49 пациентов, у которых СР восстанавливался с помощью медикаментозной терапии; во 2-ю – 57 пациентов, у которых СР восстанавливался с помощью электроимпульсной терапии (ЭИТ); в 3-ю – 47 пациентов, которым проводилась радиочастотная изоляция легочных вен (РЧИ ЛВ). Всем пациентам проводилось ЭХО-кардиографическое исследование (ЭХО КГ) на момент ФП, а также на 1, 3, 15-е сутки и через 6 месяцев после восстановления СР с оценкой систолической и диастолической функции ЛЖ, толщины стенок миокарда, передне-заднего размера (ПЗР) левого предсердия (ЛП), объема ЛП, а также времени восстановления функции ЛП по скорости пика А трансмитрального потока (ТМП). **Результаты:** исходно и в течение всего периода наблюдения диастолическая дисфункция (ДД) ЛЖ оказалась более выражена в группе пациентов, которым проводилась РЧИ ЛВ: исходно пик Е ТМП был достоверно ниже, чем в других группах ($p < 0,05$); Е', характеризующий активный компонент диастолы, на фоне ФП и при наблюдении до 6 месяцев также был самым низким в данной группе ($p < 0,05$); Е/Е' на фоне ФП, в 1-е сутки и до 6 месяцев после восстановления СР – самым высоким оказался при РЧИ ЛВ ($p < 0,05$). Причем в данной группе отмечалось наиболее выраженное снижение Е/Е' при отсутствии рецидивов ФП в течение 6 месяцев. Во всех группах Е' при измерении на фоне ФП оказался выше, чем при оценке его после восстановления СР. Вместе с тем отношение Е/Е' при измерении на фоне ФП в группах консервативной терапии и РЧИ ЛВ оказалось ниже, чем после восстановления СР, а в группе ЭИТ достоверно не менялось.

Выводы: при оценке ДФ ЛЖ на фоне ФП и в динамике на СР вызывает сомнение достоверность таких показателей, как Е' и Е/Е', что требует поиска новых маркеров, отражающих ДФ ЛЖ у пациентов с ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, диастолическая функция левого желудочка, кардиоверсия, восстановление синусового ритма.

T.Y. GROMYKO, S.A. SAYGANOV, MD, Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

THE DYNAMICS OF DIASTOLIC FUNCTION OF THE LEFT VENTRICLE AT PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AT VARIOUS METHODS OF SINUS RHYTHM RECOVERY

Aim. To estimate the dynamics of diastolic function (DF) of the left ventricle (LV) at patients with atrial fibrillation (AF) at various methods of sinus rhythm (SR) recovery. **Material and methods.** We examined 153 patients with the nonvalvular AF lasting from 48 hours to 6 months. All patients were divided in 3 groups. In group 1 (49 patients) SR was restored medically, in the group 2 (57 patients) SR was restored by means of electrical cardioversion (ECV), in the group 3 (47 patients) underwent radio-frequency isolation of pulmonary veins (RFI PV). Echocardiography was performed to all patients at the time of AF, and also on 1, 3, 15 days and in 6 months after recovery of SR with an assessment systolic and the diastolic function of left ventricle (LV), thickness of walls of a myocardium, the front and back size of the left atrial (LA), volume of LA, and also time of restoration of the LA function on a transmitral flow – peak A. **Results.** Initially and during the period of observation the diastolic dysfunction (DD) of LV has been severe in group of RFI PV: at time of AF the peak of E was below, than in other groups ($p < 0,05$); E', the characterizing active component of a diastola, at time of AF and within 6 months after SR recovery also was the lowest in this group ($p < 0,05$); E/E' at time of AF and up to 6 months after restoration of SR – the highest has turned out at group of RFI PV ($p < 0,05$). And in this group the most expressed decrease of E/E' was noted at patients without paroxysms of AF. In all groups E' in the presence of AF was higher than after SR recovery. And also E/E' was noted below at time of AF than after SR recovery at groups of medical restoration and RFI PV, and in group of ECV this parameter didn't change.

Conclusions: at patients with AF such parameters as E' and E/E' didn't appeared true regarding DF LV, that demands search of the new markers DF LV at patients with AF.

Keywords: atrial fibrillation, cardioversion, recovery of a sinus rhythm, diastolic function, left ventricle.

В последние годы все большее внимание исследователей привлекает возможность изучения функции миокарда в фазу диастолы, т.е. диастолической функции (ДФ) левого желудочка (ЛЖ). Еще в 1976 г. Braunwald E. подтверждает важность изучения данной проблемы: «...без расслабления и диастолы не может быть последующего сокращения и систолы...» [4].

ДФ ЛЖ определяется с помощью измерения таких параметров, как скорость активного диастолического расслабления ЛЖ (длительность изоволюмического расслабления (IVRT)) и структура диастолического наполнения ЛЖ, оцениваемые с помощью доплеровского исследования кровотока через атриовентрикулярные клапаны; конечно-диастолическое давление в ЛЖ (КДД ЛЖ) и среднее давление в левом предсердии (ЛП), а также эффективность сокращений предсердий [12, 14].

Известно, что при постановке диагноза ФП необходимо полноценное эхокардиографическое обследование пациента, однако до сих пор не существует точных параметров прогнозирования рецидива ФП. В последние годы все больше работ посвящено оценке диастолической функции ЛЖ (ДФ ЛЖ), ведь ее нарушения могут быть предикторами возникновения новых случаев ФП [5].

Для определения типа диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ I. Van Dam и соавт. в 1988 г. предложили использовать соотношение скоростей пиков Е и А трансмитрального (ТМ) кровотока [15].

При нарушении расслабления ЛЖ снижение давления в нем во время диастолы происходит значительно медленнее, что приводит к снижению скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (пик Е), постепенно увеличивается объем его наполнения и возрастает скорость сокращения левого предсердия (пик А). Прогрессирующее нарушение расслабления ЛЖ приводит к увеличению КДД и повышению давления в ЛП [12, 14].

Известно, что при нарушении ДФ ЛЖ возрастает также время его изоволюмического расслабления (IVRT), меняется структура его диастолического наполнения, возрастает КДД ЛЖ и среднее давление в ЛП [16].

При повышении жесткости миокарда происходит снижение градиента давления между основанием и верхушкой ЛЖ, что приводит к снижению скорости раннего диастолического потока в полости ЛЖ (V_p). Данный параметр измеряется с помощью метода М-модального цветного доплера. V_p отрицательно коррелирует с инвазивным показателем «тау», и его можно использовать как неинвазивный критерий оценки левожелудочковой релаксации [7].

Кроме того, данный показатель не зависит от ЧСС и нагрузки на ЛЖ и, следовательно, может являться дополнительным маркером оценки ДФ ЛЖ у пациентов с ИБС и нарушениями ритма сердца [2].

Тканевой доплер (ТД) является более новой, сложной техникой, используемой для оценки динамики наполнения ЛЖ. Эта техника используется для измерения скорости продольного миокардиального сокращения ЛЖ. Данная методика позволяет отделить внутренний вклад ЛЖ от величины преднагрузки. Тканевая скорость, измеренная во время фазы раннего наполнения ЛЖ (Е'),

характеризует активный компонент диастолы [11]. А по отношению E/E' можно судить о повышении среднего давления наполнения как ЛП ($E/E' > 15$), так и конечного диастолического давления ЛЖ, что является одним из ключевых параметров оценки ДФ ЛЖ, в том числе у пациентов с ФП [11]. Также этот показатель (E/E') хорошо коррелирует с коэффициентом «тау», отражающим снижение давления в левом желудочке в период релаксации [9].

Однако в настоящее время все еще остается много спорных вопросов относительно достоверности различных методов оценки ДФ ЛЖ у пациентов с ФП.

Целью нашего исследования было проанализировать динамику ДФ ЛЖ у пациентов с ФП при различных способах восстановления синусового ритма (СР) до и после кардиоверсии, а также определить наиболее достоверные эхокардиографические параметры оценки ДФ ЛЖ при ФП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 153 пациента (83 мужчины и 70 женщин) со средним возрастом 62,7 (36–81). У всех больных был установлен диагноз неклапанной формы ФП длительностью от 24 часов до 6 месяцев, с фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) $> 40\%$. Все пациенты были распределены в 3 группы. В первую включены 49 пациентов, у которых СР восстанавливался с помощью медикаментозной терапии; во вторую – 57 пациентов, у которых СР восстанавливался с помощью электроимпульсной терапии (ЭИТ); в третью – 47 пациентов, которым проводилась радиочастотная изоляция легочных вен (РЧИ ЛВ). Критериями исключения считали ФВ ЛЖ $< 40\%$, ХСН III – IV ФК (NYHA), клапанные пороки сердца. Сравниваемые группы исходно не имели достоверных различий по возрасту и сопутствующей патологии (ИБС, гипертоническая болезнь (ГБ), сахарный диабет 2-го типа (СД), ожирение, ХСН I – II ФК (NYHA)), а наличие сочетанной патологии не отражалось на прогнозах по наличию или отсутствию пароксизмов ФП в исследуемых группах (табл. 1). Пациентам с ГБ проводилась адекватная гипотензивная терапия с достижением целевых значений АД; клинические формы ИБС относились к стабильной стенокардии I–II ФК, а также включали в себя наличие инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе и не требовали реваскуляризации миокарда на момент исследования. У пациентов с СД достигались целевые показатели гликемии на фоне сахароснижающей терапии. Пациенты с ХСН I – II ФК (NYHA) также получали оптимальную медикаментозную терапию и были компенсированы. Всем пациентам накануне восстановления ритма проводили чреспищеводное ЭХО-кардиографическое исследование (ЧП ЭХО КГ) на предмет исключения тромбов в ушке ЛП. Все пациенты получали антикоагулянты в соответствии с рекомендованной шкалой CHA2DS2VASc. Консервативную антиаритмическую терапию (ААТ) во всех группах проводили путем назначения Пропафенона (при отсутствии противопоказаний к назначению 1С класса ААТ) или Амиодарона до кардиоверсии и в качестве поддерживающей терапии после эффективного восстановления СР. Выбор ААТ досто-

Таблица 1. Клинико-демографические показатели и наличие сопутствующей патологии у больных в исследуемых группах

	Конс. (n = 49)	ЭИТ (n = 57)	РЧ (n = 47)	p
Мужчины	21 (42,9%)	40 (70,2%)	22 (46,8%)	>0,05
Женщины	28 (57,1%)	17 (29,8%)*	25 (53,2%)	<0,05
ИМТ	1,9 ± 0,2	2,1 ± 0,2	1,9 ± 0,2	>0,05
АГ	29 (59,2%)	41 (72%)	27 (57,5%)	>0,05
САД	118,5 ± 12,6	125,7 ± 14,2	121 ± 13,8	>0,05
ДАД	68,2 ± 7,1	74,4 ± 9,4	70,5 ± 8,2	>0,05
ИБС	4 (13,8%)	7 (17,1%)	3 (11,1%)	>0,05
ПИКС	2 (4%)	3 (5,2%)	1 (2,1%)	>0,05
СД	3 (10,3%)	2 (12,5%)	3 (11,1%)	>0,05
Ожирение II-III ст.	6 (12,2%)	8 (14%)	7 (14,8%)	>0,05
ХСН I-II ФК	5 (17,2%)	2 (12,5%)	8 (29,6%)	>0,05

Примечание. Здесь, а также в таблицах 2, 3, 4, 5 Р – достоверность различий между группами (рассчитывалось по комплексу непараметрических критериев); конс. – группа консервативной терапии; ЭИТ – группа электроимпульсной терапии; РЧ – группа РЧИ ЛВ. * Достоверность различий группы ЭИТ в сравнении с группами консервативной терапии и РЧИ ЛВ.

АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; СД – сахарный диабет 2-го типа; ХСН I-II ФК – хроническая сердечная недостаточность I-II ФК (NYHA); ИМТ – индекс массы тела (кг/м²); САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

верно не влиял на прогнозы по наличию или отсутствию рецидивов ФП в исследуемых группах (табл. 2). ЭИТ проводили по стандартной методике в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Операцию РЧИ ЛВ выполняли пациентам на момент ФП с использованием системы электроанатомического картирования CARTO. После построения анатомической карты ЛП проводили циркулярную антральную изоляцию левых и правых ЛВ с использованием магнитной навигации с верификацией блока проведения с помощью катетера Lasso.

Таблица 2. Проводимая антиаритмическая терапия (ААТ) в группах

	Конс. (n = 49)	ЭИТ (n = 57)	РЧ (n = 47)	p
Пропафенон	16 (32,7%)	11 (19,3%)	14 (29,8%)	>0,05
Кордарон	33 (67,3%)	46 (80,7%)	33 (70,2%)	>0,05

Всем пациентам выполняли эхокардиографическое исследование (Эхо-КГ) на ультразвуковом сканнере Vivid q, (GE). Эхо-КГ выполняли исходно на фоне ФП, на 1, 3, 15-е сутки и через 6 месяцев после восстановления СР. Во время процедуры оценивали толщину стенок миокарда, передне-задний размер (ПЗР) ЛП, объем ЛП, время восстановления функции ЛП определяли по трансмитральному потоку (ТМП) (эффективной систолу предсердий считали при наличии пика А>0,5 м/сек), фракцию

выброса (ФВ) ЛЖ оценивали в двухмерном режиме по методу Симпсона. Для анализа диастолической функции (ДФ) ЛЖ применяли традиционный метод исследования ТМП в импульсно-волновом доплеровском режиме: скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (пик Е) и максимальную скорость потока во время предсердной систолы (пик А), время замедления раннего диастолического наполнения (deceleration time, Dt), отношение Е/А, а также время изоволюметрического расслабления ЛЖ (isovolumic relaxation time, IVRT). Известно, что в норме IVRT составляет 70–90 мс, а при ухудшении расслабления ЛЖ эта величина возрастает.

Оценивали скорость движения фиброзного кольца (ФК) митрального клапана (МК) методом тканевой доплеровской визуализации (Е') и давление в полости ЛП по отношению пика Е ТМП к Е' (Е/Е'). Критерием ДД ЛЖ считали снижение Е'< 8 м/с. Согласно Nagueh S.F., среднее отношение Е/Е' ≤ 8 м/с указывает на нормальное давление наполнения ЛЖ, а отношение ≥ 13 м/с – на повышенное давление наполнения ЛЖ. В случае если это значение составляет от 8 до 13, необходимо провести дополнительные измерения [13].

По данным цветной М-модальной доплерографии измеряли скорость продвижения раннего диастолического потока ЛЖ – (Velocity propagation, Vp) и рассчитывали отношение Е/Vp. Снижение Vp<40 см/с оценивали как ухудшение левожелудочковой релаксации [15].

Частоту пароксизмов ФП у больных оценивали по данным анамнеза с помощью ЭКГ на момент контроля, а также по данным суточного мониторирования ЭКГ.

Полученные в процессе выполнения работы клинические результаты обрабатывали с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 10 Лиц. ВХХR310F964808FA-V). Сопоставление частотных характеристик (пол, результат) качественных показателей проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Фишера. Для сравнения количественных параметров в исследуемых группах использовали критерии Манна – Уитни, медианного хи-квадрат и модуля ANOVA. Оценка изучаемых показателей в динамике после проведенного лечения и в анамнезе выполнялась с помощью критерия Знаков и критерия Вилкоксона. Достоверность различий считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравниваемые группы исходно не отличались по возрасту и сопутствующей патологии (табл. 1). Также не было выявлено достоверных различий относительно показателей гемодинамики на фоне ФП, а так же при наблюдении до 6 месяцев (табл. 1, 4). Вместе с тем количество женщин, которым ритм восстанавливался с помощью ЭИТ, было почти в 2 раза меньше, чем в группах консервативной терапии и РЧИ ЛВ (табл. 1).

При оценке данных эхокардиографии в группе пациентов с восстановленным синусовым ритмом при помощи консервативной терапии ФВ ЛЖ оказалась достоверно выше, чем в группах ЭИТ и РЧИ ЛВ (табл. 3).

Кроме того, были выявлены различия при оценке объема ЛП. Индекс объема ЛП исходно оказался выше в группе больных, подвергшихся радиочастотной изоляции ЛВ ($p < 0,05$, табл. 3).

Пик А, измеренный в первые сутки после восстановления СР и в течение всего периода наблюдения (до 6 месяцев), был достоверно выше среди больных после медикаментозного восстановления синусового ритма ($p < 0,05$), что является отражением более быстрого восстановления предсердной контрактильности (табл. 5).

Исходно, а также при наблюдении до 6 месяцев после кардиоверсии пик Е ТМП оказался достоверно ниже в группе пациентов РЧИ ЛВ ($p < 0,05$, табл. 5). Более того, при выполнении тканевой доплерографии выявлено, что показатель левожелудочковой релаксации Е' как на фоне ФП, так и при наблюдении через 6 месяцев после восстановления СР был достоверно ниже в группе больных, которым была выполнена РЧИ ЛВ ($p < 0,05$). Так, в группе консервативной терапии у пациентов на фоне ФП данный показатель составлял $11,8 \pm 2,4$ м/с, в 1-е сутки после кардиоверсии отмечалось его снижение до 10 ± 2 м/с, а к 6 месяцам Е' был равен $10,3 \pm 2,1$ м/с. В группе ЭИТ исходно Е' составлял $12,6 \pm 3$ м/с, в 1-е сутки после восстановления ритма – $11,9 \pm 2,8$ м/с, а к 6 месяцам наблюдения – $10,8 \pm 2,2$ м/с.

А в группе РЧА на фоне ФП данный параметр оказался самым низким в течение всего периода наблюдения и

Таблица 4. Динамика частоты сердечных сокращений (ЧСС)

Средняя ЧСС	Конс (n = 49)	ЭИТ (n = 57)	РЧ (n = 47)	p
На фоне ФП	$88,2 \pm 12,7$	$92,4 \pm 14,8$	$96,3 \pm 16,8$	$> 0,05$
1-е сутки	$58,1 \pm 8,8$	$60,2 \pm 9,1$	$62,2 \pm 9,4$	$> 0,05$
15-е сутки	$64,2 \pm 8,4$	$66,2 \pm 9,2$	$61,3 \pm 7,8$	$> 0,05$
6 месяцев	$68,4 \pm 10,6$	$71,2 \pm 10,8$	$72,4 \pm 12,6$	$> 0,05$

составлял исходно $7,9 \pm 4,9$ м/с, в 1-е сутки на СР Е' был равен $7,6 \pm 3,1$ м/с, а к 6 месяцам возрастал в среднем до $9,6 \pm 2,7$ м/с.

Соответственно, средние значения отношения Е/Е' (расчетный показатель давления в ЛП и ЛЖ) на фоне ФП, в 1-е сутки и до 6 месяцев после восстановления СР самыми высокими оказались в группе радиочастотной изоляции ЛВ ($p < 0,05$) (рис. 1). Так, в группе консервативной терапии исходно Е/Е' составлял $8,2 \pm 2$, в 1-е сутки после кардиоверсии его значение возрастало до $9,9 \pm 3,5$, к двум неделям на СР Е/Е' был равен в среднем $8,3 \pm 2,1$ и существенно не менялся к 6 месяцам – $7,9 \pm 2$. В группе ЭИТ исходно на фоне ФП данное отношение было равно $8,1 \pm 2,4$, в 1-е сутки после восстановления ритма – $8,1 \pm 2,2$, к двум неделям наблюдения Е/Е' составляло $8,3 \pm 3$, а к 6 месяцам – $8,6 \pm 3,6$.

В группе РЧА на фоне ФП исходно Е/Е' составляло в среднем $12 \pm 4,4$, в 1-е сутки на СР возрастало до $14,7 \pm 8$, к двум неделям наблюдения отмечалось снижение данного показателя до $13,4 \pm 6,4$, а к 6 месяцам Е/Е' было равно в среднем $9,9 \pm 4,8$.

Анализ данных позволяет судить о том, что исходно и в течение всего периода наблюдения диастолическая дисфункция ЛЖ оказалась более тяжелой в группе пациентов, которым проводилась кардиоверсия с помощью радиочастотной изоляции ЛВ. Причем в данной группе отмечалась наиболее выраженная положительная динамика снижения давления в полости ЛП при отсутствии рецидивов ФП в течение 6 месяцев (рис. 2).

Наряду с этим, количество симптомов пароксизмов ФП в течение 6 месяцев оказалось достоверно выше в группе РЧИ ЛВ: 68% по сравнению с 38,8% в группе консервативной терапии и 43% в группе ЭИТ ($p < 0,05$). Производилась оценка и субклинических эпизодов ФП через 3 месяца по данным суточного ЭКГ-мониторирования, где не было выявлено достоверных различий между группами: 16,3% в группе консерва-

Таблица 3. Структурно-функциональное состояние миокарда у обследуемых больных в зависимости от выбора кардиоверсии

Параметры	Конс (n = 49)	ЭИТ (n = 57)	РЧ (n = 47)	p
ППТ, м ²	1,86 (1,48; 2,17)	2,07 (1,69; 2,72)	1,91 (1,56; 2,36)	$> 0,05$
ФВ ЛЖ (В), %	66,14 (56; 75)*	62,05 (43; 76)	62,78 (46; 77)	$< 0,05$
КДР, мм	48,66 (38; 64)	50,18 (41; 64)	51,89 (42; 80)	$> 0,05$
КСР, мм	32,21 (23; 45)	32,56 (25; 56)	35,00 (24; 64)	$> 0,05$
МЖП, мм	11,93 (8; 16)	12,95 (9; 18)	11,81 (9; 15)	$> 0,05$
ЗС, мм	11,38 (8; 16)	12,69 (9; 18)	11,33 (8; 15)	$> 0,05$
ИЛП, мм/м ²	24,85 (17,9; 30,4)	23,13 (15,6; 29,3)	25,03 (18,9; 33,3)	$> 0,05$
ИОЛП, мл/м ²	38,23 (26,3; 62,5)	38,05 (25,7; 60,9)	45,71 (27,2; 81,7)**	$< 0,05$
Пик Е, см/с	94,06 (70; 132)	96,72 (69; 180)	79,43 (55; 120)**	$< 0,05$
Пик А 1 сут., см/с	52,02 (0; 79)*	34,88 (0; 104)	27,76 (0; 100)	$< 0,05$
DT, мс	161,55 (99; 230)	162,85 (77; 240)	167,42 (125; 286)	$> 0,05$
Е', м/с	11,78 (6; 16)	12,61 (7; 19)	7,88 (4; 20)**	$< 0,05$
Е/Е', ед.	8,28 (5; 13,3)	8,10 (4; 18)	12,04 (6; 20)	$< 0,05$

Примечание. Числовые значения соответствуют медиане, в скобках указаны мин. и макс. значения показателя.

* $p < 0,05$ – достоверность различий группы консервативной терапии в сравнении с группами ЭИТ и РЧИ ЛВ.

** $p < 0,05$ – достоверность различий группы РЧИ ЛВ с группами консервативной терапии и ЭИТ.

ППТ – площадь поверхности тела, ФВ ЛЖ (В)% – фракция выброса левого желудочка, измеренная по Симпсону, КДР – конечный диастолический размер ЛЖ, КСР – конечный систолический размер ЛЖ, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗС – задняя стенка, ИЛП – индекс линейного размера левого предсердия, ИОЛП – индекс объема левого предсердия, Пик Е – максимальная скорость раннего наполнения ЛЖ, Пик А 1д – максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ, измеренная в 1-е сутки, после восстановления синусового ритма, DT – время замедления раннего диастолического наполнения, Е' – максимальная скорость ранней диастолической волны движения фиброзного кольца митрального клапана (ФК МК), Е/Е' – отношение максимальной скорости раннего наполнения ЛЖ к максимальной скорости ранней диастолической волны движения ФК МК.

Таблица 5. Динамика эхокардиографических параметров ДФ ЛЖ в исследуемых группах

Группы	Период	Пик Е	Пик А	Е/А	Dt	IVRT	Vp
Конс. (n = 49)	ФП	94,1 (70; 132)	3,2 (0; 34)	3,1 (2,8; 3,6)	161,1 (99; 230)	76,9 (33; 111)	45,4 (24; 70)
	СР 1 день	91,8 (68; 122)	52,5 (0; 79)*	1,8 (0,9; 3,3)	181,3 (123; 280)	70 (29; 82)	37,9 (27; 67)
	СР 3 день	85,1 (64; 110)	58,5 (20; 94)*	1,6 (0,7; 5,2)	185,8 (118; 324)	71,8 (27; 90)	36,3 (26; 74)
	СР 2 нед.	83,4 (64; 112)	67,2 (0; 98)*	1,2 (0,7; 2)	195,4 (136; 330)	67,9 (37; 82)	33 (27; 38)
	СР 6 мес.	79,9 (50; 110)	73,8 (42; 94)*	1,1 (0,6; 2,4)	213,2 (141; 328)	67,9 (46; 82)	38 (27; 48)
ЭИТ (n = 57)	ФП	96,6 (69; 180)	9 (0; 39)	2,4 (0; 68)	163 (77; 240)	65,6 (30; 104)	36,5 (21; 56)
	СР 1 день	91,4 (60; 133)	34,6 (0; 104)	2,2 (0,8; 3,9)	183 (116; 306)	67,1 (34; 118)	36 (21; 67)
	СР 3 день	95,3 (62; 134)	44,8 (0; 89)	2,4 (1; 4,3)	165 (65; 245)	59,5 (30; 104)	36,3 (21; 67)
	СР 2 нед.	86,8 (41; 133)	48,6 (0; 106)	1,5 (0,5; 3,9)	179 (86; 345)	70,5 (44; 96)	36,3 (18; 68)
	СР 6 мес.	87,4 (44; 172)	39,2 (0; 90)	1,7 (0,6; 7,5)	189 (92; 479)	80,2 (44; 133)	40,6 (17; 81)
РЧИЛВ (n = 47)	ФП	79,8 (55; 120)*	1,4 (0; 36)	2,4 (1,3; 4,2)	167 (125; 286)	78,3 (59; 89)	41,3 (35; 50)
	СР 1 день	90,8 (58; 140)	28 (0; 100)	1,9 (0,9; 3)	163 (93; 276)	69,7 (30; 104)	33,5 (23; 44)
	СР 3 день	79,3 (70; 93)	13 (0; 61)	2,4 (1,3; 4,2)	162 (138; 178)	75,4 (74; 78)	29 (27; 32)
	СР 2 нед.	92,2 (57; 134)	30,4 (0; 102)	2 (0,8; 4,5)	160 (100; 270)	73,3 (44; 103)	33 (24; 37)
	СР 6 мес.	84,4 (45; 120)	40,5 (0; 90)	1,5 (0,8; 3,2)	185 (85; 287)	82 (44; 130)	31 (24; 41)

Примечание. Числовые значения соответствуют медиане, в скобках указаны мин. и макс. значения показателя.
 * p < 0,05 – достоверность различий в группе консервативной терапии по сравнению с группами ЭИТ и РЧИЛВ.
 ** p < 0,05 – достоверность различий в группе РЧИЛВ по сравнению с группами консервативной терапии и ЭИТ.

тивной терапии, 17,5% в группе ЭИТ и 19,4% в группе РЧИЛВ.

Обращает на себя внимание тот факт, что у больных во всех исследуемых нами группах такой показатель как Е' характеризующий активный компонент диастолы, при измерении на фоне ФП оказался выше, чем при оценке его после восстановления СР (рис. 3).

Скорость раннего диастолического потока в полости ЛЖ (Vp) в группах консервативной терапии и РЧИЛВ оказалась ниже при измерении на фоне СР по сравнению с ФП, а в группе ЭИТ также существенно не менялась (табл. 4). Учитывая, что снижение данного показателя менее 40 см/с свидетельствует об ухудшении левожелудочковой релаксации [5], вызывает сомнение достоверность динамики данного параметра у пациентов с ФП. Соотношение Е'/Vp существенно не менялось в группах и сохранялось в пределах нормативных значений, при том что все обследо-

ванные пациенты не имели значимого снижения ФВ ЛЖ (согласно критериям включения – ФВ > 40%).

Время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT) существенно не менялось во всех группах при оценке его на фоне ФП и при восстановлении СР.

ОБСУЖДЕНИЕ

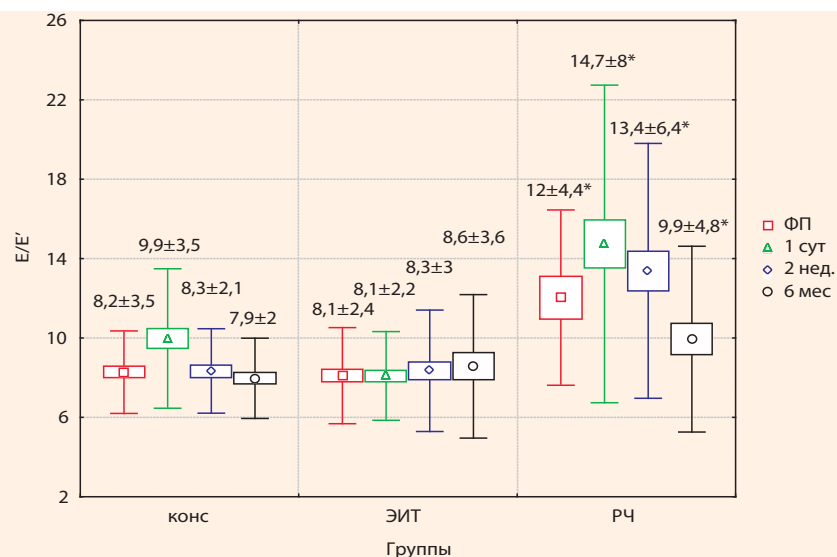
Очевидно, что при наличии ФП происходит дисфункция сердечной деятельности, в частности ДФ ЛЖ, однако ее оценка с помощью ЭхоКГ на фоне аритмии затруднена. В связи с отсутствием предсердного сокращения (пик А) наиболее часто используемые алгоритмы определения наличия и типа ДД ЛЖ (соотношение пиков Е и А ТМ кровотока) не применимы. Кроме того, имеет место вариабельность показателей от цикла к циклу, что создает необходимость производить многократные измерения для получения усредненных данных о ДФ ЛЖ [13].

Kusunose с соавт. предложили использовать в качестве маркера ДФ ЛЖ отношение Е/Е', позволяющее не инвазивно оценить давление в полости ЛЖ и ЛП. Данное отношение, по их мнению, мало изменчиво при измерении в нескольких сердечных циклах у пациентов с нормосистолической ФП. Было доказано, что данный показатель хорошо коррелирует с уровнем натрийуретического пептида, являющимся достоверным предиктором сердечной недостаточности. К тому же исследователи продемонстрировали более скромную корреляцию данного отношения с наличием ДД ЛЖ у пациентов с ФП [8].

Многие авторы согласны с положением о несомненном преимуществе использования двойного доплера в том, что соотношение Е/Е', безусловно, полезно для оценки ДФ ЛЖ у пациентов с ФП [3].

Очевидно, что при наличии ФП, т. е. отсутствии эффективной систолы предсердий, диастолическая функция ЛЖ страдает, однако на фоне восстановления СР ожидаемо ее улучшение при условии нормализации функции предсердий. По данным нашего исследования, нормализация предсердной контрактильности в группах происходила в разные сроки: наиболее раннее восстановление пика А (>50 мм/с) отмечалось в группе консервативной терапии – в течение 1 суток после кардиоверсии (табл. 4), однако при оценке других эхокардиографических параметров ДФ ЛЖ (Е', Vp, IVRT) анализ данных отражал либо ухудшение ДФ ЛЖ, либо отсутствие ее

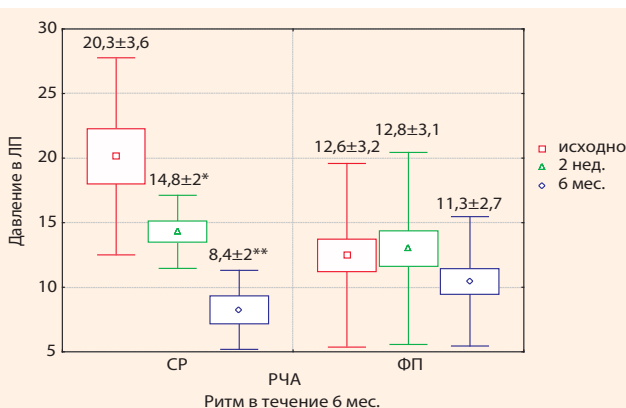
Рисунок 1. Динамика давления в ЛП (Е/Е') в исследуемых группах при наблюдении до 6 месяцев



Примечание. Конс – группа консервативной терапии, ЭИТ – группа электроимпульсной терапии, РЧ – группа радиочастотной изоляции легочных вен, исходно – измерение показателя исходно на фоне ФП, 1-е сут. – измерение показателя на синусовом ритме в 1-е сутки после кардиоверсии, 2 нед. – измерение показателя через 2 недели после кардиоверсии, 6 мес. – измерение показателя через 6 месяцев после кардиоверсии.

* $p < 0,05$ – достоверность различий в группе РЧ ЛВ по сравнению с группами консервативной терапии и ЭИТ.

Рисунок 2. Динамика давления в полости ЛП (Е/Е') в группе радиочастотной изоляции ЛВ в зависимости от сохранения СР или наличия рецидива ФП в течение 6 месяцев



Примечание. Исходно – измерение показателя исходно на фоне ФП, 2 нед. – измерение показателя через 2 недели после кардиоверсии, 6 мес. – измерение показателя через 6 месяцев после кардиоверсии.

* $p < 0,05$ – достоверность различий показателя Е/Е' внутри группы при контроле через 2 недели после кардиоверсии по сравнению с исходным значением Е/Е' на фоне ФП.

** $p < 0,05$ – достоверность различий показателя Е/Е' внутри группы при контроле через 6 месяцев после кардиоверсии по сравнению со значением Е/Е' через 2 недели после восстановления ритма.

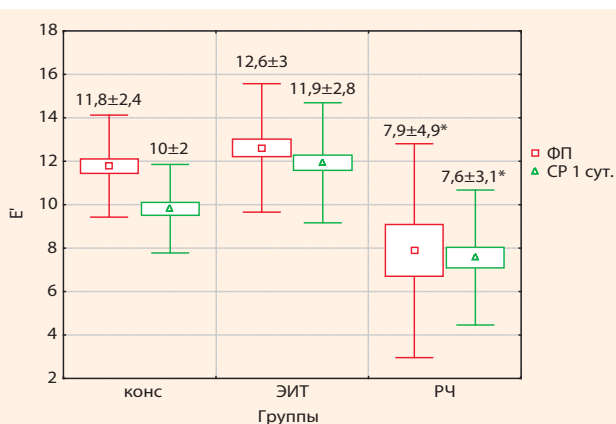
динамики при проспективном наблюдении (табл. 5). В частности, такой параметр, как E' , характеризующий активный компонент диастолы, при измерении на фоне ФП оказался выше, чем при оценке его после восстановления СР (рис. 3). Очевидно, что ДД ЛЖ на фоне ФП более выражена, чем при синусовом ритме, следовательно, данный показатель (E') не может являться объективным и достоверным критерием оценки ДФ ЛЖ у пациентов с ФП.

Показатель давления в полости ЛП (E/E') в группах консервативной терапии и РЧ ЛВ возрастал в первые сутки после кардиоверсии независимо от сроков восстановления эффективной систолы предсердий, а в группе ЭИТ существенно не менялся. При наблюдении до 6 месяцев данный параметр снижался ниже исходного уровня, оцененного на фоне ФП, только у больных, которым выполняли РЧ ЛВ. У пациентов, которым выполняли ЭИТ и находившихся на консервативной терапии, E/E' лишь приблизился к первоначальному уровню, т.е. стал равным тому давлению в полости ЛП, которое отмечалось при первичном контроле на фоне ФП. Данное обстоятельство также вызывает сомнение относительно достоверности оценки этого показателя у пациентов с ФП, т.к. ожидаемо и очевидно снижение давления в полости ЛП и ЛЖ на фоне восстановления СР как в первые сутки после кардиоверсии, так и при проспективном наблюдении.

В современной отечественной и зарубежной литературе есть работы, посвященные оценке такого критерия ДФ ЛЖ, как E/E' , у пациентов с ФП. Однако данное отношение, рассчитанное до кардиоверсии, рассматривается авторами лишь в качестве предиктора рецидивов аритмии в отдаленные сроки, но не оценивается в динамике после восстановления СР [6, 10].

Нами не обнаружено работ, отражающих динамику других общепринятых параметров оценки ДФ ЛЖ, таких как E' , V_p , $IVRT$, у пациентов с ФП до и после кардиоверсии.

Рисунок 3. Динамика E' (м/с) в исследуемых группах до и после кардиоверсии



Примечание. Конс. – группа консервативной терапии, ЭИТ – группа электроимпульсной терапии, РЧ – группа радиочастотной изоляции легочных вен, ФП – фибрилляция предсердий, СР 1 сут. – синусовый ритм в 1-е сутки после кардиоверсии.

* $p < 0,05$ – достоверность различий показателя E' в группе РЧ ЛВ по сравнению с группами консервативной терапии и ЭИТ до и после кардиоверсии.

По мнению Caputo M. et al., измерение отношения E/E' как критерия оценки давления в полости ЛЖ и ЛП должно быть неотъемлемой частью эхокардиографического протокола у пациентов с ФП, а стратегия лечения пациентов с ДД ЛЖ и ФП должна включать в себя расширенную РЧ-абляцию, более длительную ААТ и антикоагулянтную терапию [6].

По нашим данным, измерение E/E' у пациентов с ФП, безусловно, полезно в отношении возможностей прогнозирования рецидивов аритмии. Однако вызывает сомнение достоверность данного показателя, так же как

и других общеизвестных параметров ДФ ЛЖ (E' , V_p , $IVRT$), при измерении их на фоне фибрилляции предсердий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным нашего исследования, общепринятые параметры оценки ДФ ЛЖ оказались спорными при измерении их на фоне ФП, что требует дальнейшего поиска более вероятных маркеров, характеризующих ДФ ЛЖ у данной категории больных.



ЛИТЕРАТУРА

1. Мишина Т.Е., Глухова Е.З. Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных с фибрилляцией предсердий: патогенетические механизмы и современные ультразвуковые методы оценки (аналитический обзор). *Креативная кардиология*. 2014, 4: 43–52.
2. Appleton CP, Hatle LK. The natural history of left ventricular filling abnormalities: assessment by two-dimensional and Doppler echocardiography. *Echocardiography*, 1992, 9: 437–445.
3. Bijnens BH, Cikes M, Claus P et al. Velocity and deformation imaging for the assessment of myocardial dysfunction. *Eur. J. Echocardiogr*, 2009, 10: 216–26.
4. Braunwald E, Ross J, Sonnenblick EH. Mechanisms governing contraction of the whole heart. In: *Mechanisms of contraction of the normal and failing heart*. Boston: Little-Brown. 1976: 92–129.
5. Brun P, Tribouilloy C, Duval AM et al. Left ventricular flow propagation during early filling is related to wall relaxation. A color M-mode Doppler analysis. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1992, 20: 420–432.
6. Caputo M, Mondillo S. Echocardiography in the prediction of atrial fibrillation recurrence: a review. *Journal of Atrial Fibrillation*, 2012, 5(2): 23–29.
7. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic application for the Study of diastolic function. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1990, 32: 865–875.
8. Kusunose K, Yamada H, Nishio S. Clinical utility of single-beat E/E' obtained by simultaneous recording of flow and tissue Doppler velocities in atrial fibrillation with preserved systolic function. *J Am Coll Cardiol Img*, 2009: 1147–1156.
9. Leong DP, De Pasquale CG, Selvanayagam JB. Heart failure with normal ejection fraction: the complementary roles of echocardiography and CMR imaging. *J Am Coll Cardiol Img*, 2010, 3: 409–420.
10. Li C, Ding X, Zhang J et al. Does the E/e' index predict the maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of atrial fibrillation? *Echocardiography*, 2010, 27: 630–6.
11. Maurer MS, Spevack D, Burkoff D et al. Diastolic dysfunction can it be diagnosed by doppler echocardiography? *J Am Coll Cardiol*, 2004, 44: 1543–1549.
12. Nagarakanti R, Ezekowitz M. Diastolic dysfunction and atrial fibrillation. *J. Interv. Card. Electrophysiol.*, 2008, 22: 111–8.
13. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*, 2009, 10: 165–193.
14. Rosenberg MA, Manning WJ. Diastolic dysfunction and risk of atrial fibrillation. A mechanistic appraisal. *Circulation*, 2012, 126: 2353–62.
15. Van Dam I, Fast J., de Boo T., et al. Normal diastolic filling patterns of the left ventricle. *Eur. Heart J*. 1988, 9: 165–71.

Научно-практическая конференция СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ЗАБОЛЕВАНИЯ МИОКАРДА

Здание Правительства Москвы,
Москва, ул. Новый Арбат, д.36

2 ноября 2017

МЕДЗНАНИЯ⁺

+7(495)699 14 65, 699 81 84
www.medQ.ru info@medQ.ru



MedQ+