РЕМЕДИУМ ГРУППА

медицинский совет

2018 | №5

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

КАРДИОЛОГИЯ

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

Разумная альтернатива известным западным брендам

Код АТХ: B01AC04. Рег. уд.: ЛСР-008856/10

Клопидогрел-Акрихин

МНН: клопидогрел

Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство

Показания к применению: профилактика тромботических осложнений у пациентов после инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза периферических артерий, у больных атеросклерозом.*

Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг № 30

Код АТХ: C09AA03. Рег. уд.: ЛСР-008540/09

Лизиноприл-Акрихин

МНН: лизиноприл

Фармакотерапевтическая группа: ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)

Показания к применению: артериальная гипертензия; раннее лечение острого инфаркта миокарда; хроническая сердечная недостаточность; диабетическая нефропатия.*

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

Код АТХ: C10AA05. Рег. уд.: ЛП №016159/01

Аторвастатин (Акрихин)

МНН: аторвастатин

Фармакотерапевтическая группа: гиполипидемическое средство

Показания к применению: первичная гиперхолестеринемия, смешанная гиперлипидемия.*

Форма выпуска: таблетки, покрытые 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

РЕМЕДИУМ ГРУППА КОМПАНИЙ

медицинский совет

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ

ГЛЮКОМЕТР
КОНТУР ПЛЮС –
ТОЧНОСТЬ, СРАВНИМАЯ
С ЛАБОРАТОРНОЙ*

Горячая линия: 8 (800) 200-44-43

www.diabetes.ascensia.com.ru

РУ № РЗН 2015/2602 от 28.04.2015 г., № РЗН 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.

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

Без кодирования®

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

Технология Второй Шанс

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

Большой экран и настройка звуковых напоминаний об измерении после еды

ASCENSIA Diabetes Care

Contour plus Контур Плюс

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Реклама

BAYER

- **Продолжительность жизни сокращается почти на 10 лет** при наличии сердечно-сосудистого заболевания[1]
- **Риск инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смерти достигает 15%** у пациентов **со стабильной ИБС*** несмотря на современную терапию**[2]

Как улучшить прогноз пациентов со стабильной ИБС?

Вот уже 120 лет,

базируясь на инновациях, БАЙЕР неустанно стремится улучшать результаты терапии пациентов в разных терапевтических областях.

* Через 3 года после ОКС
** Антитромбоцитарная терапия, гиполипидемическая терапия, контроль АД

Список литературы:
1. Peeters A et al. Eur Heart J 2002;23:458–466;
2. O'Donoghue et al. JAMA 2014; doi:10.1001/jama.2014.11061;

www.pharma.bayer.ru
АО «БАЙЕР». 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 1200.

ПРОФИЛАКТИКА СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ

L.RU.MA.02.2018.0725

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

Рег. уд.: ЛСР-008856/10

Клопидогрел-Акрихин

Антиагрегантное средство
Клопидогрел
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 75 мг № 30

Показания к применению: профилактика тромботических осложнений у пациентов после инфаркта миокарда, инсульта, тромбоза периферических артерий, у больных атеросклерозом*.

Код АТХ: B01AC04

Рег. уд.: ЛП-004675

Индапамид-Акрихин

Диуретическое средство
Индапамид
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,5 мг № 30

Показания к применению: артериальная гипертензия*.

Код АТХ: C03BA11

Рег. уд.: Р N003213/01

Метопролол-Акрихин

Бета1-адреноблокатор селективный
Метопролол
Таблетки 50 мг №30, 60

Показания к применению: артериальная гипертензия (в качестве монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными препаратами), ишемическая болезнь сердца, наджелудочковая тахикардия и др.*

Код АТХ: C07AB02

Рег. уд.: ЛП-000570

Метопролол ретард-Акрихин

Бета1-адреноблокатор селективный
Метопролол
Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 25, 50, 100 мг № 30

Показания к применению: артериальная гипертензия. Стенокардия. Стабильная симптоматическая хроническая сердечная недостаточность с нарушением систолической функции левого желудочка и др.*

Код АТХ: C07AB02

Рег. уд.: ЛС-001526

Бисопролол

Бета1-адреноблокатор селективный
Бисопролол
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5, 10 мг № 30

Показания к применению: артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия; хроническая сердечная недостаточность*.

Код АТХ: C07AB07

Рег. уд.: Р N000983/01

Карведилол-Акрихин

Альфа- и бета-адреноблокатор
Карведилол
Таблетки 6,25, 12,5, 25 мг № 30

Показания к применению: артериальная гипертензия (в монотерапии и комбинации с диуретиками); хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии); ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия*.

Код АТХ: C07AG02

Рег. уд.: П N014140/01

Амлодипин

Блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК)
Амлодипин
Таблетки 2,5, 5, 10 мг № 30

Показания к применению: артериальная гипертензия; стабильная стенокардия и вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала)*.

Код АТХ: C08CA01

Рег. уд. на регистрации в МЗ РФ

Эналаприл

Ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) ингибитор
Эналаприл
Таблетки 5, 10, 20 мг №20

Показания к применению: артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии)*.

Код АТХ: C09AA02

Рег. уд.: ЛСР-009540/09

Лизиноприл-Акрихин

Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)
Лизиноприл
Таблетки 5, 10, 20 мг № 30

Показания к применению: артериальная гипертензия; раннее лечение острого инфаркта миокарда; хроническая сердечная недостаточность; диабетическая нефропатия*.

Код АТХ: C09AA03

Рег. уд.: ЛП-002791

Рамиприл-Акрихин

АПФ-ингибитор
Рамиприл
Таблетки 1,25, 2,5, 5, 10 мг № 30

Показания к применению: артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, диабетическая или недиабетическая нефропатия и др.*

Код АТХ: C09AA05

Рег. уд.: ЛСР-004427/09

Гидрохлоротиазид + Лизиноприл-Акрихин

Гипотензивное средство комбинированное (АПФ-ингибитор + диуретик)
Гидрохлоротиазид + Лизиноприл
Таблетки 12,5 мг + 20 мг № 28

Показания к применению: артериальная гипертензия (у больных, которым показана комбинированная терапия)*.

Код АТХ: C09BA03

*На регистрации в МЗ РФ**

* Рег. уд. на регистрации в МЗ РФ

Лозартан

Ангиотензина II рецепторов антагонист
Лозартан
Таблетки 50, 100 мг №30

Показания к применению: артериальная гипертензия; снижение риска ассоциированной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка и др.*

Код АТХ: C09CA01

Рег. уд.: Р N016155/01

Аторвастатин

Гиполипидемическое средство
Аторвастатин
Таблетки, покрытые оболочкой, 10, 20 мг № 30, 20 мг № 90

Показания к применению: первичная гиперхолестеринемия, смешанная гиперлипидемия*.

Код АТХ: C10AA05

Рег. уд.: ЛС-002316

Гепарин-Акрихин 1000

Антикоагулянтное средство прямого действия для местного применения
Гепарин натрия
Гель для наружного применения 1000 МЕ/г, туба 30, 50, 100 г

Показания к применению: поверхностный тромбофлебит, тупые травмы и ушибы мягких тканей.

Код АТХ: C05BA03

Рег. уд.: ЛСР-008491/08

Гидрохлоротиазид + Лозартан-Акрихин

Гипотензивное средство комбинированное (ангиотензина II рецепторов антагонист + диуретик)
Гидрохлоротиазид + Лозартан
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 12,5 мг + 50 мг № 28, 84

Показания к применению: артериальная гипертензия (у пациентов, для которых комбинированная терапия является оптимальной)*.

Код АТХ: C09DA01

Рег. уд.: ЛП-002667

Валсартан-Гидрохлоротиазид-Акрихин

Гипотензивное средство комбинированное (ангиотензина II рецепторов антагонист + диуретик)
Валсартан + Гидрохлоротиазид
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 80 мг + 12,5 мг, 160 мг + 12,5 мг № 28, 160 мг + 25 мг № 14, № 28

Показания к применению: артериальная гипертензия (у пациентов, которым показана комбинированная терапия)*.

Код АТХ: C09DA03

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

ДЫХАТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА

Рег. уд.: Р N002664/01

Бромгексин-Акрихин

Отхаркивающее муколитическое средство
Бромгексин
Сироп 4 мг/5 мл, фл. 100 мл

Показания к применению: заболевания дыхательного тракта, сопровождающиеся затруднением отхождения вязкой мокроты: трахеобронхит, бронхиты разной этиологии (в т.ч. осложненные бронхоэктазами) и др.*

Код АТХ: R05CB02

Рег. уд.: Р N002461/01

Бромгексин-Акрихин

Отхаркивающее муколитическое средство
Бромгексин
Таблетки 4 мг № 50, 8 мг № 20

Показания к применению: заболевания дыхательного тракта, сопровождающиеся затруднением отхождения вязкой мокроты: трахеобронхит, бронхиты разной этиологии (в т.ч. осложненные бронхоэктазами) и др.*

Код АТХ: R05CB02

Рег. уд.: Р N003765/01

Лоратадин-Акрихин

Противоаллергическое средство – H_1-гистаминовых рецепторов блокатор
Лоратадин
Сироп 5 мг/5 мл, фл. 100 мл

Показания к применению: аллергический ринит (сезонный и круглогодичный), конъюнктивит, поллиноз, крапивница (в т.ч. хроническая идиопатическая), ангионевротический отек, зудящие дерматозы и др.*

Код АТХ: R06AX13

Рег. уд.: Р N003765/02

Лоратадин-Акрихин

Противоаллергическое средство – H_1-гистаминовых рецепторов блокатор
Лоратадин
Таблетки 10 мг № 7, 10, 30

Показания к применению: аллергический ринит (сезонный и круглогодичный), конъюнктивит, поллиноз, крапивница (в т.ч. хроническая идиопатическая), ангионевротический отек, зудящие дерматозы и др.*

Код АТХ: R06AX13

Рег. уд.: ЛП-002726

Фексофенадин-Акрихин

Противоаллергическое средство – H_1-гистаминовых рецепторов блокатор
Фексофенадин
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 120 мг № 10, 30, 180 мг № 10

Показания к применению: сезонный аллергический ринит (таблетки 120 мг), хроническая идиопатическая крапивница (для уменьшения симптомов) (таблетки 180 мг).

Код АТХ: R06AX26

Рег. уд.: П N013633/01

Цетиризин-Акрихин

Противоаллергическое средство – H_1-гистаминовых рецепторов блокатор
Цетиризин
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг № 7, 20

Показания к применению: сезонный и круглогодичный аллергический ринит; аллергический конъюнктивит; поллиноз (сенная лихорадка); крапивница, в т.ч. хроническая идиопатическая и др.*

Код АТХ: R06AE07

ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Рег. уд.: Р N000241/02

Ацикловир-Акрихин

Противовирусное средство для местного применения
Ацикловир
Мазь для наружного применения 5%, туба 2, 3, 5, 10 г

Показания к применению: инфекции кожи, вызванные вирусом Herpes simplex типов 1 и 2, генитальный герпес, опоясывающий лишай, ветряная оспа*.

Код АТХ: D06BB03

Рег. уд.: Р N001917/02

Клотримазол-Акрихин

Противогрибковое средство
Клотримазол
Мазь для наружного применения 1%, туба 20 г

Показания к применению: грибковые заболевания кожи, в том числе кожных складок и стоп, вызванные дерматофитами, дрожжевыми (Candida spp.), плесневыми и другими грибами и возбудителями, чувствительными к клотримазолу: дерматомикоз и др.*

Код АТХ: D01AC01

Рег. уд.: ЛСР-004198/08

Мометазон-Акрихин

Глюкокортикостероид для местного применения
Мометазон
Крем для наружного применения 0,1 %, туба 15, 30 г

Показания к применению: воспалительные явления и зуд при дерматозах, поддающихся глюкокортикостероидной терапии.

Код АТХ: D07AC13

Рег. уд.: ЛП-000205

Тербинафин-Акрихин

Противогрибковое средство
Тербинафин
Таблетки 250 мг №14

Показания к применению: микозы, вызванные чувствительными к тербинафину микроорганизмами: онихомикоз, вызванный грибами дерматофитами и др.*

Код АТХ: D01BA02

Рег. уд.: ЛС-001840

Синафлан-Акрихин

Глюкокортикостероид для местного применения
Флуоцинолона ацетонид
Мазь для наружного применения 0,025%, туба 10, 15 г

Показания к применению: воспалительные и аллергические заболевания кожи немикробной этиологии: экзема, атопический дерматит, простой хронический лишай (ограниченный нейродермит), кожный зуд и др.*

Код АТХ: D07AC04

МОЧЕПОЛОВАЯ СИСТЕМА

Рег. уд.: П N014233/01

Клотримазол-Акрихин

Противогрибковое средство
Клотримазол
Раствор д/наружного прим. 1%, фл. 15 мл в комплекте с капельницей

Показания к применению: грибковые заболевания кожи, кожных складок, стоп; отрубевидный лишай, эритразма, поверхностные кандидозы, вызванные дерматофитами, дрожжевыми (включая род Candida), плесневыми и другими грибами и возбудителями, чувствительными к клотримазолу и др.*

Код АТХ: D01AC01

Рег. уд.: Р N000682/01

Клотримазол-Акрихин

Противогрибковое средство
Клотримазол
Таблетки вагинальные 100 мг № 6

Показания к применению: генитальные инфекции, вызванные дрожжеподобными грибами рода Candida и/или Trichomonas vaginalis (кандидозный вульвовагинит, трихомониаз) и др.*

Код АТХ: G01AF02

ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЙ ТРАКТ И ОБМЕН ВЕЩЕСТВ

Рег. уд.: Р N001229/01

Лоперамид-Акрихин

Противодиарейное средство
Лоперамид
Капсулы 2 мг № 10, 20

Показания к применению: симптоматическое лечение острой и хронической диареи различного генеза. Регуляция стула у пациентов с илеостомой.

Код АТХ: A07DA03

Рег. уд.: Р N000768/01

Омепразол-Акрихин

Желез желудка секрецию понижающее средство – протонного насоса ингибитор
Омепразол
Капсулы 20 мг № 10, 20, 30

Показания к применению: язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки (в т.ч. профилактика рецидивов); рефлюкс-эзофагит; синдром Золлингера – Эллисона и др.*

Код АТХ: A02BC01

Рег. уд.: ЛП-001455

Орлистат-Акрихин

Ингибитор липаз желудочно-кишечного тракта
Орлистат
Капсулы 120 мг № 42, 84

Показания к применению: длительная терапия пациентов с ожирением (индекс массы тела ≥30 кг/м²) или пациентов с избыточной массой тела (индекс массы тела ≥28 кг/м²), имеющих ассоциированные с ожирением факторы риска, в сочетании с умеренно гипокалорийной диетой*.

Код АТХ: A08AB01

Рег. уд.: ЛП-002322

Орлистат

Ингибитор липаз желудочно-кишечного тракта
Орлистат
Капсулы 60 мг № 42

Показания к применению: снижение избыточной массы тела (ИМТ ≥ 28 кг/м²) при применении в сочетании с умеренно гипокалорийной диетой с низким содержанием жиров.

Код АТХ: A08AB01

ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Рег. уд.: ЛС-000044

Ацикловир-Акрихин

Противовирусное средство
Ацикловир
Таблетки 200, 400 мг № 20

Показания к применению: лечение инфекций кожи и слизистых оболочек, вызванных вирусами Herpes simplex типа I и II, как первичных, так и вторичных, включая генитальный герпес*.

Код АТХ: J05AB01

Рег. уд.: ЛСР-000393/09

Азитромицин-Акрихин

Антибиотик, азалид
Азитромицин
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг № 3

Показания к применению: инфекции верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов, вызванные чувствительными возбудителями (фарингит, тонзиллит, ларингит, синусит, средний отит); инфекции нижних отделов дыхательных путей (пневмония (в т.ч. атипичная), бронхит) и др.*

Код АТХ: J01FA10

Рег. уд.: ЛСР-008886/09

Кларитромицин-Акрихин

Антибиотик, макролид
Кларитромицин
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250, 500 мг № 10, 500 мг № 14

Показания к применению: фарингит, тонзиллит, острый гайморит, обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, неосложненные инфекции кожи и подкожной клетчатки и др.*

Код АТХ: J01FA09

НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Рег. уд.: ЛСР-009783/08

Бетагистин-Акрихин

Препарат гистамина
Бетагистин
Таблетки 8 мг № 30, 16 мг № 30, 24 мг № 30

Показания к применению: лечение и профилактика вестибулярного головокружения различного происхождения и др.*

Код АТХ: N07CA01

Рег. уд.: ЛП-002875

Леветирацетам-Акрихин

Противоэпилептическое средство
Леветирацетам
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг № 30, 500 мг № 30, 750 мг № 30, 1000 мг № 30

Показания к применению: в качестве монотерапии при лечении: парциальных припадков с вторичной генерализацией или без таковой у взрослых и подростков старше 16 лет с впервые диагностированной эпилепсией и др.*

Код АТХ: N03AX14

Рег. уд.: ЛП-003123

Мемантин

Деменции средство лечения
Мемантин
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10, 20 мг № 28, 84

Показания к применению: деменция альцгеймеровского типа умеренной и тяжелой степени.

Код АТХ: N06DX01

СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНАЯ СИСТЕМА

Рег. уд.: ЛС-002395

Диклофенак-Акрихин

Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП)
Диклофенак
Гель для наружного применения 1%, туба 40, 50 г

Показания к применению: ревматические поражения мягких тканей (тендовагинит, бурсит, поражение околосуставных тканей) и др.*

Код АТХ: M02AA15

Рег. уд.: Р N002146/01

Диклофенак-Акрихин

Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП)
Диклофенак
Мазь для наружного применения 1%, туба 30 г

Показания к применению: посттравматическое воспаление мягких тканей и суставов, например в результате растяжений, перенапряжений и ушибов; ревматические заболевания мягких тканей и др.*

Код АТХ: M02AA15

Рег. уд.: П N011428/01

Ибупрофен-Акрихин

Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП)
Ибупрофен
Суспензия для приема внутрь [апельсиновая], 100 мг/5 мл 100 г

Показания к применению: применяют у детей с 3 месяцев жизни до 12 лет для симптоматического лечения в качестве жаропонижающего средства при острых респираторных заболеваниях (в т.ч. гриппе), детских инфекциях и др.*

Код АТХ: M01AE01

Рег. уд.: Р N002242/01

Диклофенак ретард-Акрихин

Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП)
Диклофенак
Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 100 мг № 20

Показания к применению: воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата: ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит и другие спондилоартропатии, остеоартроз, бурсит и др.*

Код АТХ: M02AA15

Рег. уд.: ЛС-002081

Мелоксикам-Акрихин

Нестероидный противовоспалительный препарат
Мелоксикам
Таблетки 7,5, 15 мг № 20

Показания к применению: симптоматическое лечение: остеоартрит (артроз, дегенеративные заболевания суставов), в т.ч. с болевым компонентом; ревматоидный артрит; анкилозирующий спондилит и др.*

Код АТХ: M01AC06

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

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ –
один из важнейших факторов развития хронической сердечной недостаточности[1–3]

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) в РФ[2–7]

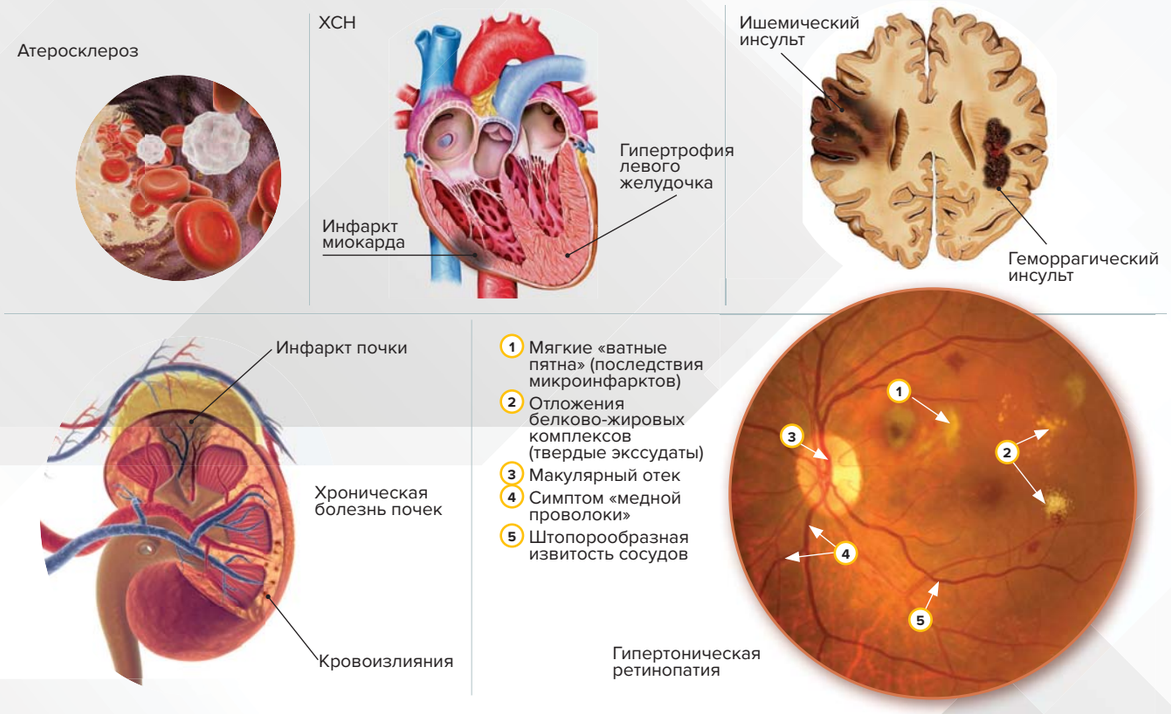
47% → **90%** первичная (эссенциальная) АГ

40% → **10%** вторичные АГ

Факторы риска АГ[3,4]

- Семейная предрасположенность к повышенному артериальному давлению (АД)
- Ожирение
- Злоупотребление алкоголем
- Чрезмерное потребление соли
- Стресс
- Малоподвижный образ жизни

Осложнения АГ[3]



Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в РФ[2–7]

7% от **0,3%** случаев в интервале 20–29 лет до почти **70%** у пациентов старше 90 лет

Основная причина развития ХСН – АГ (88% случаев), что во многом обусловлено доказанной ведущей ролью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в развитии и прогрессировании этих заболеваний.

Для описания выраженности симптомов ХСН традиционно используют классификацию по функциональным классам (ФК) Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA, 1994 г.).

КЛАСС I

Имеется заболевание сердца, но оно не ограничивает физическую активность. Обычная физическая нагрузка не вызывает сильной усталости, сердцебиения и одышки.

КЛАСС II

Заболевание сердца приводит к легкому ограничению физической активности. В покое симптомов нет. Обычная физическая нагрузка вызывает усталость, сердцебиение или одышку.

КЛАСС III

Заболевание сердца приводит к значительному ограничению физической активности. В покое симптомов нет. Активность менее обычной вызывает усталость, сердцебиение или одышку.

КЛАСС IV

Заболевание сердца приводит к тяжелому ограничению любой физической активности. Симптомы сердечной недостаточности и стенокардия появляются в покое. При любой активности симптомы усиливаются.

Развитие ХСН[2]

Локальное повреждение миокарда

ДА ДА

- Ишемическая болезнь сердца
- Кардиомиопатия
- Миокардит
- Алкоголь

Генерализованное повреждение миокарда

ДА НЕТ

- Ишемическая болезнь сердца
- Кардиомиопатия
- Миокардит
- Алкоголь

Перегрузка давлением

ДА/НЕТ НЕТ

- Аортальный стеноз
- АГ
- Коарктация аорты

Перегрузка объемом

ДА НЕТ

- Аортальная недостаточность
- Митральная недостаточность
- Постинфарктный дефект межжелудочковой перегородки

Замедление наполнения левого желудочка

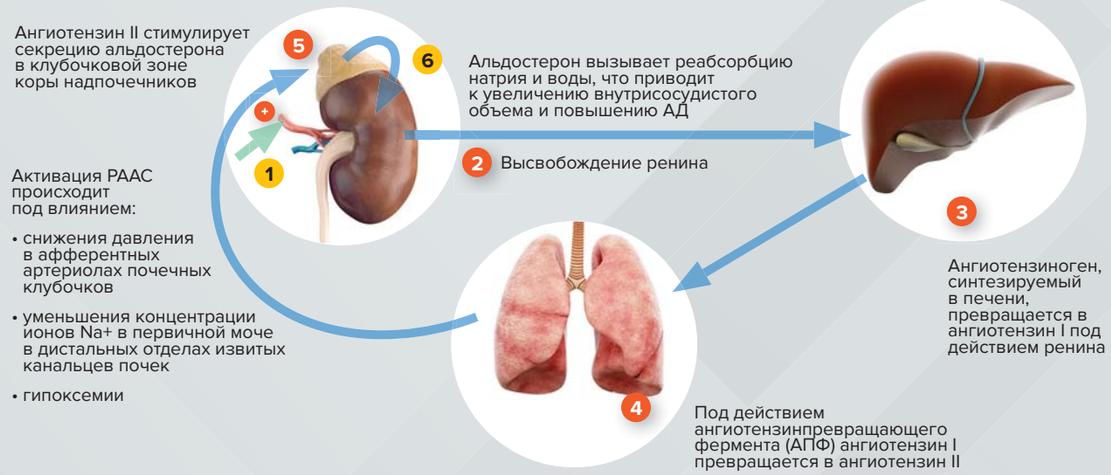
- Митральный стеноз
- Констриктивный перикардит
- Атриальная миксома
- Гипертрофическая кардиомиопатия

НЕТ НЕТ

Систолическая дисфункция

Диастолическая дисфункция

РААС играет важную роль в регуляции АД, электролитного и водного баланса, в связи с чем фармакологическая блокада этой системы на любом уровне может давать положительные эффекты в лечении АГ[6].



Лечение АГ у больных ХСН[1,2,5,8–13]

Средства обязательной базисной терапии ХСН, в том числе и в сочетании с АГ, – ингибиторы АПФ (иАПФ), «золотой стандарт» в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, обладающие рядом преимуществ:

- улучшение метаболизма глюкозы
- повышение чувствительности периферических тканей к инсулину
- антиатерогенные, противовоспалительные свойства
- многочисленные органопротективные эффекты
- замедление ремоделирования левого желудочка при длительном применении
- антипротеинурическая активность
- препятствование ишемическому и реперфузионному повреждению миокарда
- замедление прогрессирования ХСН, снижение летальности, увеличение продолжительности жизни больных и улучшение ее качества.

Предпочтение отдают ЛС с высокой липофильностью, эффективно подавляющим активность сразу циркулирующей и тканевой РААС, таким как фозиноприл.

1 **Фозиноприл**

- ХСН независимо от степени тяжести и ФК

2 **Фозиноприл + Дилтиазем**

- ХСН I ФК с диастолическими расстройствами
- ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка и фибрилляцией предсердий

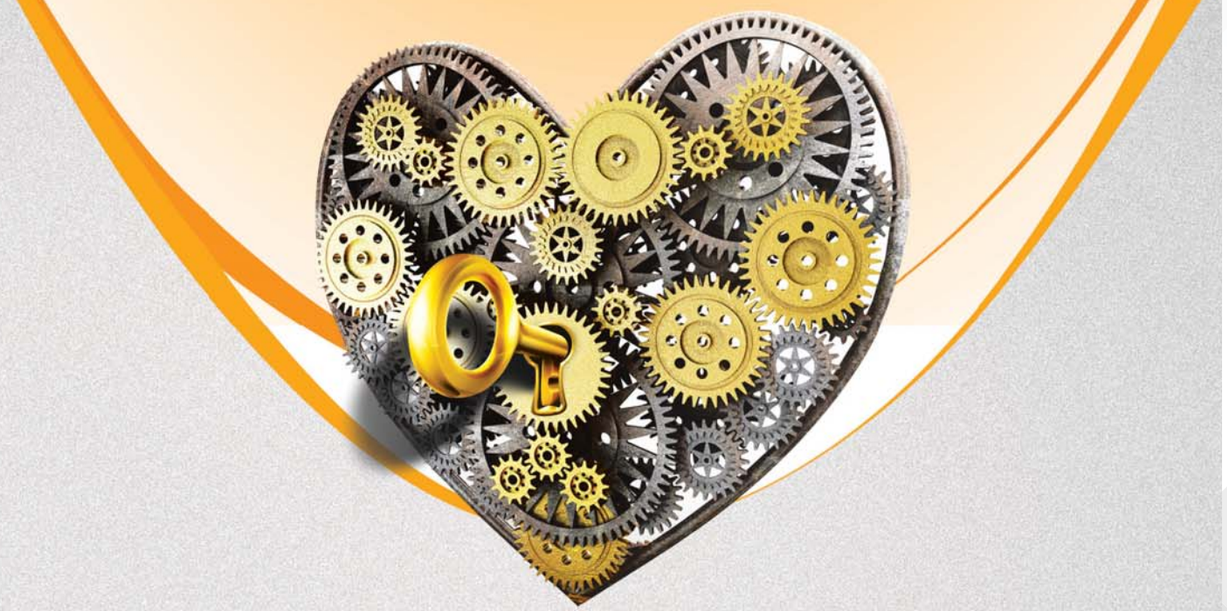
Рег. уд.: П N012700/01 от 18.08.2010 г.

Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ)

МОНОПРИЛ

ФОЗИНОПРИЛ НАТРИЯ 20 мг, ТАБ. №28

- **Двойной путь выведения[1] –** подходит пациентам с почечной и печеночной патологией
- **Высокий органопротективный эффект[2]**
- **иАПФ для лечения артериальной гипертонии и сердечной недостаточности[1]**



Ключ к сердцу пациента

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

1. Более подробная информация – в инструкции по медицинскому применению
2. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН, 2013

RUS-CRD-MON-NON-02-2017-398

Производитель: «Ай Си Эн Польфа Жешув А.О.», Польша
Держатель рег. уд.: ООО «ВАЛЕАНТ», Россия, 115162, г. Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5

VALEANT

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата

МОНОПРИЛ

Группировочное название: ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (АПФ)

Состав: фозиноприл натрия 20,0 мг

Форма выпуска: таблетки N°28

Рег. уд.: П N012700/01 от 18.08.2010 г.

Код АТХ: C09AA09

Показания к применению: артериальная гипертензия: монотерапия или в комбинации с другими гипотензивными средствами (в частности, с тиазидными диуретиками); хроническая сердечная недостаточность: в составе комбинированной терапии.

Противопоказания: повышенная чувствительность к фозиноприлу или любому другому веществу, входящему в состав препарата; повышенная чувствительность к любому другому ингибитору АПФ в анамнезе; наследственный ангионевротический отек и идиопатический ангионевротический отек в анамнезе, в том числе и после приема других ингибиторов АПФ; беременность; период лактации; врожденная непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Способ применения и дозы: внутрь. Дозировка препарата должна подбираться индивидуально. Для деления пополам на таблетку нанесена риска. Максимальная суточная доза составляет 40 мг. *Артериальная гипертензия:* рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг (1/2 таблетки по 20 мг) 1 раз в день. Дозу необходимо подбирать в зависимости от динамики снижения АД. Обычная доза составляет от 10 до 40 мг 1 раз в день. При отсутствии достаточного антигипертензивного эффекта возможно дополнительное назначение диуретиков. Если лечение препаратом Моноприл начинают на фоне проводимой терапии диуретиками, то его начальная доза должна составлять не более 10 мг (1/2 таблетки по 20 мг) при регулярном врачебном контроле за состоянием пациента. *Хроническая сердечная недостаточность:* рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг (1/2 таблетки по 20 мг) 1 раз в день. Лечение начинают под обязательным медицинским контролем. Если начальная доза хорошо переносится, ее можно постепенно увеличивать с недельными интервалами, до 40 мг 1 раз в день (максимальная суточная доза). Препарат следует назначать в сочетании с диуретиком. Одновременное применение дигоксина необязательно.

Побочное действие: выраженное снижение АД, ортостатическая гипотензия, тахикардия, синкопе, аритмия, ощущение сердцебиения, стенокардия, инфаркт миокарда, «приливы» крови к коже лица, нарушение проводимости сердца, повышение артериального давления, внезапная смерть, остановка сердца, периферические отеки, почечная недостаточность, протеинурия, патология предстательной железы (гиперплазия, аденома), полиурия, олигоурия, инсульт, ишемия головного мозга, головокружение, нарушения равновесия, головная боль, слабость, нарушение памяти; нарушения сна, тревожность, депрессия, спутанность сознания, сонливость, парестезии, нарушения слуха и зрения, боль в ухе, шум в ушах, изменение вкуса, тошнота, диарея, кишечная непроходимость, панкреатит, гепатит, холестатическая желтуха, абдоминальные боли, рвота, запор, анорексия, стоматит, глоссит, дисфагия, метеоризм, нарушение аппетита, изменение массы тела, сухость слизистой оболочки полости рта, кровотечения, пневмония, сухой кашель, легочные инфильтраты, бронхоспазм, одышка, ринорея, синусит, ларингит, фарингит, трахеобронхит, дисфония, носовые кровотечения. У двух пациентов отмечался симптомокомплекс: бронхоспазм, кашель, эозинофилия, воспаление лимфатических узлов, артрит, миалгия, мышечно-скелетные боли, мышечная слабость в конечностях, обострение течения подагры, кожная сыпь, зуд, ангионевротический отек, дерматит, повышение температуры тела, гипергидроз, нарушение половой функции, гиперкреатининемия, повышение содержания мочевины, повышение активности «печеночных» ферментов, гипербилирубинемия, гиперкалиемия, гипонатриемия; снижение гемоглобина и гематокрита, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), лейкопения, нейтропения, эозинофилия, нарушение развития почек плода, снижение АД плода и новорожденных, нарушение функции почек, гиперкалиемия, гипоплазия костей черепа, олигогидроамнион, контрактура конечностей, гипоплазия легких.

Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами: необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или выполнении другой работы, требующей повышенного внимания, так как возможно возникновение головокружения.

Срок годности: 2 года.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению.

1. Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М. Особенности фармакотерапии артериальной гипертензии у больных хронической сердечной недостаточностью // Лечащий врач, 2007. N° 3. С. 42–46. **2.** Мареев В.Ю. и соавт. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечная недостаточность, 2013. N° 7 (81). С. 379–472. **3.** Клинические рекомендации. Артериальная гипертония у взрослых. М., 2016. – 84 с. **4.** Whelton PK et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // Hypertension. 2017 Nov 13. pii: HYP.0000000000000065. **5.** Верткин А.Л. Фозиноприл – ингибитор АПФ с особыми свойствами // Русский медицинский журнал, 2013. N° 36. С. 1831–1834. **6.** Шилов А.М. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (Моноприл) в практике лечения артериальной гипертонии в условиях первичного звена здравоохранения // Русский медицинский журнал, 2013. N° 27. С. 1309–1313. **7.** Miller-Davis C, Marden S, Leidy NK. The New York Heart Association Classes and functional status: what are we really measuring? // Heart Lung. 2006 Jul-Aug; 35 (4): 217–224. **8.** Manickavasagam S et al. Management of hypertension in chronic heart failure // Expert Rev Cardiovasc Ther. 2009 Apr; 7 (4): 423–433. **9.** Барышникова Г.А. Роль фозиноприла в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // Медицинский совет, 2015. N° 12. С. 28–33. **10.** Васильева А.Д. Применение ингибитора АПФ фозиноприла в кардиологической практике // Русский медицинский журнал, 2007. N° 20. С. 1480–1484. **11.** Конради А.О. Ингибитор АПФ фозиноприл в лечении артериальной гипертензии – потенциальные преимущества // Медицинский совет, 2014. N° 7. С. 26–29. **12.** Бернс С.А., Стрюк Р.И. Место фозиноприла в лечении пациентов с артериальной гипертензией с позиций доказательной медицины // Медицинский совет, 2017. N° 7. С. 17–19. **13.** Остроумова О.Д. и соавт. Выбор ингибитора АПФ в клинической практике // Медицинский совет, 2014. N° 12. С. 86–91.

РЕМЕДИУМ © **ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ», 2018.** Иллюстрации: shuttersyock.com, ASKLEPIOS MEDICAL ATLAS

№5 2018

16+

СОДЕРЖАНИЕ

НОВОСТИ. ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ 4

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Ю.А. КАРПОВ
Новый вектор в лечении артериальной гипертонии: американские рекомендации – 2017 8

Г.Н. ГОРОХОВСКАЯ, А.С. СКОТНИКОВ, В.Л. ЮН
Коморбидный больной артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек: роль фозиноприла 15

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Е.М. НИФОНТОВ
Новые оральные антикоагулянты и коронарная безопасность: есть ли проблема? 20

С.Р. ГИЛЯРЕВСКИЙ, М.В. ГОЛШМИД, И.М. КУЗЬМИНА, Н.Г. БЕНДИЛИАНИ
Не до конца осознанные возможности профилактики атеросклероза 26

С.Г. КАНОРСКИЙ
Поиск оптимального соотношения эффективности и безопасности при антитромбоцитарной терапии ишемической болезни сердца 34

С.С. ЯКУШИН, М.В. СОЛОДУН
Полиморфизм гена β_1-адренорецептора, постинфарктное ремоделирование миокарда и сердечно-сосудистый риск: есть ли взаимосвязь? 42

В.П. МИХИН, В.В. ВОРОТЫНЦЕВА, Ю.А. ЖИЛЯЕВА, М.А. ЧЕРНЯТИНА, Н.И. ГРОМНАЦКИЙ, О.А. СУЩЕНЯ
Гиполипидемическая терапия сегодня. Новые задачи и возможности статинов 48

А.Н. ЯКОВЛЕВ
Возможности замены одного антиагрегантного препарата на другой у пациентов, получающих двойную антиагрегантную терапию 54

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

А.М. ЕСАЯН, А.Н. НИМГИРОВА
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Новые расширенные возможности для кардио- и нефропротекции 58

М.Е. СТАЦЕНКО, С.В. ФАБРИЦКАЯ, Ю.А. РЫНДИНА
Влияние терапии триметазидином на состояние магистральных сосудов и микроциркуляцию у больных ХСН и СД 2-го типа. Результаты оригинального исследования 65

КОМОРБИДНЫЙ ПАЦИЕНТ

Д.А. НАПАЛКОВ, А.А. СОКОЛОВА
Пожилой пациент с фибрилляцией предсердий и коморбидной патологией: возможности применения дабигатрана 70

Р.Н. ШЕПЕЛЬ
Основные принципы первичной профилактики сахарного диабета 2-го типа 76

О.Д. ОСТРОУМОВА, А.А. ЗЫКОВА, И.В. ГОЛОБОРОДОВА, А.И. КОЧЕТКОВ, Г.Ф. ПИКСИНА
Антикоагулянтная терапия в лечении больного с фибрилляцией предсердий с позиций коморбидности: фокус на выбор 86

ПРАКТИКА

Н.В. ДОБРЫНИНА
Современные особенности применения антикоагулянтов в кардиологии 94

А.В. РОДИОНОВ
Современные медикаментозные методы лечения табакокурения 100

Н.Г. ПОТЕШКИНА, А.А. ТРОШИНА, М.Ю. МАСЛОВА, М.А. ЛЫСЕНКО, И.В. САМСОНОВА, Е.И. ЖЕЛНОВА
Образования средостения в клинической практике 104

Н.Ю. СЕМИГОЛОВСКИЙ, Т.В. ВАВИЛОВА, В.А. КАЩЕНКО, С.Н. СЕМИГОЛОВСКИЙ, А.А. САПЕГИН
Гепарин-индуцированная тромбоцитопения у пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями. Клинические наблюдения и обзор литературы 110

ДИССЕРТАНТ

М.Г. НАЗАРКИНА, В.В. СТОЛЯРОВА, Л.М. МОСИНА, Н.М. СЕЛЕЗНЁВА, Т.А. РЫБАКОВА
Как влияет прием лаппаконитина гидробромида на интервал QT у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий? 118

В.С. НИКИФОРОВ, Ю.В. НИКИЩЕНКОВА
Структурно-функциональные изменения миокарда и клапанов сердца у больных коронарной патологией старших возрастных групп 122

медицинский совет

медицинский совет
2018 | №5
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор номера: Д.А. НАПАЛКОВ, д.м.н., профессор

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, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, кафедра эндокринологии и диабетологии

Аполихина И.А., д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» МЗ РФ, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии

Богачёв 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

Гаращенко 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

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, кафедра педиатрии

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального 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 ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова», ФАНО

Королева И.А., д.м.н., профессор, кафедра клинической медицины последипломного образования медицинского университета «Реавиз», Самара

Крюков А.И., д.м.н., профессор, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ

Леонова М.В., чл.-корр. РАЕН, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Маев И.В., чл.-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 Центральной государственной медицинской академии Управления делами Президента РФ

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГСМУ 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

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 «Национальный медицинский исследовательский 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

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, кафедра онкологии и радиотерапии

Рычкова О.А., д.м.н., главный внештатный специалист аллерголог-иммунолог Департамента здравоохранения администрации г. Тюмени, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета с курсом иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, заместитель директора по научно-координационной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» МЗ РФ, профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

Свистушкин В.М., д.м.н., профессор, директор клиники, заведующий кафедрой болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

Семиглазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научного отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ

Серов В.Н., президент Российского общества акушеров-гинекологов, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» МЗ РФ

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, заведующая 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: Юлия Чередниченко
Редакционная коллегия: Людмила Головина, Ксения Кириллова, Наталия Марченко, Ирина Филиппова
Ответственный секретарь: Мария Панарина
Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова
Отдел продвижения и распространения: Марина Ткачева, Андрей Качалин, podpiska@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер©

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.
Каталог Пресса России – подписной индекс 88144.
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 (18+), публикуются на правах рекламы.
Номер подписан в печать 21 марта 2018 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.
Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита АВС
© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2018

Уважаемые коллеги!

Мы живем в эру адаптации кардиологической науки к реалиям клинической практики. Не так много новых исследований, не так много новых молекул, но у практикующих врачей существует большая потребность максимально оптимизировать выбор лекарственных средств с различной патологией сердечно-сосудистой системы.

В нашем очередном кардиологическом номере мы коснемся вопросов целевых значений АД с позиций американских рекомендаций 2017 г., а также поговорим о применении препарата фозиноприл у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью. В последнее время особый интерес вызывают вопросы применения антиагрегантов и/или антикоагулянтов у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от клинических ситуаций, включая необходимый баланс между эффективностью и безопасностью. Борьба с атеросклерозом должна начинаться как можно раньше, т. е. с первичной профилактики, а прием статинов позволяет нам эффективно и быстро снижать сердечно-сосудистый риск у большого спектра пациентов. В последние годы считается необходимым назначать пациентам с хронической сердечной недостаточностью антагонисты минералокортикоидных рецепторов, такие как эплеренон, но не все врачи знают о его не только кардиопротективных, но и нефропротективных свойствах. Современная кардиология не обходится без использования оральных антикоагулянтов, особенно у пожилых пациентов с фибрилляцией предсердий, имеющих сопутствующую патологию. Мы также поговорим о борьбе с таким важным фактором сердечно-сосудистого риска, как табакокурение, и о роли достижения целевых значений гликемии в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

В рубрике «Диссертант» мы традиционно предоставляем слово молодым ученым, рассказывающим о своих научных достижениях в области аритмологии и коронарной патологии.

Желаем приятного чтения!

Дмитрий Александрович Напалков,
д.м.н., профессор, главный редактор

УЧЕНЫЕ ВЫЯВИЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ШУМОМ В ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЕ И ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Шум связан с увеличением числа случаев гипертонии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и инсульта.

Известно, что шум может вызывать раздражение, стресс, нарушение сна и когнитивной деятельности. Более того, эпидемиологические исследования выявили, что шум в окружающей среде связан с увеличением числа случаев гипертонии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и инсульта. Неэкспериментальные исследования демонстрируют, что шум в ночное время повышает уровни гормонов стресса и сосудистый оксидативный стресс, что может привести к эндотелиальной дисфункции и гипертонии.

Новейшие экспериментальные исследования определили, что шум связан с окислительным стрессом, индуцированным повреждением сосудов, вызванным активацией НАДФН-оксидазы, разделением эндотелиальной синтазы оксида азота и воспалительной инфильтрацией стенок сосудов. Транскриптомный анализ аортальных тканей животных, подверженных воздействию шума, создаваемого воздушными судами, выявил изменения в экспрессии генов, ответственных за регуляцию сосудистой функции, реконструкции сосудов и клеточной гибели. Ученые полагают, что шум связан с сосудистой дисфункцией, нарушением вегетативной регуляции и метаболическими расстройствами, что не только усиливает неблагоприятное воздействие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как диабет и гипертония, но и способствует прогрессированию атеросклероза и повышенной чувствительности к сердечно-сосудистым событиям.

Исследователи отмечают необходимость дальнейшего изучения воздействия шума на здоровье человека, в частности синергетический эффект воздействия на артериальное давление, влияние шума на циркадный ритм, а также воздействие на образ жизни (диета, стресс, физические упражнения).

УЧЕНЫЕ ВЫЯВИЛИ, СНИЖАЕТСЯ ЛИ ЭФФЕКТ ПРОТИВОГИПЕРТОНИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВ ПРИ КАЖДОМ ДОБАВЛЕНИИ НОВОГО КЛАССА ПРЕПАРАТОВ

Пациентам часто требуется прием разнообразных препаратов, снижающих артериальное давление. Согласно анализу, проведенному учеными, добавление нового класса таких препаратов приводит к сильному снижению систолического артериального давления (АД) и основных сердечно-сосудистых явлений среди пациентов, принимающих ЛС, снижающие АД, при высоком риске сердечно-сосудистых явлений, но не страдающих диабетом. Ранее считалось, что добавление дополнительных противогипертонических лекарств может уменьшать благоприятное воздействие. Для оценки инкрементальной эффективности добавления дополнительных агентов провели анализ данных исследования. Пациенты были рандомизированы на две группы: стандартное лечение (цель: систолическое артериальное давление < 140 мм рт. ст.) и интенсивное лечение (цель: систолическое артериальное давление < 120 мм рт. ст.). Повторный анализ включил более 9 тыс. пациентов с гипертонией и повышенным риском сердечно-сосудистых явлений, не страдающих диабетом. В ходе анализа обнаружилось, что добавление нового класса препаратов связано с небольшим снижением систолического АД (1,3 мм рт. ст.) и отсутствием изменений в основных сердечно-сосудистых явлениях. Согласно моделям инструментальных переменных, добавление нового класса препаратов было связано с клинически значимым (14,4 мм рт. ст.) снижением систолического АД и снижением сердечно-сосудистых явлений. У пациентов, не принимающих ЛС или принимающих более трех ЛС на исходном уровне, также наблюдалось снижение систолического АД. Добавление нового класса противогипертонических препаратов не вызывало побочных действий. Ученые полагают, что противогипертонические препараты можно использовать для эффективного снижения АД с добавлением первого, второго, третьего и четвертого класса препаратов и более.

УЧЕНЫМИ ОБНАРУЖЕНО, ПОЧЕМУ ЗЛОУПОТРЕБЛЕНИЕ СОЛЬЮ ПРИВОДИТ К СЛАБОУМИЮ

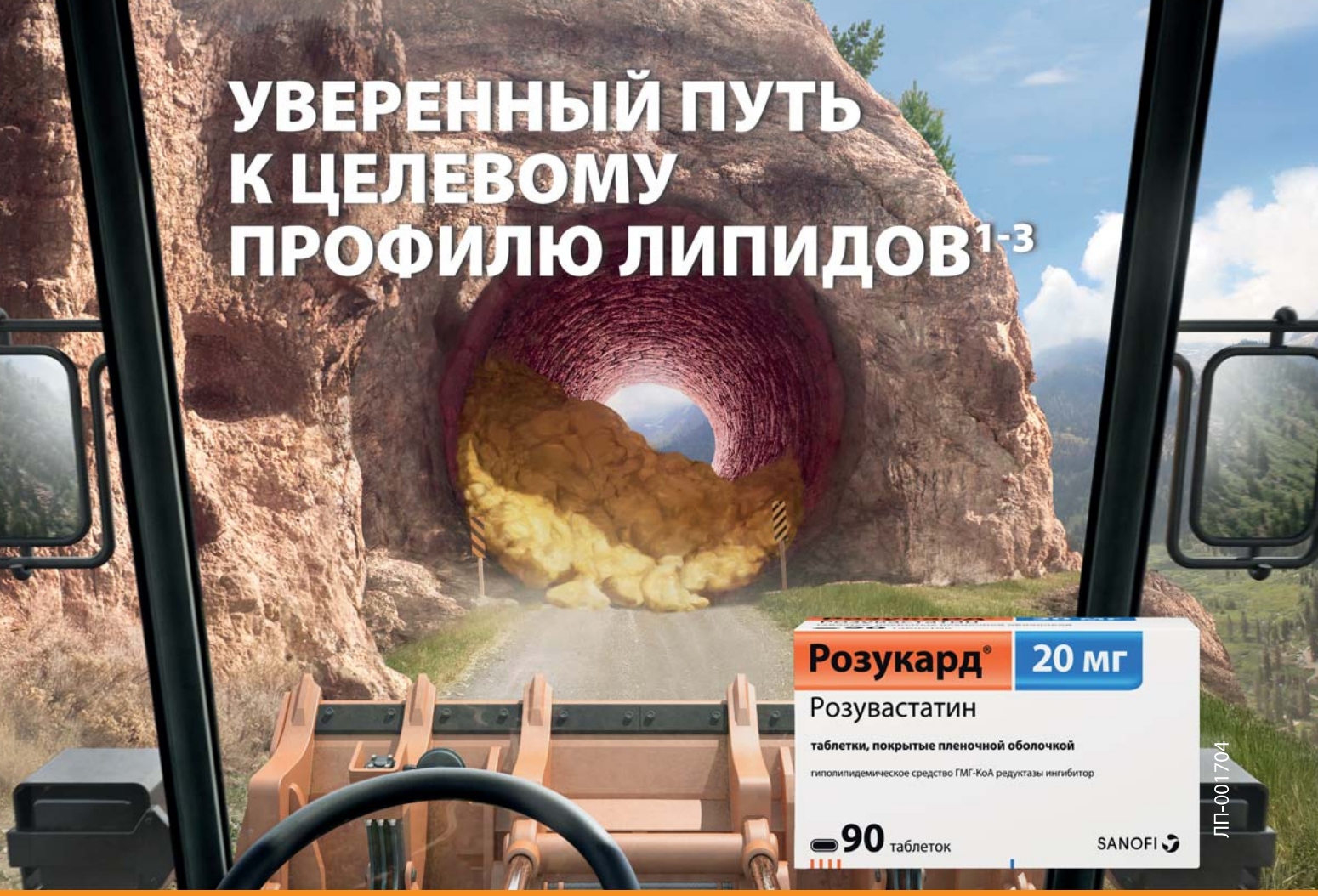
Соленая пища стимулирует размножение иммунных клеток, блокирующих производство оксида азота, жизненно важной молекулы для здоровья мозга и сердца. Учеными США выявлено, что злоупотребление солью приводит к развитию слабоумия и инфарктам по той причине, что соленая пища стимулирует размножение иммунных клеток, блокирующих производство оксида азота, жизненно важной молекулы для здоровья мозга и сердца. Джузеппе Фарако (Giuseppe Faraco) из Корнеллского университета (США) рассказал, что полученные в ходе исследования данные демонстрируют то, какую важную роль кишечник играет в работе мозга. Ученым удалось найти очередной пример того, как пища влияет на поведение человека и его здоровье, и показать, как неправильные пищевые привычки негативно влияют на микрососуды мозга и способствуют развитию слабоумия.

Джузеппе Фарако вместе с коллегами попытался выяснить, почему употребление чрезмерно большого количества соли не помогает, а вредит организму, наблюдая за жизнью мышей, в чью пищу они добавляли количество соли, превышающее норму в 8–16 раз.

Спустя несколько недель в организме мышей произошли резкие изменения – приток крови к их мозгу резко снизился, давление повысилось, а в их поведении ученые зафиксировали первые признаки ухудшения реакции и остроты памяти. При этом биологами не было найдено никаких следов воспалений и прочих нарушений в работе кровеносной системы мозга, обычно приводящих к таким последствиям.

С целью понять, с чем это могло быть связано, исследователи сравнили состав микрофлоры у этих мышей и их сородичей, которые питались нормальной пищей. Оказалось, что соль заставляет определенные типы иммунных телец активно размножаться в тонком кишечнике грызунов. Они, в свою очередь, вырабатывают интерлейкин-17, сигнал воспаления. Когда он попадает в клетки кишечника, он подавляет выработку важной сигнальной молекулы, монооксиси азота (NO). Это вещество, по мнению ученых, управляет большим числом самых разных процессов в организме человека, в том числе расширением и сужением сосудов и старением.

Следовательно, понижение концентрации NO в организме вызывает массу негативных эффектов, которые, как показали дальнейшие эксперименты, можно ликвидировать двумя путями – уменьшением количества потребляемой соли или добавляя в нее аргинин – аминокислоту, из молекул которой клетки тела производят монооксиси азота.



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:** C10AA07. **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-протеаз; 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 дозировок 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 дозировки 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 препарата[3]. 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 рекомендованные 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 Dyslipidemias Eur Heart J. 2016; 37(39): 2999–3058]. **3.** Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Розукард®, ЛП-001704, 10.07.2017.

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция)
125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru
SARU.GRSVZ.17.12.2376. Реклама

SANOFI

ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ САХАРА В КРОВИ НА РАННИХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ ПОВЫШАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ У РЕБЕНКА ПОРОКА СЕРДЦА

Известно, что женщины с диабетом сталкиваются с повышенным риском рождения детей с пороком сердца. Однако новое исследование впервые затрагивает эту проблему у женщин, не страдающих диабетом, на ранних сроках беременности, когда происходит формирование сердцебиения плода. Ученые обратили внимание на то, что у женщин без диабета, а также тех, у кого заболевание развилось в течение беременности, можно оценить риск развития врожденного порока сердца у плода, измерив уровень глюкозы в первом триместре.
Были изучены данные 19 тыс. пар женщин и их детей, рожденных в 2009–2015 гг., включающие детали дородового ухода – анализы крови и кардиологические диагнозы, сделанные в течение беременности и после рождения ребенка. У 811 детей был диагностирован врожденный порок сердца. Ученые проанализировали уровень глюкозы в крови в период в среднем за четыре недели до зачатия и в конце 14-й недели беременности, после завершения первого триместра. Такие данные приводятся у 13% участников исследования. Ученые также провели анализ результатов орального теста на толерантность к глюкозе, который делают на 20-й неделе беременности и данные о котором были в наличии у более чем 9 тыс. женщин. Результаты исследования демонстрируют, что риск рождения ребенка с врожденным пороком сердца повышается на 8% с каждыми 10 мг/дл в уровне глюкозы в крови на ранних сроках беременности.
Полученные результаты демонстрируют необходимость использования информации об уровне глюкозы в крови с целью выявления женщин, которым важно провести скрининг сердцебиения плода. Зная о возможных дефектах до родов, можно будет обеспечить специализированный уход, который повысит шансы ребенка быть более здоровым после рождения.

УЧЕНЫЕ ОПРЕДЕЛИЛИ, ЧТО ГРИПП МОЖЕТ БЫТЬ СВЯЗАН С ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Некоторые респираторные инфекции, прежде всего грипп, связаны с повышенным риском острого инфаркта миокарда в течение недели после проведения сбора материала для анализа. Канадские ученые провели исследование с целью изучить взаимосвязь между лабораторно подтвержденной инфекцией гриппа и госпитализацией по причине острого инфаркта миокарда. Высокоспецифичные лабораторные методы были использованы для подтверждения инфекции гриппа, и случаи госпитализации по причине острого инфаркта миокарда были установлены, исходя из административных данных.
Исследователи определили 364 случая госпитализации по причине острого инфаркта миокарда, который произошел в течение 1 года до и 1 года после положительного диагностирования гриппа. Двадцать случаев произошли в течение интервала риска (первые 7 дней после сбора материала для анализа) и 344 случая произошли в течение контрольного интервала (1 год до и 1 год после интервала риска).
Коэффициент частотности случаев госпитализации больного по причине острого инфаркта миокарда в течение интервала риска составил 6,05 по отношению к контрольному интервалу. После седьмого дня не наблюдалось повышения частотности.
Коэффициенты частотности случаев острого инфаркта миокарда в течение 7 дней после определения гриппа B, гриппа A, респираторно-синцитиального вируса и других вирусов составили 10,11; 5,17; 3,51 и 2,77 соответственно.
Авторы исследования отмечают, что они обнаружили значительную взаимосвязь между респираторными инфекциями, прежде всего гриппом и острым инфарктом миокарда.

ДВЕ ТРЕТИ ИНФАРКТОВ МИОКАРДА НЕ ДИАГНОСТИРУЮТСЯ ПРИ ПРОХОЖДЕНИИ СТАНДАРТНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ОБСЛЕДОВАНИЙ

Нераспознанными инфарктами миокарда считаются субклинические события, которые остаются незамеченными при регулярном медицинском обслуживании, но диагностируются при помощи электрокардиограммы (ЭКГ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, которые являются более точными методами диагностики.
Ученые провели исследование с участием 935 человек, которые прошли ЭКГ и МРТ и были распределены в три группы: нераспознанный инфаркт миокарда (субклинические события, упущенные при регулярном медицинском обслуживании, но позднее диагностированные при помощи МРТ), распознанный инфаркт миокарда (клинические события, также диагностированные при помощи МРТ) и инфаркт миокарда (подтвержденный МРТ).
Средний возраст участников составил 76 лет, при этом 52% участников составили женщины. На начальном этапе исследования у 10% (91 участник) был распознанный инфаркт миокарда, у 17% (156 участников) – нераспознанный инфаркт миокарда, у 74% (688 участников) не было инфаркта миокарда. Это означает, что 63% инфарктов миокарда, определенных с помощью МРТ, были не замечены при регулярном медицинском обслуживании.
Через десять лет показатели смертности были одинаковыми у пациентов с нераспознанным и распознанным инфарктом миокарда (49 и 51% соответственно) и значительно выше у тех, у кого не было инфаркта миокарда (30%).
Авторы исследования отмечают, что пациенты с нераспознанным инфарктом миокарда не принимают препараты, которые прописывают пациентам с инфарктом миокарда для снижения риска смерти и еще одного инфаркта. Данным пациентам также необходимо контролировать факторы риска, такие как гипертония и диабет. Зная о том, что у них произошел инфаркт миокарда, пациенты могут придерживаться более здорового образа жизни, включающего отсутствие вредных привычек и адекватную физическую активность.
Раннее диагностирование инфаркта миокарда улучшает прогнозы. Использование МРТ у пациентов с симптомами заболевания сердца повышает шансы диагностирования инфаркта миокарда по сравнению с традиционными диагностическими тестами.

СОБЛЮДЕНИЕ ДИЕТЫ ПРЕПЯТСТВУЕТ СНИЖЕНИЮ КОГНИТИВНЫХ СПОСОБНОСТЕЙ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕЖИВШИХ ИНСУЛЬТ

Диета MIND дает возможность замедлить снижение когнитивных способностей у пациентов после инсульта.

Согласно исследованиям, у переживших инсульт пациентов, которые строго придерживаются диеты MIND (сочетание двух диет, DASH и средиземноморской), наблюдается снижение когнитивных способностей более медленными темпами.

Американские ученые ежегодно проводили оценку 106 участников, переживших инсульт, для того чтобы выявить воздействие диеты MIND на снижение когнитивных способностей. Познание оценивалось по пяти когнитивным доменам с использованием структурных клинических исследований. Актуальный опросник частоты потребления различных пищевых продуктов был использован для вычисления показателей диеты MIND. Исследователи выявили, что в скорректированной по возрасту модели наблюдалась положительная взаимосвязь между показателями диеты и снижением когнитивных способностей более медленными темпами. Взаимосвязь осталась неизменной после корректировки на пол, образование, аполипопротеин E4, познавательную деятельность в зрелые годы, потребление калорий, физическую активность и курение. Авторы исследования полагают, что выбор правильных продуктов питания способен защитить пациентов, которые пережили инсульт, от снижения когнитивных способностей.

УЧЕНЫЕ ВЫЯВИЛИ, ЧТО У ЖЕНЩИН ПОСЛЕДСТВИЯ ИНСУЛЬТА ЗНАЧИТЕЛЬНО ТЯЖЕЛЕЕ ПО СРАВНЕНИЮ С МУЖЧИНАМИ

Ученые из Австралии провели обзор 22 исследований начиная с 2007 г. с целью обновить данные о различиях в последствиях между пациентами мужского и женского пола в период ≤12 месяцев после инсульта.

Ученые выявили, что в 8 исследованиях, которые включали данные об ишемическом и геморрагическом инсультах, у женщин по сравнению с мужчинами наблюдались более серьезные последствия с низкой вероятностью благоприятного исхода (отношение шансов, 0,37–0,75) или с высокой вероятностью неблагоприятного исхода (отношение шансов 1,17 к 1,74) при многомерном анализе. Также у женщин наблюдались более серьезные последствия по сравнению с мужчинами в 11 исследованиях ишемического инсульта. В трех исследованиях внутримозгового кровоизлияния женщины демонстрировали больше ограничений деятельности.

В двух исследованиях, целью которых являлось изучение различий в качестве жизни между мужчинами и женщинами, обусловленном состоянием здоровья, у женщин были выявлены более низкие средние показатели по сравнению с мужчинами. Также у женщин чаще наблюдалась постинсультная депрессия, при этом не было отмечено более сильных нарушений когнитивных функций. Ученые полагают, что необходимы исследования для того, чтобы определить потенциальные модифицируемые факторы с целью разработки эффективных мер по снижению различий в последствиях инсульта между мужчинами и женщинами.

ЧТО бы Вы выбрали ДЛЯ СЕБЯ?
ЭФФЕКТИВНОСТЬ
и БЕЗОПАСНОСТЬ

Выбирая ЭЛИКВИС® – Вы выбираете эффективность и безопасность одновременно

Для пациентов с неклапанной ФП препарат ЭЛИКВИС® является единственным ингибитором фактора Xa, который позволяет одновременно обеспечить:

- Более эффективную профилактику инсульта / системной эмболии по сравнению с варфарином[1]
- Лучшую безопасность по риску большого кровотечения по сравнению с варфарином[1]

Эликвис® апиксабан

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Эликвис®
Торговое название: Эликвис®. **МНН:** апиксабан. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** одна таблетка содержит 2,5 мг или 5 мг апиксабана. **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, хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс II и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелым и умеренно выраженным митральным стенозом или искусственными клапанами сердца. • Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоэмболии 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 желудочно-кишечного тракта; бактериальном эндокардите; тромбоцитопении; 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, гипермmenорея, 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 незамедлительно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе декстрозы и незамедлительно ввести полученную суспензию через назогастральный зонд. Лекарственное вещество в измельченных таблетках 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, тромбоэмболии 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, тромбоэмболии 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, рок 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 г[2].**

1. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981–992.
2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС ® от 30.11.2016.

Pfizer

ООО «Пфайзер Инновации»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д.10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.
www.pfizer.ru PP-ELI-RUS-0234 22.11.2017

10.21518/2079-701X-2018-5-8-14

Ю.А. КАРПОВ, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, Москва

НОВЫЙ ВЕКТОР В ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ:

АМЕРИКАНСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ – 2017

Основной задачей лечения пациентов с АГ является снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений через достижение целевого уровня артериального давления (АД) и органопротекции, лечение сопутствующих заболеваний и коррекцию факторов риска. В недавно представленных новых американских рекомендациях по ведению пациентов АГ указывается, что целевым уровнем АД для всех пациентов стало меньше 130/80 мм рт. ст. Это связано в т. ч. с изменением классификации уровней АД и признания пациентами АГ всех взрослых лиц с АД 130/80 мм рт. ст. и выше. Необходимость не только более широкого проведения комбинированной терапии в лечении пациентов АГ, но и более раннего ее применения нашла весьма яркое подтверждение в этих новых рекомендациях по ведению пациентов АГ. Более широкое применение комбинаций, особенно в фиксированных дозах, как блокатора кальциевых каналов амлодипина, так и блокатора рецепторов ангиотензина II олмесартана в лечении АГ будет способствовать улучшению контроля АД, снижению риска осложнений и увеличению продолжительности жизни больных АГ.

***Ключевые слова**: артериальная гипертония, рекомендации, целевые уровни АД, лечение АГ.*

Yu.A. KARPOV, MD.Prof., National Medical Research Centre of Cardiology of the Ministry of Health of Russia, Moscow

NEW PERSPECTIVES FOR THE TREATMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION: 2017 AMERICAN GUIDELINES

The key goal in the treatment for patients with AH is to reduce the risk of cardiovascular complications through reaching the target level of arterial pressure (AP) and organ protection, treatment of concomitant diseases and correction of risk factors. The new US guidelines for the management of hypertension indicate that the target blood pressure level for all patients was less than 130/80 mm Hg. This is due, among other things, to changing the blood pressure levels classification and categorizing all adults with blood pressure of 130/80 mm Hg. and higher as having hypertension. The need for not only wider combination therapy for the treatment of hypertensive patients, but also its earlier commencement has been strongly confirmed by these new guidelines for the management of AH. The wider use of combinations, especially in fixed doses, such as the calcium channel blocker amlodipine, and the angiotensin II receptor antagonist olmesartan for the treatment of hypertension, will help improve blood pressure monitoring, reduce the risk of complications and increase the AH patients' life expectancy.

***Keywords:** arterial hypertension, recommendations, target blood pressure levels, treatment of hypertension.*

Артериальная гипертония (АГ) широко распространена во многих странах мира, в т. ч. в России, достигая около 44% по данным большого эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ [1]. Основной задачей лечения пациентов с АГ является снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений через достижение целевого уровня артериального давления (АД) и органопротекции, лечение сопутствующих заболеваний и коррекцию факторов риска [2–4]. Необходимо выделить два основных терапевтических направления – выявление АГ и факторов риска, часто ассоциированных с ней, приводящих к развитию осложнений, и применение эффективной терапии. Причем не только медикаментозной, но и немедикаментозной, направленной на снижение неблагоприятного влияния факторов риска. Особое значение имеют раннее выявление факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений (дислипидемия, нарушение углеводного обмена и др.) и их эффективная коррекция с помощью адекватной терапии.

В современных рекомендациях четко указана последовательность действий врача, к которому за помощью обратился пациент с повышенным уровнем АД (позднее у него был установлен диагноз АГ). Прежде всего, необходимо определить сердечно-сосудистый риск у конкретного пациента, а затем предпринимать шаги по снижению этого риска. Первостепенная роль, как уже отмечалось ранее, принадлежит контролю АД. До тех пор, пока не достигнут контроль уровня АД, риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности, несмотря на другие профилактические мероприятия, остается повышенным.

Согласно действующим европейским (2013) и российским (2015) рекомендациям, у больных АГ уровень АД должен быть меньше 140/90 мм рт. ст. с незначительными отклонениями в определенных группах пациентов, например у пациентов с сахарным диабетом меньше 140/85 мм рт. ст. [2, 3].

Однако в завершившемся исследовании SPRINT в конце 2015 г. было показано, что при выборе более низких целевых значений АД (систолическое АД менее 120 мм рт. ст.) у больных АГ, не страдавших сахарным диабетом (СД), но имевших высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (легкая и умеренная ХПН, возраст старше 75 лет или 10-летний риск сердечно-сосудистых осложне-

Таблица 1. Европейские рекомендации по С-С-профилактике – 2016. Основные позиции по артериальной гипертонии – целевое АД

Рекомендации	Класс	Уровень
Рекомендовано снижать САД < 140 и ДАД < 90 мм рт. ст. у всех пациентов с АГ < 60 лет	I	B
У пациентов > 60 лет с АД > 160 мм рт. ст. рекомендовано снижать АД между 140 и 150 мм рт. ст.	I	B
У активных пациентов < 80 лет целевое АД может рассматриваться < 140 мм рт. ст., если лечение хорошо переносится. У некоторых из этих пациентов может рассматриваться АД < 120 мм рт. ст., если (очень) высокий риск и переносится многокомпонентная АД-снижающая терапия	IIb	B
У индивидуумов > 80 лет с исходным АД > 160 мм рт. ст. рекомендуется снижать АД между 140 и 150 мм рт. ст., поддерживая их хорошее физическое и умственное состояние	I	B
У ослабленных пожилых пациентов следует соблюдать осторожность в интенсивности лечения (количество АД-снижающих препаратов) и целевого АД, тщательно мониторируя клинические эффекты лечения	IIa	B

ний 15% и более по Фрамингемской шкале) удается добиться дополнительного снижения риска сердечно-сосудистых осложнений на 25%, включая снижение общей и сердечно-сосудистой смертности [4]. Эти и другие данные стали основанием для внесения изменений в Европейские рекомендации по сердечно-сосудистой профилактике 2016 г., в которых впервые было указано, что у активных пациентов младше 80 лет в качестве целевого АД может рассматриваться < 140 мм рт. ст. при хорошей переносимости лечения, а у некоторых из этих пациентов с высоким и очень высоким риском при переносимости многокомпонентной АД-снижающей терапии может рассматриваться АД < 120 мм рт. ст. (*табл. 1*) [5].

В недавно представленных новых американских рекомендациях по ведению пациентов АГ (совместные рекомендации от имени 11 медицинских обществ) указывается, что целевым уровнем АД для всех пациентов стало меньше 130/80 мм рт. ст. (*табл. 2*) [6]. Это связано в т. ч. с изменением классификации уровней АД и признания пациентами АГ всех взрослых лиц с АД 130/80 мм рт. ст. и выше (*табл. 3*). Указывается, что следует АД разделять на следующие категории – нормальное, повышенное и АГ 1-й и 2-й степени для профилактики и лечения высокого АД. Достижение целевого уровня АД остается первым и самым главным индикатором эффективности лечения. Если эти изменения будут в том или ином виде внесены в новые европейские рекомендации по АГ, работа над которыми идет в настоящее время, а их представление ожидается в июне 2018 г., это означает, что значительное число пациентов окажется вне контроля и указывает на необходимость еще большей интенсификации антигипертензивной терапии и, соответственно, повышения удельного веса комбинированных схем лечения.

В настоящее время комбинированная антигипертензивная терапия становится одним из основных направлений в ведении пациентов с АГ. Наряду с ранее продемонстрированными преимуществами комбинированной терапии в достижении контроля АД, результаты исследования SPRINT показали принципиальную возможность еще большей частоты снижения давления за счет интенсификации именно комбинированной терапии [4]. В этом исследовании среднее число гипотензивных препаратов, получаемых в расчете на одного пациента, составило 1,8 в группе стандартных целевых уровней (систолическое АД 135–139 мм рт. ст.) и 2,8 в группе интенсивного снижения АД (целевое систолическое АД менее 120 мм рт. ст.). Широкое использование комбинированной терапии, в т. ч. в форме фиксированных комбинаций, поддерживается действующими российскими и европейскими рекомендациями по АГ (класс рекомендаций 2б), а в новых американских рекомендациях комбинированная терапия у пациентов с АД больше 140/90 мм рт. ст. получила еще более высокий класс рекомендации – 1 [6]. У больных высокого риска рекомендуется рассмотреть комбинированную гипотензивную терапию в качестве стартовой (*табл. 4*). Следует отметить, что пациенты, которые обра-

Таблица 2. Рекомендации по ведению АГ ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA – 2017: заключение по уровням АД и целям фармакологической терапии

Клиническое состояние (я)	Уровень АД, мм рт. ст.	Целевой уровень АД, мм рт. ст.
Общие		
Клиническое ССЗ или 10-летний риск САССЗ ≥ 10%	≥130/80	<130/80
Без клинических проявлений ССЗ или 10-летний риск САССЗ < 10%	≥140/90	<130/80
Пожилые (65 лет и старше; в амбулаторных условиях, проживающие в обществе, вне социальных заведений)	≥130(САД)	<130 (САД)
Специфические коморбидные состояния		
Сахарный диабет	≥130/80	<130/80
Хроническая болезнь почек	≥130/80	<130/80
ХБП после почечной трансплантации	≥130/80	<130/80
Сердечная недостаточность	≥130/80	<130/80
Стабильная ИБС	≥130/80	<130/80
Вторичная профилактика инсульта	≥140/80	<130/80
Вторичная профилактика инсульта (лакунарного)	≥130/80	<130/80
Поражение периферических артерий	≥130/80	<130/80

Примечание. ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание; САССЗ – связанное с атеросклерозом сердечно-сосудистое заболевание; АД – артериальное давление; САД – систолическое АД. Hypertension-2017

Таблица 3. Рекомендации по ведению АГ ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA – 2017: категории АД у взрослых

Категория АД	САД		ДАД
Нормальное	<120 мм рт. ст.	и	<80 мм рт. ст.
Повышенное	120–129 мм рт. ст.	и	<80 мм рт. ст.
Гипертензия			
Степень 1	130–139 мм рт. ст.	или	80–89 мм рт. ст.
Степень 2	>140 мм рт. ст.	или	>90 мм рт. ст.

Примечание. Индивидуумов с САД и ДАД в двух категориях следует квалифицировать по более высокой категории АД.
АД – артериальное давление (основывается на двух и более правильно проведенных измерениях в двух и более разных случаях в соответствии с правилами, указанными в разделе 4).
САД – систолическое АД; ДАД – диастолическое АД.
Hypertension-2017

щаются в медицинские учреждения за помощью в связи с повышенным уровнем АД, как правило, характеризуются высоким сердечно-сосудистым риском, грузом сопутствующих заболеваний, многочисленными факторами риска и зачастую развившимися органными поражениями (гипертрофия миокарда левого желудочка, нарушение почечной функции и т. д.). Среди пациентов с АГ, обратившихся за медицинской помощью, по нашим расчетам, приблизительно 30% больных могут эффективно лечиться только одним антигипертензивным препаратом, а 70% больных потребуется комбинированная антигипертензивная терапия.

Основной задачей лечения пациентов с АГ является снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений через достижение целевого уровня артериального давления и органопротекция, лечение сопутствующих заболеваний и коррекция факторов риска

Как уже отмечалось, выбор антигипертензивной терапии должен основываться на данных о сердечно-сосудистом риске. У пациента с относительно невысоким риском развития осложнений или небольшим повышением уровня АД можно начинать лечение с монотерапии. В то же время при высоком риске развития сердечно-сосудистых осложнений, при исходно высоких цифрах АД (уровень систолического АД ⩾ 160 мм рт. ст.), в большинстве случаев целесообразно начинать лечение или переводить больного на комбинированную антигипертензивную терапию. В новых американских рекомендациях по ведению пациентов АГ антигипертензивная терапия двумя препаратами первой линии разных классов, или в виде отдельных препаратов, или в фиксированной комбинации рекомендуется для взрослых с АГ 2-й степени и средним уровнем АД более чем на 20/10 мм рт. ст. выше целевого АД, т. е. при АД, равном или больше 150/90 мм рт. ст. [6]. Таким образом, указывается необходимость более раннего начала комбинированной антигипертензивной терапии.

Комбинированная антигипертензивная терапия позволяет не только более эффективно контролировать уровень АД, но и имеет целый ряд других преимуществ [7]. В частности, уменьшаются нежелательные эффекты, которые могут возникать при монотерапии. Комбинированная антигипертензивная терапия позволяет более эффективно предупреждать сердечно-сосудистые осложнения у больных с повышенным уровнем АД. Назначение фиксированных комбинаций позволяет значительно повысить приверженность терапии, которая очень низкая у пациентов с АГ [3, 6].

ВЫБОР ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

В настоящее время для лечения АГ рекомендованы пять основных классов антигипертензивных препаратов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина АТ1 (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК), диуретики и бета-адреноблокаторы. Чрезвычайно важен правильный выбор терапии, позволяющий значительно ускорить процесс достижения целевого уровня АД. В соответствии с рекомендациями, блокаторы ренин-ангиотензиновой системы (РАС), в частности БРА и БКК, показаны в качестве первой линии терапии как в монотерапии, так и в комбинации [2, 3, 5, 6]. Наряду с этим, основой для создания и клинического использования фиксированной ком-

Таблица 4. Рекомендации по ведению АГ ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA – 2017: выбор начальной моно- или комботерапии в качестве стартовой при АГ *

Класс рекомендаций	Уровень доказательности	Рекомендации
I	C-EO	1. Начало антигипертензивной фармакотерапии двумя препаратами первой линии разных классов, или в виде отдельных препаратов, или в фиксированной комбинации, рекомендуется для взрослых с АГ 2-й степени и средним уровнем АД более чем на 20/10 мм рт. ст. выше целевого АД
IIa	C-EO	2. Начало антигипертензивной фармакотерапии с одним антигипертензивным препаратом является разумным у взрослых с АГ 1-й степени и целевым АД < 130/80 мм рт. ст. с титрованием дозы и последовательным добавлением других препаратов для достижения целевого АД

* Фиксированные комбинации антигипертензивных средств.
Hypertension-2017

бинации БРА олмесартана и БКК амлодипина стали данные многочисленных исследований по оценке антигипертензивного и органопротективного действия этих препаратов как в отдельности, так и вместе, а также по снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений при длительном применении.

КОМБИНАЦИЯ АМЛОДИПИНА И ОЛМЕСАРТАНА. ВЛИЯНИЕ ОЛМЕСАРТАНА НА УРОВЕНЬ АД У ПАЦИЕНТОВ АГ

Эффективность БРА олмесартана сравнивалась с плацебо в контролируемых исследованиях у пациентов АГ с 1-й и 2-й степенью повышения АД. Были проанализированы результаты 7 рандомизированных исследований, выполненных с применением двойного слепого метода в США и Европе. Учитывался процент достижения целевых уровней АД (снижение диастолического АД в положении сидя < 90 мм рт. ст.), снижение диастолического АД в положении сидя на 10 мм рт. ст., изменения диастолического АД от исходного уровня, число пациентов, ответивших на терапию снижением давления в положении сидя.

Из общего числа включенных 3055 пациентов 544 получали плацебо, 522, 562 и 195 – олмесартан медоксомил в дозе 10, 20 и 40 мг соответственно. Исходно средние показатели АД составили 160/104 мм рт. ст. Средний возраст пациентов составил около 55 лет (22–92), из них 80% – моложе 65 лет. После 8 недель лечения олмесартан был значительно более эффективен по сравнению с плацебо в достижении целевых уровней ДАД, изменении ДАД от исходного уровня уже на 2-й неделе лечения (*рис. 1*). Соотношение пациентов, достигших целевых уровней САД < 140 мм рт. ст. при применении плацебо и олмесартана 10, 20 и 40 мг, составило 20, 29, 34 и 34% через 2 недели лечения и 20, 41, 45 и 49% после 8 недель лечения ($p < 0,001$ vs плацебо) [8–27]. Среднее снижение САД через 2 недели лечения составило 4,62 мм рт. ст. у принимавших плацебо по сравнению с 11,6, 12,6 и 13,1 мм рт. ст. у принимавших олмесартан в дозе 10, 20 и 40 мг соответственно ($p < 0,001$). Через 8 недель лечения снижение САД составило 6,8 мм рт. ст. по сравнению с 16,0, 17,0 и 20,7 мм рт. ст. ($p < 0,001$) (*рис. 2*) [8, 9–25].

Все дозы олмесартана хорошо переносились, и частота нежелательных эффектов была сравнима с плацебо и не зависела от дозы препарата. Наиболее часто встречалась головная боль, преимущественно у принимавших плацебо. Достоверных изменений лабораторных показателей не отмечалось.

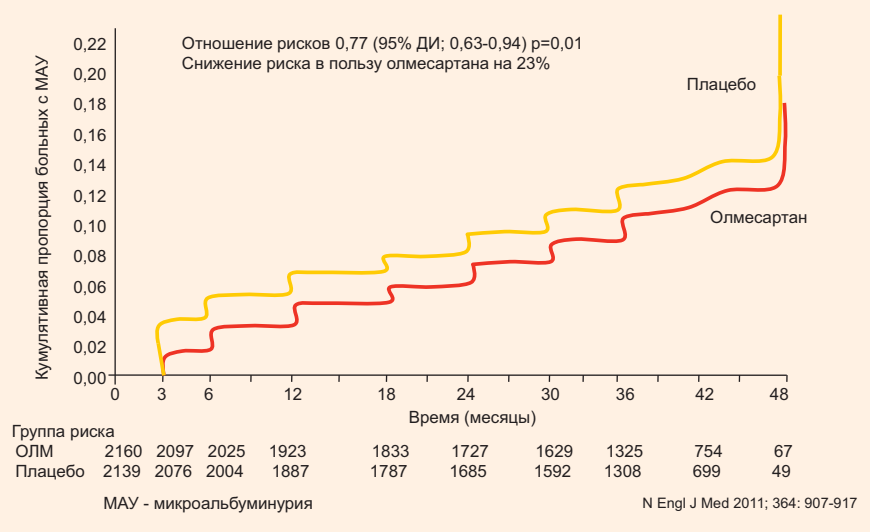
В крупнейшем исследовании OLMEPAS (Германия) изучалась эффективность олмесартана (20 мг получали 70,9% участников) у 11 959 пациентов с АГ в течение 12 недель. К концу исследования снижение систолического и диастолического АД составило 28,4 и 14,2 мм рт. ст. соответственно. Если в начале исследования у 80,4% пациентов была умеренная и тяжелая АГ, то в конце только у 7,2%. Не было зафиксировано случаев гипотензии после приема первой дозы или синдрома отмены после прекращения исследования [10–24].

В рамках сравнительных исследований олмесартан оказался более эффективным препаратом для снижения офисного АД и дневного диастолического АД при суточном мониторировании по сравнению с другими БРА (лозартан, валсартан, ирбесартан, кандесартан) [5–11, 12–25] и показал себя таким же эффективным препаратом в плане снижения АД, как и амлодипин, фелодипин, атенолол, и более эффективным по сравнению с каптоприлом [13–25].

ВЛИЯНИЕ ОЛМЕСАРТАНА НА РИСК РАЗВИТИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ АГ

В рандомизированном исследовании ROADMAP с участием 4447 пациентов с СД 2-го типа, нормоальбуминурией и по меньшей мере одним дополнительным сердечно-сосудистым фактором риска оценивалась способность олмесартана увеличивать время до появления микроальбуминурии [14]. В период исследования (медиана наблюдения составила 3,2 г) пациенты принимали олмесартан или плацебо в дополнение к другим гипотензивным средствам, за исключением ингибиторов АПФ или других БАРов. Было показано снижение риска событий первичной конечной точки (время до появления микроальбуминурии) на 23% в группе олмесартана (отношение шансов 0,770; 95,1% ДИ: 0,630–0,941; $p = 0,0104$) (*рис. 1*). Сердечно-сосудистые осложнения (вторичные конечные точки) были зарегистрированы у 96 пациентов (4,3%) в группе олмесартана и у 94 пациентов (4,2%) в группе плацебо.

Рисунок 1. ROADMAP: появление МАУ в течение 48 мес. наблюдения у больных СД 2-го типа



МАУ - микроальбуминурия

N Engl J Med 2011; 364: 907-917

ВЛИЯНИЕ АМЛОДИПИНА НА АД У ПАЦИЕНТОВ АГ

Входящий в состав препарата ФК амлодипин/олмесартан БКК амлодипин блокирует входящий трансмембранный ток ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов через потенциалзависимые каналы L-типа. Амлодипин обладает относительной вазоселективностью; механизм его антигипертензивного действия связан с прямым расслабляющим эффектом на гладкие мышцы сосудов с уменьшением периферического сопротивления сосудов и снижением АД, которое не сопровождается значимым изменением концентрации катехоламинов в плазме крови и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Применение амлодипина в терапевтических дозах приводит к уменьшению сопротивления почечных сосудов, повышению скорости клубочковой фильтрации и усилению эффективного почечного кровотока без изменения фильтрационной фракции и уровня протеинурии.

В многочисленных сравнительных клинических исследованиях было показано, что БКК по меньшей мере так же эффективны в контроле за уровнем АД, как и другие классы антигипертензивных препаратов. По сравнению с плацебо БКК снижают в среднем систолическое и диастолическое АД на 8,4/4,2 мм рт. ст. Однако есть и другие данные. В исследовании ASCOT цифры АД были ниже на протяжении всего исследования в группе получающих терапию на основе амлодипина по сравнению с группой больных, которые получали лечение на основе бета-блокатора атенолола [15]. В исследовании VALUE у гипертензивных больных с высоким сердечно-сосудистым риском терапия, основанная на амлодипине, была значительно более эффективна в контроле АД, чем основанная на БРА валсартане, а в группе амлодипина лучший контроль за уровнем АД достигался быстрее в течение первого месяца после начала лечения [16].

В настоящее время БКК показаны для первоочередного назначения с целью контроля АД лицам с бессимптомным атеросклерозом; с заболеваниями, связанными с атеросклерозом периферических артерий (перемежающаяся хромота); со стабильной стенокардией; с фибрилляцией предсердий для контроля ЧСС (недигидропиридиновые БКК); с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ); с изолированной систолической АГ (пожилые); при беременности [2, 3, 5].

ВЛИЯНИЕ АМЛОДИПИНА НА РИСК РАЗВИТИЯ КЛИНИЧЕСКИХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ АГ

Эффективность амлодипина была изучена во многих клинических проектах, относится к числу наиболее часто применяемых БКК в клинической практике. Наряду с антигипертензивными свойствами, амлодипин способен оказывать вазопротективное и антиатеросклеротическое действие. Это свойство амлодипина подтверждено в исследованиях PREVENT и CAMELOT [17, 18]. Антиишемические и антиатеросклеротические свойства амлодипина позволяют рекомендовать его для лечения больных с АГ при сопутствующей ИБС.

С точки зрения снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшения прогноза при АГ (основная цель в лечении этого заболевания) амлодипин продемонстрировал большой протективный потенциал в таких рандомизированных сравнительных исследованиях, как ALLHAT, ASCOT, VALUE, ACCOMPLISH [15, 16, 19, 20].

ДОКАЗАТЕЛЬСТВА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНАЦИИ «АМЛОДИПИН/ОЛМЕСАРТАН»

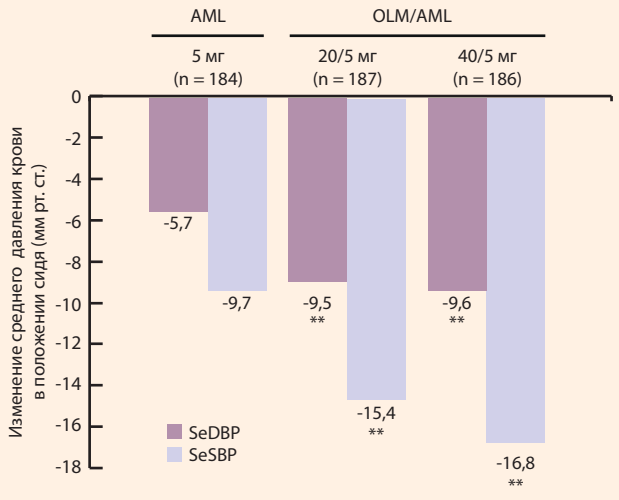
Комбинация двух действующих веществ обладает синергическим антигипертензивным действием, вследствие чего АД снижается в большей степени, чем при приеме каждого из них в отдельности. Эффективность комбинации «олмесартан/амлодипин» изучалась в трех ключевых рандомизированных исследованиях с использованием двойного слепого метода. В исследовании COACH у 1940 пациентов с диастолическим АД 95–120 мм рт. ст. изучалась эффективность и переносимость комбинированной терапии олмесартаном в дозе 10, 20 или 40 мг и амлодипином в дозе 5 или 10 мг с использованием факториального дизайна [21]. Достижение целевых уровней АД через 8 недель в зависимости от дозы значительно чаще наблюдалось у пациентов, получающих комбинированную терапию (35,0–53,2%), в отличие от монотерапии олмесартаном (20,0–36,3%) и монотерапии амлодипином (21,1–32,5%) ($p < 0,005$, комбинированная терапия против монотерапия) по сравнению с плацебо (8,8%). Степень снижения систолического и диастолического АД зависела от применяемых доз амлодипина и олмесартана: -24/-14 мм рт. ст. (5/20 мг), -25/-16 мм рт. ст. (5/40 мг) и -30/-19 мм рт. ст. (10/40 мг).

Широкое использование комбинированной терапии поддерживается действующими российскими и европейскими рекомендациями по АГ (класс рекомендаций 2б), а в новых американских рекомендациях комбинированная терапия у пациентов с АД больше 140/90 мм рт. ст. получила еще более высокий класс рекомендации – 1

Периферические отеки наблюдались у 9,9% при монотерапии олмесартаном в дозе 20 мг, у 36,8% при монотерапии амлодипином в дозе 10 мг по сравнению с плацебо (12,3%). Головная боль наблюдалась у 2,5% при комбинированной терапии олмесартана 10 мг с амлодипином 5 мг и у 8,7% при монотерапии олмесартаном в дозе 20 мг по сравнению с группой плацебо (14,2%). Было показано, что комбинация олмесартана и амлодипина эффективна в достижении целевых цифр АД и хорошо переносится, а антигипертензивное действие комбинации олмесартана с амлодипином развивается, как правило, в течение первых двух недель терапии.

Следующим этапом стало изучение эффективности олмесартана плюс амлодипин у пациентов с умеренной и тяжелой АГ, не ответивших адекватно на монотерапию

Рисунок 2. Комбинированная терапия олмесартан/амлодипин в сравнении с монотерапией амлодипином – среднее изменение от базового уровня давления в крови в положении сидя после 8-недельного лечения в рандомизированном двойном слепом исследовании



*p< 0,05; **p < 0,0001 в сравнении с монотерапией амлодипином 5 мг

Сокращения: AML – амлодипин;
OLM – олмесартан; SeBP – давление крови в положении сидя;
SeDBP – диастолическое давление в положении сидя;
SeSBP – систолическое давление в положении сидя.

амлодипином [22] или олмесартаном [23]. В одном из исследований (включено 1017 больных со 2-й и 3-й степенью повышения АД, исходное АД составило 164/102 мм рт. ст.) после 8-недельной терапии амлодипином в дозе 5 мг пациенты, не достигшие целевых уровней АД < 140/90 мм рт. ст. (n = 755), были переведены на комбинированную терапию олмесартаном в дозе 10–40 мг, что привело к дополнительному снижению систолического и диастолического АД через 8 недель на 16,8 и 9,6 мм рт. ст. соответственно (*рис. 2*) [22]. Целевые значения АД (< 140/90 мм рт. ст. для пациентов без сахарного диабета и < 130/80 мм рт. ст. для пациентов с сахарным диабетом) были достигнуты у 29,9% в группе монотерапии амлодипином в дозе 5 мг, 53,5% – в группе комбинации «амлодипин/олмесартан» в дозе 5/20 мг и 50,5% – в группе получавшей 5/40 мг.

Данные из многоцентрового рандомизированного исследования с использованием двойного слепого метода показали, что присоединение амлодипина к олмесартану привело к дополнительному снижению АД и достижению целевого уровня АД у большего количества пациентов с умеренной и тяжелой АГ по сравнению с монотерапией олмесартаном [23]. После 8 недель терапии дополнительное снижение диастолического и систолического АД при приеме комбинации «олмесартан/амлодипин» 20/5 мг по сравнению с монотерапией олмесартаном 20 мг было 2,7 мм рт. ст. (p < 0,0006) и 5,3 мм рт. ст. (p = 0,0001) соответственно. Наряду с этим, число пациентов, достигших целевого уровня АД, было значительно больше в группе лиц, получавших комбинацию (44,5%), по сравнению с пациентами с монотерапией олмесартаном (28,5%) (p < 0,0011).

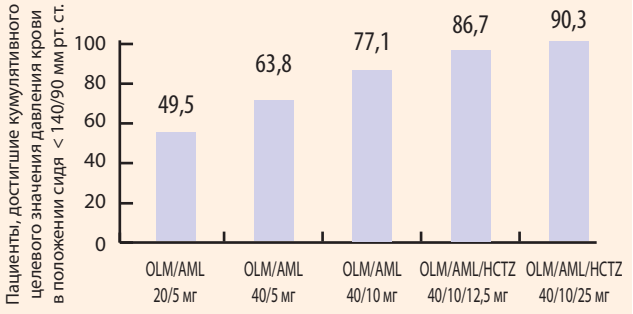
В двух других исследованиях оценивали эффективность титрации олмесартана/амлодипина у пациентов АГ. В исследовании BP-CRUSH (Blood Pressure Control in All Subgroups with Hypertension) оценивали частоту достижения целевого уровня АД у пациентов, не контролирующих адекватно АД на антигипертензивной монотерапии, переведенных на терапию олмесартаном/амлодипином (*рис. 3*) [24]. В исследовании AZTEC (AZOR Trial Evaluating Blood Pressure Reduction and Control) с использованием метода суточного мониторирования АД определили эффективность фиксированной комбинации «олмесартан/амлодипин» в течение 24 часов после приема препарата у пациентов с неэффективной монотерапией амлодипина [25].

Применение фиксированной комбинации БКК амлодипина и БРА олмесартана существенно улучшает контроль АД, оказывает органопротективное действие и значительно снижает риск развития основных сердечно-сосудистых событий

Было показано, что при применении фиксированной комбинации «амлодипин/олмесартан» 1 раз в сутки антигипертензивный эффект сохраняется в течение 24 ч, при этом остаточное/пиковое отношение для систолического АД и диастолического АД варьировало от 71 до 82%. Антигипертензивный эффект не зависел от возраста и пола, а также от наличия у пациентов СД. Антигипертензивная эффективность фиксированной комбинации 5/40 мг сохранялась в течение одного года применения.

Фиксированная комбинация амлодипина с олмесартаном показана пациентам с АГ при неэффективности монотерапии олмесартана медоксомилом или амлодипином и доступна в дозах 5/20, 5/40, 10/40 мг.

Рисунок 3. Доля пациентов, достигших кумулятивного целевого значения давления крови в положении сидя < 140/90 мм рт. ст., в исследовании BP-CRUSH



Сокращения: AML – амлодипин; HCTZ – гидрохлоротиазид;
OLM – олмесартан

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Необходимость не только более широкого проведения комбинированной терапии в лечении пациентов АГ, но и более раннего ее применения нашла весьма яркое подтверждение в новых американских рекомендациях по ведению пациентов АГ (совместные рекомендации от имени 11 медицинских обществ). Применение фиксированной комбинации БКК амлодипина и БРА олмесартана существенно улучшает контроль АД, оказывает органопротективное действие и значительно снижает риск развития основных сердечно-сосудистых событий. Комбинация в разных дозах хорошо переносится, что наряду с высокой эффективностью будет повышать приверженность терапии. Эти данные во многом совпадают с главной целью в лечении АГ – снижение сердечно-сосудистого риска. Более широкое применение таких комбинаций в лечении АГ будет способствовать увеличению продолжительности жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и соавт. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных АГ. *Кардиология* 2014, 10: 4-12. /Chazova IE, Zhernakova YuV, Oschepkova EV, et al. The prevalence of cardiovascular risk factors in the Russian population of patients with AH. *Kardiologiya* 2014, 10: 4-12.
2. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» Российского медицинского общества по артериальной гипертонии. *Кардиологический вестник*, 2015, 1(10): 5-30. /Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Hypertension of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension. *Kardiologicheskiy Vestnik*, 2015, 1 (10): 5-30.
3. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 2013, 31(7): 1281–1357.
4. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. SPRINT Research Group. *N Engl J Med*, 2015, 373: 2103-16.
5. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. Authors/Task Force Members. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*, 2016, 37: 2315–2381.
6. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey Jr DE, Collins KJ, Dennison, Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, Mac Laughlin EJ, Muntner P, Ovbiagele B, Smith Jr SC, Spencer CC, Stafford RS, Taler SJ, Thomas RJ, Williams Sr KA, Williamson JD, Wright Jr JT, 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *JACC,* 2017. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.
7. 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.
8. Puchler K, Laies P, Stumpe K. Blood pressure response, but not adverse event incidence, correlates with dose of angiotensin II antagonist. *J Hypertens*, 2001, 19(Suppl.): S41-S48.
9. Punzi HA. Efficacy and safety of olmesartan medoxomil alone and in combination with hydrochlorothiazide. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2009, 7: 229-239.
10. Norwood D, Branch E, Smith B et al. Olmesartan medoxomil for hypertension: a clinical review. *Drug. Forecast*., 2002, 27: 611-618
11. Brunner HR, Stumpe KO, Januszewicz A. Antihypertensive efficacy of olmesartan medoxomil and candesartan cilexitil assessed by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in patients with essential hypertension. *Clin Drug Invest*, 2003, 23: 419-430.
12. Oparil S, Williams D, Chrysant SG et al. Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan, and irbesartan in the control of essential hypertension. *J Clin Hypertens*, 2001, 3: 283-291.
13. Williams P.A. A multi-centre, double-blind, efficacy, tolerability and safety study of the oral angiotensin II antagonist olmesartan medoxomil versus captopril in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Hypertens*, 2001, 19(suppl. 2): 300.
14. Haller H, Sadayoshi I, Izzo JL, et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2011, 364: 907-17.
15. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al, for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet,* 2005, 366: 895-906.
16. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with valsartan- or amlodipine-based regimens: VALUE, a randomised trial. *Lancet,* 2004, 363: 2022-31.
17. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. *Circulation,* 2000, 102: 1503-1510.
18. Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure. The CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA,* 2004, 292: 2217-2226.
19. The ALLHAT Officers and Coordinators. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to ACE inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic (ALLHAT). *JAMA,* 2002, 288: 2981-2997.
20. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med,* 2008, 359(23): 2417-28.
21. Chrysant S, Melino M, Karki S, Lee J, Heyrman R. The combination of olmesartan medoxomil and amlodipine besylate in controlling high blood pressure: COACH, a randomized, double-blind, placebocontrolled, 8-week factorial efficacy and safety study. *Clin Ther*, 2008, 30(4): 587–604.
22. Volpe M, Brommer P, Haag U, Miele C. Efficacy and tolerability of olmesartan medoxomil combined with amlodipine in patients with moderate to severe hypertension after amlodipine monotherapy: a randomized, double-blind, parallel-group, multicentre study. *Clin Drug Investig*, 2009, 29(1): 11–25.
23. Barrios V, Brommer P, Haag U, Calderon A, Escobar C. Olmesartan medoxomil plus amlodipine increases efficacy in patients with moderate-to-severe hypertension after monotherapy: a randomized, double-blind, parallel-group, multicentre study. *Clin Drug Investig*, 2009, 29(7): 427–439.
24. Weir MR, Hsueh WA, Nesbitt SD, et al. Effects on BP control of amlodipine/olmesartan medoxomil, with or without hydrochlorothiazide, in patients not controlled by prior antihypertensive monotherapy (late breaker at the American Society of Hypertension 25th Annual Scentific Meeting, New York). *J Clin Hypertens (Greenwich),* 2010, 12(7): 536.
25. Punzi H, Neutel JM, Kereiakes DJ, et al. Efficacy of amlodipine and olmesartan medoxomil in patients with hypertension: the AZOR Trial Evaluating Blood Pressure Reductions and Control (AZTEC) study. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2010, 4(4): 209–221.

10.21518/2079-701X-2018-5-15-19

Г.Н. ГОРОХОВСКАЯ[1], д.м.н., профессор, **А.С. СКОТНИКОВ**[2,3], к.м.н., доцент, **В.Л. ЮН**[1]
[1] Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова
[2] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)
[3] Научно-исследовательский центр коморбидной патологии «Рациональная медицина»

КОМОРБИДНЫЙ БОЛЬНОЙ

АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК: РОЛЬ ФОЗИНОПРИЛА

Настоящая статья посвящена обсуждению клинико-фармакологических ниш фозиноприла – одного из наиболее востребованных в повседневной амбулаторной практике ингибиторов АПФ. С точки зрения терапии, кардиологии и клинической фармакологии коллектив авторов освещает аспекты, в которых фозиноприл имеет преимущества перед другими ингибиторами АПФ, а также перед блокаторами рецепторов ангиотензина II (сартанами). Тезисы, лежащие в основе статьи, подтверждаются перечислением и разбором авторами ведущих клинических исследований фозиноприла и его потенциально возможных комбинаций с диуретиками и блокаторами кальциевых каналов.
Статья также освещает вопросы и сателлитные феномены «сосудистой» коморбидности у больных артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек; затрагивает механизмы их развития и взаимоотягощения; рассматривает точки приложения и доказательства эффективности и безопасности фозиноприла именно у этой когорты больных. Одним из основных тезисов настоящей статьи является важность органопротекции (-кардио, -нефро, -ангио), основные направления и постулаты реализации которой сформулированы на примере ингибиторов АПФ.

Ключевые слова: *коморбидность, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, кардиопротекция, нефропротекция, фозиноприл.*

G.N. GOROKHOVSKAYA [1], MD, Prof., A.S. SKOTNIKOV[2,3], PhD in medicine, V.L. YUN[1]
[1] Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry
[2] Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia
[3] Rational Medicine Research Center for Comorbid Pathology

THE COMORBID PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION, CHRONIC HEART FAILURE AND CHRONIC KIDNEY DISEASE: THE ROLE OF FOSINOPRILE

This article discusses clinicopharmacological niches of fosinopril, one of the most popular ACE inhibitors in daily outpatient practice. The authors cover aspects, where fosinopril has advantages over other ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers (sartans) from the point of view of therapy, cardiology and clinical pharmacology. The theses taken as a basis of the article are confirmed by the authors, who named and reviewed the leading clinical trials of fosinopril and its potentially possible combinations with diuretics and calcium channel blockers.
The article also covers issues and satellite phenomena of "vascular" comorbidity in patients with arterial hypertension, chronic heart failure and chronic kidney disease; describes the mechanisms of their development and mutual aggravation; examines the points of administration and the evidence for the efficacy and safety of fosinopril in this cohort of patients. One of the main theses of this article is the importance of organ-protection (-cardio, -nefro, -angio). The main directions and postulates of its implementation are provided using the example of ACE inhibitors.

Keywords: *comorbidity, arterial hypertension, chronic heart failure, chronic kidney disease, cardioprotection, nephroprotection, fosinopril.*

Влияние коморбидной патологии на клинические проявления, диагностику, прогноз и лечение многих заболеваний многогранно и индивидуально. Взаимодействие заболеваний, возраста и лекарственного патоморфоза значительно изменяет клиническую картину и течение основной нозологии, характер и тяжесть осложнений, ухудшает качество жизни больного, ограничивает или затрудняет лечебно-диагностический процесс [1].

Коморбидность оказывает влияние на прогноз для жизни, увеличивает вероятность летального исхода. Наличие коморбидных заболеваний способствует увеличению койко-дней, инвалидизации, препятствует проведению реабилитации, увеличивает число осложнений после хирургических вмешательств, способствует увеличению вероятности падений у пожилых больных [2]. Одним из часто встречающихся видов коморбидной патологии является осложненная коморбидность, которая является результатом основного заболевания и обычно последовательно через некоторое время после его дестабилизации проявляется в виде поражения органов-мишеней. Примером данного вида коморбидности является хроническая болезнь почек (ХБП) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) у больных гипертонической болезнью.

В США, согласно статистическим отчетам Американской ассоциации сердца, диагноз ХСН выставлен более чем у 6 млн человек, а заболеваемость ХСН составляет 10 случаев на 1 тыс. человек. При этом ведущей причиной формирования данного симптомокомплекса является артериальная гипертония (АГ) (почти 75% больных), в то же время заметно возрастает роль сахарного диабета как этиологического фактора в патогенезе ХСН. В России получение полных статистических отчетов по поводу ХСН является чрезвычайно сложной задачей, т. к. при выписке пациента из стационара или в случае летального исхода кодируется основное заболевание, а не ХСН. Тем не менее диагноз ХСН выставлен в РФ 9,5 млн человек (7,28% населения РФ). При этом ХСН наиболее тяжелой степени, т. е. III–IV функционального класса, страдает 2,1% населения (2,7 млн человек) [3].

Таким образом, проблема ХСН является чрезвычайно актуальной задачей кардиологии во всем мире. Следует отметить, что наиболее часто встречающийся тип пациентов с ХСН в России (около 80%) – это больные с неэффективно леченной АГ, т. к. у 53% больных с ХСН причиной развития декомпенсации является повышение АД.

Нужно ли много говорить о биологической важности почек и значимости выполняемых ими функций? Вероятно, нет. Разнообразие причин ХБП у коморбидных больных способствует многокомпонентному снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ), с которой тесно ассоциированы гиперинсулинизм, инсулинорезистентность тканей и нарушение толерантности к глюкозе, дальнейшее повышение артериального давления (АД), устойчивое к проводимой гипотензивной терапии, а также прогрессирование атеросклероза, подавление функции тромбоцитов и уменьшение выработки эритропоэтинов [4]. Все это, несомненно, ухудшает прогноз данной категории пациентов посредством увеличения рисков как тромбозов, так и кровотечений.

Неспособность почек обеспечивать водно-электролитный баланс ведет к накоплению в организме избытка воды и натрия, к тотальной гипергидратации и усугублению артериальной гипертензии, на которой замыкается порочный круг. Уже с началом снижения клубочковой фильтрации возникает отчетливая тенденция к повышению АД, формированию гипертрофии и диастолической дисфункции левого желудочка. Рано возникающие гиперинсулинизм, вторичный гиперпаратиреоз и изменения липидного профиля крови предрасполагают к формированию метаболических нарушений с высоким индексом атерогенности у подобных больных [5]. Как правило, ХБП прогрессирует, при этом факторами риска ее прогрессирования, независимо от исходного заболевания, являются все те же артериальная гипертония, сахарный диабет, выраженная протеинурия, курение, дислипидемия и гипергомоцистеинемия. Кроме того, на ухудшение почечного кровотока влияет гиперактивность ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС), кинин-калликреиновой (ККС) и симпатической нервной (СНС) систем, участвующих в регуляции артериального давления, которая в совокупности с усилением выраженности атеросклеротических изменений в сосудах почек приводит к ухудшению почечной перфузии [6].

В результате на каждом этапе сердечно-сосудистого континуума, сформулированного в 1993 г. E. Braunwald и V. Dzou, почечный кровоток неуклонно падает. Кроме того, гиперальдостеронизм, развивающийся на фоне повышенной активности перечисленных нейрогуморальных систем и влекущий за собой водно-электролитный дисбаланс, также способствует нарастанию ХБП на фоне усугубления симптомов АГ и ХСН.

Сегодня не вызывает сомнений, что вероятность развития ХБП увеличивается прямо пропорционально величинам систолического и диастолического АД, поэтому лечение АГ в целом и тем более терапия впервые возникшей АГ должны включать в себя обязательный нефропротективный компонент, позволяющий максимально длительно поддерживать почечный кровоток на должном исходном уровне [7].

Механизмы нефропротекции ряда лекарственных препаратов, используемых в терапии АГ, сводятся к дилатации афферентных и эфферентных артериол почечных клубочков, снижению гидравлического давления в клубочковых капиллярах, торможению пролиферации и гипертрофии фибробластов, а также уменьшению синтеза компонентов мезангиального матрикса. Динамика показателей функционального состояния почек (микроальбуминурия (МАУ) и скорость клубочковой фильтрации (СКФ)) на фоне приема основных классов антигипертензивных препаратов неоднократно изучалась в различных клинических исследованиях, результаты которых представлены в *таблице*.

Анализируя вышеуказанные данные, обращает на себя внимание наибольшая защита почек ингибиторами АПФ и блокаторами ангиотензиновых рецепторов II типа (сартаны), за которыми по мере уменьшения нефропротекции следуют высокоселективные β-адреноблокаторы и недигидропиридиновые антагонисты кальция. Примечательно, что нефропротективная способность дигидропиридиновых антагонистов кальция сопоставима с плацебо. Именно поэтому среди всех классов гипотензивных лекарственных средств иАПФ и сартаны являются препаратами выбора в терапии неосложненной АГ у пациентов молодого и среднего возраста, нуждающихся в максимальной превентивной органо-, и в том числе кардио- и

Таблица. Нефропротективные свойства гипотензивных препаратов

Класс препаратов	Динамика МАУ	Динамика СКФ
Плацебо	+39%	-8%
Кардиоселективные β-блокаторы	-30%	-4%
Дигидропиридиновые антагонисты кальция	+5%	-8%
Недигидропиридиновые антагонисты кальция	-20%	-1%
Ингибиторы АПФ	-38%	-1%
Сартаны	-48%	+1%

нефропротекции, которые могут быть достигнуты при их применении в малых дозах, практически не влияющих на уровень АД и другие гемодинамические параметры [8].

Однако в рутинной практике терапевты крайне редко аргументируют свой выбор гипотензивного препарата в целом или средства, блокирующего РААС, в частности с точки зрения органопротективных свойств лекарств, стараясь в первую очередь достичь целевых значений АД. В процессе подбора наиболее приемлемого медикамента и режима его дозирования в каждом отдельно взятом случае врачи беспрестанно отменяют одни лекарства, которые, вероятно, «не подходят» данному больному, т. к. не оправдывают обоюдных ожиданий в отношении желанного снижения АД, и назначают другие. При этом подавляющее большинство терапевтов и кардиологов, чьей непосредственной задачей является пожизненное лечение АГ и ежедневный контроль над ним и рисками, ассоциированными с повышенным АД, практически не мониторируют в динамике показатели нормального функционирования почек, которые одни из первых реагируют на изменение схем и режимов гипотензивной терапии.

Доказано в многочисленных исследованиях, что средства, блокирующие РААС, в частности ингибиторы АПФ, не только замедляют прогрессирование нефропатии, но и индуцируют регресс поражения почек. Этот эффект обусловлен как собственно антигипертензивным действием ингибиторов РААС, так и блокированием органоповреждающего действия ангиотензина II, то есть дополнительным, независимым от артериального давления, их органопротективным влиянием. Блокаторы РААС успешно устраняют спазм выносящих сосудов в почечных клубочках и тем самым уменьшают или прекращают гиперфильтрацию и протеинурию. В клинике это проявляется постепенным уменьшением скорости прогрессирования МАУ, предупреждением развития МАУ, а нередко и нормализацией экскреции белка почками. Применение ингибиторов АПФ приводит к существенному улучшению функции почек, в том числе на фоне АГ и/или СД.

Таким образом, нефропротективный эффект иАПФ имеет особое значение на ранних стадиях АГ и СД, когда у пациентов уже имеется МАУ, но еще возможно не только приостановить прогрессирование нефропатии, но и обеспечить ее обратное развитие. При правильном контроле основных показателей функции почек, к которым относятся СКФ и МАУ, выбор начальной дозы и последующего режима дозирования ингибиторов АПФ у пациентов с ХБП не должен вызывать у клиницистов трудности, однако на деле «сосудистым» больным, страдающим ХБП, определение СКФ и МАУ врачи проводят крайне редко, а ингибиторы АПФ почти не назначают, аргументируя это почечной элиминацией большинства представителей данного класса лекарственных средств.

Таким образом, большая часть пациентов, страдающих ХБП, лишается ренопротективного эффекта медикаментозной терапии, необходимого для успешного лечения основной «сосудистой» патологии, а большинство клиницистов сталкивается с трудностями в подборе адекватной гипотензивной терапии пациентам с ХБП.

Проблема лечения ХСН и ХБП тесно связана с АГ. Для этих пациентов ингибиторы АПФ являются высокоэффективными препаратами, предотвращающими развитие декомпенсации.

Данный класс препаратов характеризуется высокой антигипертензивной эффективностью, обладает доказанным кардио- (восстановление баланса между потребностью и обеспечением миокарда O_2; снижение пред- и постнагрузки на ЛЖ; уменьшение объема и массы ЛЖ; замедление (реверсия) ремоделирования ЛЖ; уменьшение симпатической стимуляции; антиаритмический эффект); васкуло- (потенциально прямой антиатерогенный эффект; антипролиферативный и антимиграционный эффект на гладкомышечные клетки, нейтрофилы и моноциты; улучшение и/или восстановление функции эндотелия; потенциальная профилактика повреждения атеросклеротической бляшки; антитромбоцитарный эффект; потенциальное усиление эндогенного фибринолиза; антигипертензивный эффект; улучшение податливости артерий и их тонуса) и ренопротективным (снижение внутриклубочковой гипертензии; увеличение скорости клубочковой фильтрации; увеличение Na+-уреза и уменьшение K+-уреза; уменьшение протеинурии; рост диуреза) действием в сочетании с хорошей переносимостью и метаболическими эффектами (усиление распада ЛПНП; снижение синтеза ТГ; увеличение синтеза ЛПВП; повышение чувствительности рецепторов к инсулину; усиление потребления глюкозы), что обеспечивает высокое качество жизни больных [9].

На сегодняшний день иАПФ являются одной из наиболее перспективных групп препаратов, которую отличает как многопрофильность действия, так и разноплановость оказываемых ею эффектов. Именно этот уникальный профиль действия и позволил назвать иАПФ «краеугольным камнем в лечении сердечно-сосудистых заболеваний».

Фозиноприл (Моноприл, Valeant) – первый препарат из нового класса иАПФ с двойным механизмом выведения. Действие препарата реализуется через активный метаболит фозиноприла – фозиноприлат, который демонстрирует все классические свойства ингибиторов АПФ; обладает высокой липофильностью, что обеспечивает высокую степень подавления активности тканевых компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Особенностью препарата является наличие в молекуле фосфинильной группы, которая обусловливает ряд уникальных фармакокинетических свойств. В частности, к преимуществам фозиноприла относится сбалансированный двойной путь выведения – чуть больше половины всего объема препарата (54%) удаляется из организма путем почечной экскреции с мочой, оставшаяся часть (46%) – путем печеночной деградации активных метаболитов с последующим их удалением через желудочно-кишечный тракт. Важно отметить, что при снижении почечной фильтрации пропорционально увеличивается выведение препарата через печеночный путь, и наоборот: при заболевании печени увеличивается вклад почечной экскреции.

Собственно, эта фармакокинетическая особенность фозиноприла лежит в основе важной клинической реко-

мендации: как при почечной, так и при печеночной недостаточности дополнительная коррекция дозы фозиноприла обычно не требуется [8].

Преимуществом данного препарата является также низкая частота побочных эффектов: в плацебо-контролируемых исследованиях частота побочных эффектов у больных ХСН II-IV функционального класса по классификации NYHA при применении фозиноприла и плацебо была практически одинаковой. Отмечена крайне низкая частота возникновения сухого кашля на фоне приема фозиноприла. Более того, есть доказательства, что сухой кашель, вызываемый другими иАПФ, ослабевает или даже полностью исчезает при переходе на фозиноприл.

При применении фозиноприла количество клинических и биохимических побочных эффектов, особенно в группах риска – у пожилых гипертоников и больных сахарным диабетом, минимально.

Наиболее показательными являются результаты исследования FACET, в котором сравнивали клиническую эффективность, влияние на биохимические показатели и конечные точки фозиноприла и антагониста кальция – амлодипина – у больных с инсулин-независимым сахарным диабетом и артериальной гипертонией. За 3 года терапии при примерно равном контроле за артериальным давлением (АД) в группе фозиноприла наблюдалось достоверно меньшее число смертельных исходов, инфарктов миокарда и инсультов, чем на фоне терапии амлодипином (14 против 27% соответственно, p = 0,027). Фозиноприл удобен в применении, хорошо сочетается с диуретиками (потенцирование эффекта). Однократный прием обеспечивает 24-часовой контроль АД [10].

Фозиноприл – единственный среди иАПФ препарат, не требующий коррекции дозы у пожилых больных. В группе пожилых пациентов (65–74 года) с клинически нормальной функцией печени и почек не отмечено разницы в фармакокинетике фозиноприлата по сравнению с молодыми пациентами (20–35 лет), поэтому начальная доза фозиноприла у всех пациентов составляет 10 мг/сут в один прием.

В исследовании FOPS (Fosinopril in Old Patients Study) принимали участие 757 больных старше 60 лет с АГ, длительность наблюдения составила 12 нед. Целевой уровень АД достигнут у 80% пациентов. Эффективность препарата не зависела от степени нарушения функции почек. Частота побочных эффектов составила 6,4% [11].

В исследовании FISH сравнивали влияние фозиноприла, который назначали 312 пациентам пожилого возраста с изолированной систолической АГ, и хлорталидона. Результаты показали идентичное и статистически значимое снижение АД, но было отмечено, что хлорталидон вызывал статистически значимое повышение уровня мочевой кислоты, холестерина, мочевины и калия, чего не отмечалось при приеме фозиноприла. Наблюдаемые побочные эффекты фозиноприла минимальны и не зависят от функции почек и уровня креатинина [12].

Исследование FLIGHT с участием 19 432 больных с АГ (989 из них старше 75 лет), в котором изучалась безопасность и эффективность фозиноприла, показало, что через 12 нед. лечения контроль АД был достигнут у 79,8% пациентов, при этом наблюдалось улучшение всех анализируемых показателей качества жизни [13].

Особый интерес представляет исследование FAMIS, в котором фозиноприл применяли у больных, перенесших ОИМ, без признаков левожелудочковой дисфункции (ФВ > 45%). Даже в этой группе пациентов наименьшего риска фозиноприл оказался весьма эффективным и достоверно снижал риск смерти и развитие выраженной ХСН (III–IV ФК) на 36,2%. В последующие годы во многих исследованиях было подтверждено положительное влияние иАПФ на клинические картину, качество жизни и прогноз пациентов с ХСН [14].

Одноцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое испытание с 4-факториальным планом PREVEND-IT проведено с целью оценки способности фозиноприла и правастатина снижать частоту случаев смерти от сердечно-сосудистых причин и госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями у больных с микроальбуминурией (от 15 до 300 мг/ч) [15].

Фозиноприл обладает не только антигипертензивной активностью: препарат предупреждает развитие гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) при АГ и способствует регрессу структурного ремоделирования камер сердца. Отмечено, что в течение 9 мес. терапии фозиноприлом масса миокарда ЛЖ у лиц с выраженной гипертрофией снижается (до 5 г редукции), а в группе сравнения – нарастает. Подобное наблюдение очень важно, поскольку гипертрофия стенки ЛЖ – один из ключевых предикторов сердечно-сосудистых катастроф. Препарат благоприятно воздействует на течение атеросклероза сонных артерий. Показано, что толщина комплекса интима-медиа в этом участке сосудистого русла через 36 нед. регулярного приема препарата снижается на 0,0278 ± 0,03 мм, в то время как вне приема фозиноприла данный показатель только увеличивается.

Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования PHYLLIS (The Plaque Hypertension Lipid-Lowering Italian Study) продемонстрировали, что терапия фозиноприлом замедляет прогрессирование атеросклероза сонных артерий. В исследовании участвовало 508 больных АГ с бессимптомным атеросклеротическим поражением каротидного бассейна. Пациенты были разделены на группы в зависимости от проводимой терапии: 127 больных получали гидрохлоротиазид в дозе 25 мг/сут, 127 – фозиноприл в дозе 20 мг/сут, 126 – 25 мг гидрохлоротиазида и дополнительно 40 мг правастатина, 128 – 20 мг фозиноприла и 40 мг правастатина. Средний срок наблюдения составил 2,6 года. Толщина комплекса интима-медиа (преимущественно в области бифуркации общей сонной артерии) достоверно увеличивалась в группе пациентов, получавших только гидрохлоротиазид. У больных, принимавших фозиноприл, правастатин или оба препарата, наблюдали достоверное уменьшение толщины зоны атеросклеротического поражения [16].

В рамках российской программы оценки эффективности лечения фозиноприлом больных с АГ и ХСН было проведено исследование ФЛАГ (фозиноприл при лечении артериальной гипертонии). Целью программы было исследование возможности контроля АД у больных АГ 1-й

и 2-й степени (мягкая и умеренная формы АГ) путем применения фозиноприла. Анализ данных проводился по 2 557 (64,7% женщин) больным. Средний возраст составлял 53,1 года (от 18 до 93 лет); средний возраст женщин, участвовавших в исследовании, был выше, чем у мужчин (54,7 против 50,4 года). У 472 (18%) больных была выявлена 1-я степень повышения АД, у 1 741 (68%) больного – 2-я степень повышения АД и у 78 (3%) больных – изолированная систолическая артериальная гипертония. Побочные реакции были отмечены всего у 8,3% больных, причем практически с одинаковой частотой у больных, принимавших разные дозы фозиноприла: 10 мг (6,2%) и 20 мг (8,9%). В среднем систолическое АД снижалось со 162,8 до 134,3 мм рт. ст. (на 28,7 мм рт. ст., или 17,4%), а диастолическое – с 98,7 до 82,5 мм рт. ст. (на 16,2 мм рт. ст., или 16,1%). Наибольшее снижение АД наблюдалось у больных с 3-й степенью повышения АД (тяжелая АГ). У пациентов старше 65 лет не выявлено различий в частоте возникновения побочных реакций при приеме фозиноприла по сравнению с молодыми пациентами.

В ходе программы ФАГОТ (фармакоэкономическая оценка использования иАПФ в амбулаторном лечении больных артериальной гипертонией осложненного течения) было доказано, что фозиноприл не только является эффективным антигипертензивным препаратом при лечении больных АГ осложненного течения, но и обладает фармакоэкономическими преимуществами (более низкая стоимость терапии фозиноприлом в сравнении с другими режимами антигипертензивной терапии) [17].

Результаты программы ФАСОН (фармакоэкономическая оценка использования ингибиторов АПФ в амбулаторном лечении больных с сердечной недостаточностью) продемонстрировали достоверное улучшение состояния пациентов на фоне лечения фозиноприлом. Так, средний ФК ХСН снизился с 2,6 до 2,0; дистанция 6-минутной ходьбы возросла на 80,2 м; ФВ левого желудочка возросла на 4,9%; баллы по ШОКС снизились с 6,8 (34% тяжести ХСН) до 3,2 (16% тяжести ХСН); качество жизни достоверно улучшилось на 16,2 балла. Положительные эффекты фозиноприла были отмечены во всех подгруппах больных независимо от пола, возраста, характера основного заболевания, приведшего к ХСН, уровня исходного АД, величины ФВ левого желудочка. Применение фозиноприла было эффективно при любой тяжести ХСН, при этом эффективность лечения возрастала пропорционально функциональному классу ХСН. Наряду с улучшением самочувствия, устранением симптомов декомпенсации, увеличением физической активности и улучшением насосной функции сердца важное значение имеют фармакоэкономические преимущества терапии фозиноприлом. Следует также отметить высокую безопасность терапии фозиноприлом. Таким образом, результаты исследования продемонстрировали, что фозиноприл является высокоэффективным, безопасным и экономически выгодным препаратом из класса ингибиторов АПФ, идеально подходящим для амбулаторного лечения больных с ХСН [18].

Исходя из результатов вышеперечисленных исследований, фозиноприл является высокоэффективным и безопасным препаратом, демонстрирующим гипотензивные, антиишемические, антиатеросклеротические, органопротективные и прочие эффекты, а потому удобен и востребован в терапии АГ у пациентов с ХСН и ХБП в амбулаторных условиях.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Feinstein AR. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *Journal Chronic Disease*, 1970, 23(7): 455-468.
2. Charlson ME, Sax FL. The therapeutic efficacy of critical care units from two perspectives: a traditional cohort approach vs a new case-control methodology. *J Chronic Dis*, 1987, 40(1): 31-9.
3. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(8): 768-777.
4. Bakris GL, Weir MR. ACE inhibitor-assocoated elevations in serum creatinine: Is this a cause for concern? *Arch. Intern. Med*., 2000, 160: 685-693.
5. Maschio D, Alberti D, Janin G. The Angiotensin-converting-enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study. *N Engl J Med*, 1996, 334(15): 939-45.
6. Ruggenenti P, Perna A, Mosconi L, Pisoni R, Remuzzi G. Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non–diabetic proteinuric chronic nephropathies. *Kidney Int*, 1998, 53: 1209–1216.
7. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal,* 2013, 34: 2159-2219. doi: 10.1093/eurheartj/eht151.
8. Wald DS, Law M, Morris JK et al. Combination Therapy Versus Monotherapy in Reducing Blood Pressure: Meta–analysis on 11000 Participants from 42 Trials. *The American Journal of Medicine*, 2009, 122: 290-300.
9. Wing LM, Reid CM, Ryan P et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting–enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med*, 2003, 348: 583-92.
10. Tatti P, Pahor M, Byington RP et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabet Care*, 1998, 21: 597-603.
11. Veller W. Treatment of Senile hypertension. The fosinopril in old patients study. *AJH*, 1997, 10: 255-261.
12. Olivier PB, Germain ML, Carette BD et al. Elevation of serum creatinine following fosinopril therapy. *Ann. Pharmacother*, 1999, 33: 382-383.
13. Berdah J, Guest M, Salvador M. Study of the efficacy and safety of fosinopril in general practice in 19,435 hypertensive patients (FLIGHT Study). *Ann Cardiol Angeiol*, 1998, 47(3): 169-175.
14. Borghi C et al. Post acute myocardial infarction. The fosinopril in acute myocardial infarction study (FAMIS). *Am J Hypertens*, 1997, 10: 247–54.
15. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL et al. Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial (PREVEND IT) Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation*, 2004, 110(18): 2809–16.
16. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS – a randomized doubleblind trial. *Stroke*, 2004, 35(12): 2807-2812.
17. Чазова И.Е. Первые результаты исследования ФАГОТ (Фармакоэкономическая оценка использования ингибиторов АПФ в амбулаторном лечении больных с артериальной гипертонией осложненного течения). *Consillium Medicum*, 2002, 11: 596-598./ Chazova IE. The first results of the PHAGOT study (Pharmacoeconomic assessment of the ACE inhibitors use in the outpatient treatment of patients with complicated course of arterial hypertension). *Consillium Medicum*, 2002, 11: 596-598.
18. Мареев В.Ю. Фармакоэкономическая оценка использования ингибитора АПФ в амбулаторном лечении больных с сердечной недостаточностью (ФАСОН). *Сердечная недостаточность*, 2002, 3(1): 38–39. Mareev VYu. Pharmacoeconomic assessment of the ACE inhibitor use in the outpatient treatment of patients with heart failure (FASON). *Serdechnaya nedostatochnost*, 2002, 3 (1): 38-39.

10.21518/2079-701X-2018-5-20-25

Е.М. НИФОНТОВ, д.м.н., профессор, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

НОВЫЕ ОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ И КОРОНАРНАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ:

ЕСТЬ ЛИ ПРОБЛЕМА?

В аналитическом обзоре представлены сведения о частоте развития инфаркта миокарда при использовании прямых оральных антикоагулянтов в рандомизированных клинических исследованиях и двух наблюдательных когортных исследованиях FDA, опубликованных в 2012 и 2017 гг. Отмечена большая частота инфарктов при применении прямого ингибитора тромбина дабигатрана по сравнению с варфарином. Блокатор Xa-фактора ривароксабан имеет наиболее убедительные доказательства коронарной безопасности.

Ключевые слова: *апиксабан, дабигатран, ривароксабан, инфаркт миокарда.*

E.M. NIFONTOV, MD, Prof.
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

NEW ORAL ANTICOAGULANTS AND CARDIAC SAFETY: DO WE HAVE A PROBLEM?

This analytic review provides the information about frequency of myocardial infarction in patients, treated with direct oral anticoagulants in randomized clinical trials and retrospective cohort studies. It is indicated that direct thrombin inhibitor dabigatran has higher incidence of myocardial infarctions than warfarin. Direct factor Xa inhibitor rivaroxaban has the most convincing arguments of coronary safety.

Keywords: *apixaban, dabigatran, rivaroxaban, myocardial infarction.*

Новые оральные антикоагулянты (НОАК), или, как их теперь принято называть, прямые оральные антикоагулянты, нашли широкое применение по различным показаниям в практике врачей терапевтического, неврологического и хирургического профилей. В России в настоящее время используются дабигатран, апиксабан (оба с двукратным суточным приемом) и ривароксабан, который принимается один раз в сутки. Их применяют для профилактики инсульта и системной эмболии при фибрилляции предсердий [1], для лечения и вторичной профилактики тромбоэмболии легочной артерии [2], при тромбозе глубоких вен нижних конечностей [3–5], для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений после больших ортопедических оперативных вмешательств на нижних конечностях [6–8], при проведении чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с фибрилляцией предсердий [9, 10]. Единственный препарат, который имеет показание при остром коронарном синдроме (ОКС) и синусовом ритме «профилактика смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда у пациентов после ОКС, протекавшего с повышением кардиоспецифических биомаркеров, в комбинированной терапии с ацетилсалициловой кислотой (АСК) или АСК и тиенопиридинами», – ривароксабан [11]. В ближайшее время предполагается разрешение к применению ривароксабана у больных со стабильной ИБС и периферическим атеросклерозом [12]. По мере завершения клинических исследований круг показаний к НОАК будет расширяться. При этом следует иметь в виду, что эти препараты часто назначаются больным, имеющим множественные факторы риска ишемической болезни сердца, а нередко уже клинически очерченные проявления заболевания. Важно знать, в одинаковой ли мере применяемые НОАК полезны в отношении предупреждения осложнений ИБС и все ли они безопасны в отношении коронарных рисков. Последнее звучит парадоксально, ведь с учетом патогенеза острых коронарных событий применение антикоагулянтов теоретически не должно наносить вреда. Между тем, если какой-то препарат явно уступает по способности предотвращать острые коронарные события, его назначение пациентам с высоким риском коронарных осложнений может представлять опасность для больного, ведь в случае развития подобного осложнения возникает вопрос: а можно ли было избежать инфаркта, если бы использовался другой антикоагулянт? Существуют ситуации, когда происходит смена антикоагулянтов, например переход с варфарина на НОАК, и тогда индивидуальные особенности метаболизма антикоагулянтов могут выявить их слабые и сильные стороны. С этим же могут быть связаны и различия в частоте неблагоприятных коронарных событий при длительном применении НОАК. Здесь может иметь значение и различная приверженность лечению, зависящая, в частности, от кратности приема препарата, а также лекарственные взаимодействия.

В любом случае при оценке коронарной эффективности и безопасности следует опираться на систему добросовестных доказательств. К сожалению, нет возможности сравнить НОАК напрямую в рамках одного рандомизированного исследования, поэтому приходится полагаться на сопоставление различных РКИ и данные метаанализов, а также строго контролируемых исследований из области реальной клинической практики.

Учитывая низкий уровень доказательности и несопоставимость сведений, получаемых из регистров и баз данных, в данной статье решено ограничиться только двумя исследованиями реальной клинической практики, которые выполнены под эгидой FDA. Естественно, невозможно избежать определенных ограничений в трактовке результатов, однако выявляемые к настоящему моменту различия между препаратами в частоте развития острых коронарных осложнений не могут быть проигнорированы и требуют аналитической оценки.

ЧАСТОТА ОСТРЫХ КОРОНАРНЫХ СОБЫТИЙ В ОСНОВНЫХ РКИ

Первые сведения о различиях в частоте развития инфаркта миокарда (ИМ) при использовании НОАК и варфарина появились после публикации результатов крупных рандомизированных исследований у пациентов с фибрилляцией предсердий: с прямым ингибитором тромбина дабигатраном RE-LY (включено 18113 пациентов) [13], с селективными прямыми ингибиторами фактора Xa ривароксабаном ROCKET-AF (включено 14264 пациента) [14] и апиксабаном ARISTOTLE (включен 18201 пациент) [15]. Все три препарата доказали свое преимущество перед варфарином по показателям геморрагической безопасности. Между тем обнаружилось, что в исследовании RE-LY число ИМ у принимавших дабигатран оказалось выше, чем у лечившихся варфарином. Инфаркт миокарда развился у 0,53% пациентов в группе варфарина, у 0,72% – в группе получавших дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки (ОР 1,35; 95% ДИ 0,98–1,87, p = 0,07) и у 0,74% в дозе 150 мг 2 р/сут (ОР 1,38; 95% ДИ 1,0–1,91, p = 0,048). В дальнейшем результаты исследования RE-LY были пересмотрены, и при повторном анализе было выявлено 28 «немых» инфарктов на варфарине, в связи с чем различие между группой дабигатрана и варфарина в отношении риска инфаркта миокарда оказалось недостоверным [16].

В исследовании ARISTOTLE различие в частоте развития ИМ между получавшими апиксабан и варфарин было минимальным: 0,53 и 0,61% соответственно (ОР 0,88; 95% ДИ 0,66–1,17, p = 0,37) [15].

В исследовании ROCKET-AF меньшее число ИМ в группе ривароксабана по сравнению с варфарином было более заметным: 0,91 и 1,12% соответственно (ОР 0,81; 95% ДИ 0,63–1,06, p = 0,121). И это при том, что в исследование ROCKET-AF было включено наибольшее количество больных с факторами риска сердечно-сосудистых событий [17]. Несомненно, речь идет только о тенденциях с учетом небольшого числа индексных событий.

Авторы статьи, представляющей результаты исследования RE-LY, объясняют большую эффективность варфарина по сравнению с дабигатраном в предотвращении ИМ тем, что, блокируя образование VII фактора, варфарин препятствует образованию первичного клеточного активатора свертывания крови – комплекса ТФ-VIIa в месте повреждения атеросклеротических бляшек, где экспрессируется большое количество тканевого фактора (ТФ). Дабигатран указанным эффектом не обладает [13]. Следует отметить, что среди включенных в исследование количество пациентов, ранее перенесших ИМ, в сравниваемых группах составляло 16,1–16,9%. Естественно предположить, что при увеличении числа больных с высокими коронарными рисками различия между дабигатраном и варфарином в числе инфарктов за период наблюдения могли бы быть более существенными.

О ЧЕМ СВИДЕТЕЛЬСТВУЮТ МЕТААНАЛИЗЫ РКИ?

Проведенные в последующем метаанализы укрепили подозрение относительно того, что НОАК могут различаться по профилю коронарной безопасности. Метаанализ Mak K-H, включивший 28 РКИ с участием 138 948 пациентов, выявил увеличение на 30% риска коронарных событий при применении дабигатрана по сравнению с препаратами сравнения (ОШ 1,30; 95% ДИ 1,04–1,63, p = 0,021) (*рис. 1*) [18].

Метаанализ исследований с применением апиксабана не выявил значимых различий препарата в частоте развития коронарных событий по сравнению с контролем (ОШ 0,94; 95% ДИ 0,82–1,07), p = 0,333 (*рис. 2*).

Ривароксабан в сопоставлении с препаратами сравнения продемонстрировал значительное преимущество в снижении риска коронарных осложнений, которое составило 22% (ОШ 0,78; 95% ДИ 0,69–0,89, p < 0,001) (*рис. 3*).

Более поздние метаанализы также подтвердили преимущества ривароксабана перед варфарином в отношении риска развития инфаркта миокарда и острого коронарного синдрома. Исследование Loke Y.K., основанное на 27 РКИ с участием 132 445 пациентов, показало снижение риска коронарных событий в группе терапии ривароксабаном на 19% (ОР 0,81; 95% ДИ 0,72–0,93) [19]. Метаанализ Tornyos A., включающий 12 РКИ с 100 524 пациентами, продемонстрировал снижение риска неблагоприятных коронарных событий на 44% (ОР 0,56; 95% ДИ 0,38–0,82) [20].

Относительно повышения риска ИМ на дабигатране было получено подтверждение в метаанализе Ilke Sipahi, основанном на 5 РКИ [21]. Повышение риска инфаркта миокарда при применении дабигатрана по сравнению с контролем составило 48% (ОР 1,48; 95% ДИ 1,13–1,93).

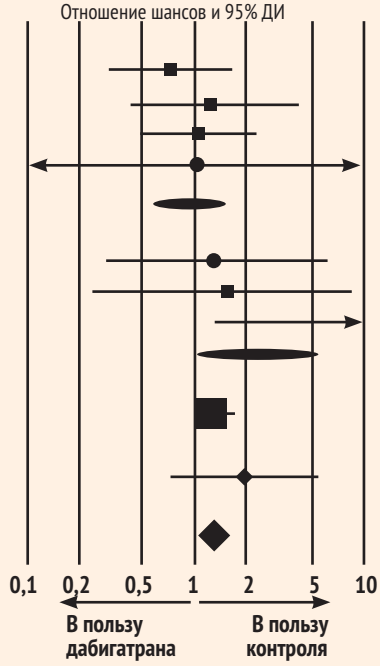
ИССЛЕДОВАНИЕ FDA – ПОДОЗРЕНИЯ СНЯТЫ?

В 2014 г. были опубликованы результаты обсервационного когортного исследования FDA, включавшего более 134 000 пациентов, которые получали по поводу фибрилляции предсердий дабигатран в дозах 75 или 150 мг либо варфарин [22]. Согласно представленным данным, риск инфаркта миокарда на фоне приема дабигатрана не повышался: число случаев на 100 пациенто-лет составило 1,57 и 1,69 соответственно (ОР 0,92; 95% ДИ 0,78–1,08). Казалось бы, вопрос об опасениях относительно коронарной безопасности дабигатрана можно

Рисунок 1. **Риск инфаркта миокарда в исследованиях с применением дабигатрана – метаанализ Mak K.-H., 2012**

Дабигатран: коронарные события

	Событие	Препарат	Событие	Контроль	Всего	Отношение шансов и 95% ДИ	Р-значение
Профилактика венозных тромбоэмболий							
RENOVATE	13	2309	9	1154	3463	0,72 (0,31–1,69)	0,451
RE-MODEL	10	1382	4	694	2076	1,26 (0,39–4,02)	0,700
RE-MOBILIZE	19	1728	9	868	2596	1,06 (0,48–2,36)	0,884
RENOVATE	1	1010	1	1003	2013	0,99 (0,06–15,90)	0,996
Модель с постоянными эффектами					10148	0,66 (0,67-1,59)	0,021
Лечение венозных тромбоэмболий							
RE-COVER	4	1226	3	1214	2440	1,32 (0,30–5,92)	0,716
RESONATE	3	681	2	668	1349	1,47 (0,25–8,85)	0,672
REMEDY	13	1430	3	1426	2856	4,35 (1,24–15,30)	0,022
Модель с постоянными эффектами					6645	2,33 (0,997-6,44)	0,051
Мерцательная аритмия							
RE-LY	195	12091	75	6022	18113	1,30 (0,99–1,67)	0,055
Острые коронарные синдромы							
REDEEM	32	1490	4	371	1861	2,01 (0,71–5,73)	0,190
Всего							
Модель со случайными эффектами					36767	1,30 (1,04–1,63)	0,021



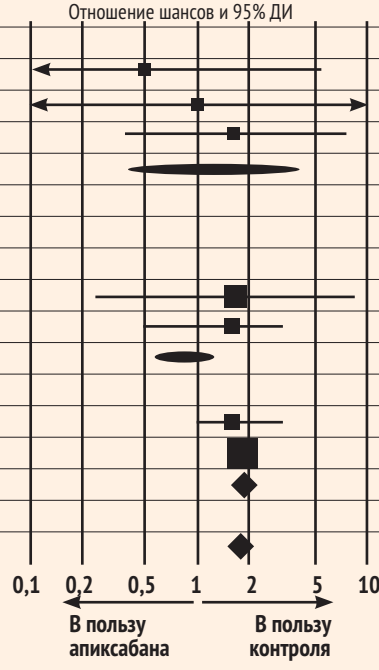
$I^2 = 0,000$; $p = 0,606$

* Mak K.-H. BMJ Open 2012, 2: e001591. doi: 10/1136/bmjopen-2012-001592, оценка проведена по отношению к препаратам сравнения

Рисунок 2. **Риск инфаркта миокарда в исследованиях с применением апиксабана – метаанализ Mak K.-H., 2012**

Апиксабан: коронарные события

	Событие	Препарат	Событие	Контроль	Всего	Отношение шансов и 95% ДИ	Р-значение
Профилактика тромбоэмболии							
ADVANCE 1	1	1596	2	1588	3184	0,50 (0,05–5,49)	0,568
ADVANCE 2	1	1501	1	1508	3009	1,01 (0,06–16,08)	0,997
ADVANCE 3	5	2673	3	2659	5332	1,66 (0,40–6,95)	0,488
Модель с постоянными эффектами					11525	1,17 (0,38–3,61)	0,781
Лечение тромбоэмболии							
Nil							
Фибрилляция предсердий							
AVERROES	24	2808	25	2791	5599	0,85 (0,49–1,47)	0,563
ARISTOTLE	90	9088	102	9052	18140	0,88 (0,65–1,17)	0,369
Модель со случайными эффектами					23739	0,87 (0,68-1,12)	0,268
Острый коронарный синдром							
APPRAISE 1	26	635	30	611	1246	0,83 (0,48–1,42)	0,488
APPRAISE 2	329	3705	336	3687	7392	0,97 (0,83–1,14)	0,726
Модель с постоянными эффектами					8638	0,96 (0,82–1,12)	0,594
Всего							
Модель со случайными эффектами					43902	0,94 (0,82–1,07)	0,333



$I^2 = 0,000$; $p = 0,952$

* Mak K.-H. BMJ Open 2012, 2: e001591. doi: 10/1136/bmjopen-2012-001592, оценка проведена по отношению к препаратам сравнения

было закрыть. Настораживало, однако, то обстоятельство, что в исследование включались только пациенты, ранее не получавшие варфарин, то есть не было перевода с варфарина на дабигатран, а ведь именно эта стратегия ассоциируется с максимальным риском коронарных осложнений. Кроме того, возможное повышение рисков на дабигатране могло быть не замеченным, так как сравнение проводилось с варфарином, который в начале терапии может повышать риск сосудистых осложнений. Анализ базы данных Великобритании CPRD (когорта из 70 766 пациентов с ФП, наблюдавшихся между 1993 и 2008 гг.) показал, что в первые 30 дней лечения варфарином в сравнении с теми, кто не получает антикоагулянтов, риск инсульта повышается на 71% (RR 1,71; 95% ДИ 1,39–2,12). Риск был наиболее высок в первую неделю терапии варфарином с максимумом на 3-й день после начала лечения (RR: 2,33, 95% ДИ: 1,50–3,61) (RR – rate ratio, скорректированное отношение частот) [23]. Наиболее убедительным объяснением этого феномена может быть развитие транзиторной гиперкоагуляции в период, когда еще не достигнут должный уровень подавления прокоагулянтных факторов, а наблюдается снижение активности витамин-К-зависимых естественных антикоагулянтов – протеинов С и S, имеющих значительно более короткий период полувыведения, чем факторы свертывания, на которые действует варфарин [24]. Данное осложнение может быть предотвращено назначением парентеральных антикоагулянтов до достижения целевого уровня МНО, однако на практике, особенно в амбулаторных условиях, они, как правило, не применяются.

Приходится признать, что выводы исследования FDA, по-видимому, в силу авторитетности источника, по сути, заставили закрыть глаза на факты, полученные ранее в нескольких рандомизированных клинических исследованиях.

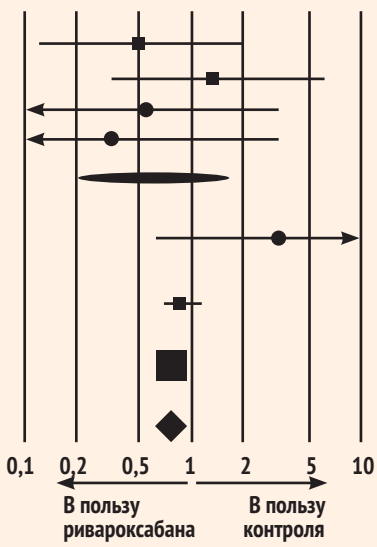
ПРИМЕНЕНИЕ НОАК ПРИ СИНУСОВОМ РИТМЕ

Единственным представителем НОАК, доказавшим высокий уровень эффективности и коронарной безопасности у пациентов с острым коронарным синдромом при наличии синусового ритма, стал ривароксабан. В исследовании ATLAS ACS-2-TIMI 51 исследовался ривароксабан в дозах 2,5 мг 2 раза в день и 5 мг 2 раза в день в дополнение к двойной антитромбоцитарной терапии [25]. Исследование включало 15 526 больных с ОКС, в том числе 50,3% с подъемом сегмента ST и 49,7% без подъема ST со средним сроком наблюдения 13 месяцев. 5114 пациентов получали ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в день. Несмотря на увеличение геморрагических осложнений на фоне лечения ривароксабаном, значительного повышения риска смертельных кровотечений не произошло. Исследование показало, что добавление ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в день к стандартной двойной антиагрегантной терапии привело не только к снижению сердечно-сосудистой смертности на 34%, но и общей смертности на 32%. При этом инфаркт миокарда за период наблюдения развился у 6,1% пациентов в группе ривароксабана против 6,6% в группе контроля, а тромбоз стента – у 2,2 и 2,9% пациентов соответственно. Таким образом, вопросов по коронарной безопасности в отношении ривароксабана в рекомендуемой дозе после острого коронарного синдрома у пациентов с синусовым ритмом не возникает.

Рисунок 3. Риск инфаркта миокарда в исследованиях с применением ривароксабана – метаанализ Mak K.-H., 2012

Ривароксабан: коронарные события

	Событие	Препарат	Событие	Контроль	Всего	Отношение шансов и 95% ДИ	Р-значение
Профилактика венозных тромбоэмболий							
RECORD 1	1	1595	6	1558	3153	0,49 (0,12–1,95)	0,310
RECORD 2	4	1228	3	1229	2457	1,34 (0,30–5,98)	0,705
RECORD 3	1	1220	2	1239	2459	0,51 (0,05–5,60)	0,580
RECORD 4	1	1526	3	1508	3034	0,33 (0,03–3,17)	0,336
Модель с постоянными эффектами					11103	0,65 (0,27–1,54)	0,326
Лечение венозных тромбоэмболий							
EINSTEIN	6	1718	2	1711	3429	3,00 (0,60–14,86)	0,180
Мерцательная аритмия							
ROCKET AF	101	7111	126	7125	14236	0,80 (0,62–1,04)	0,098
Острые коронарные синдромы							
ATLAS ACS 2	526	10229	19	335	15342	0,77 (0,67–0,89)	<0,001
Всего							
Модель со случайными эффектами					44110	0,78 (0,69–0,89)	<0,001



$I^2 = 0,000$; $p = 0,626$

* Mak K.-H. BMJ Open 2012, 2: e001591. doi: 10/1136/bmjopen-2012-001592, оценка проведена по отношению к препаратам сравнения

ИССЛЕДОВАНИЕ НОАК У БОЛЬНЫХ СО СТАБИЛЬНЫМ ТЕЧЕНИЕМ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Исследование COMPASS [26] включало 27 395 пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца или атеросклеротическим заболеванием периферических артерий; в нем сравнивалось три режима антитромботической терапии: ацетилсалициловая кислота (АСК) 100 мг, или ривароксабан 5 мг 2 раза в день, или АСК 100 мг + ривароксабан 2,5 мг 2 раза в день. Оценивалась первичная конечная точка эффективности – суммарная частота развития ИМ, инсульта и смерти от ССЗ. По сравнению с группой, получавшей монотерапию АСК, достижение первичной конечной точки было наименьшим в группе пациентов, получавших сочетание АСК и ривароксабана, – 4,1% против 5,4% (ОР 0,76; 95% ДИ 0,66–0,85, p < 0,001). Достоверных различий по частоте первичной конечной точки между группами монотерапии АСК и ривароксабаном не обнаружено (ОР 0,90; 95% ДИ 0,79–1,03, p = 0,12). Показатели сердечно-сосудистой смерти составили 1,7% при сочетании АСК и ривароксабана и 2,2% в группе АСК (ОР 0,78; ДИ 95% 0,64–0,96, p = 0,02). Показатель общей смертности также был наиболее низким при сочетании АСК и ривароксабана – 3,4% против 4,1% у принимавших только АСК (ОР 0,82; 75% ДИ 0,71–0,96, p = 0,01). Смерть от ИБС зарегистрирована у 0,9% принимавших АСК и ривароксабан и у 1,3% получавших АСК (ОР 0,73; 95% ДИ 0,55–0,96, p = 0,03). ИМ в этих сравниваемых группах развился у 1,9 и 2,25% больных соответственно (ОР 0,86; 95% ДИ 0,70–1,05, p = 0,14).

Несмотря на увеличение частоты несмертельных кровотечений, чистая клиническая выгода (СС-смерть, инсульт, ИМ, фатальные кровотечения или клинически выраженные кровотечения в жизненно важный орган) для пациентов, получавших АСК и ривароксабан, по сравнению с принимавшими только АСК была очевидной – 4,7% против 5,9% (ОР 0,80; ДИ 95% 0,70–0,9, p < 0,001).

Таким образом, результаты этого исследования показывают, что при лечении больных стабильной ИБС или периферическим атеросклерозом ривароксабаном в сочетании с АСС достигается высокий уровень эффективности и коронарной безопасности.

СОПОСТАВЛЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ С НОАК ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ

Два недавних исследования – PIONEER AF-PCI [27] с ривароксабаном (2124 пациента) и RE-DUAL [28] с дабигатраном (2725 пациентов) изучали возможность применения у стентированных пациентов с фибрилляцией предсердий в качестве альтернативы тройной антитромботической терапии различных комбинаций НОАК и антиагрегантов. Основной целью была оценка безопасности представленной терапии. При этом мощности исследований было явно недостаточно для оценки всех параметров эффективности, в том числе касающихся частоты развития инфаркта миокарда. В исследовании PIONEER AF-PCI ИМ развился у 3,0% принимавших 15 мг ривароксабана в сочетании с антиагрегантом (клопидогрел 75 мг/сут) и у 3,5% принимавших варфарин в сочетании с двумя антиагрегантами (RR 0,86; 95% ДИ 0,46–1,59), p = 0,62. В группе принимавших 2,5 мг ривароксабана в сочетании с двойной антиагрегантной терапией (АСК 75–100 мг и клопидогрел 75 мг/сут.) инфаркт миокарда развился у 2,7% пациентов по сравнению с группой варфарина ОР 0,75 (0,40–1,42), p = 0,37. В исследовании RE-DUAL инфаркт миокарда развился у 3,4% получавших 150 мг дабигатрана 2 раза в день в комбинации с антиагрегантом и у 2,9% получавших варфарин в составе тройной антитромботической терапии (ОР 1,16; 95% ДИ 0,66–2,04), p = 0,61. У принимавших дабигатран в дозе 110 мг дважды в сочетании с антиагрегантом ИМ развился в 4,5% случаев по сравнению с группой принимавших тройную антитромботическую терапию, включающую варфарин (ОР 1,51; 95% ДИ 0,94–2,41), p = 0,09. Возникает вопрос: каковы будут показатели достоверности различий при включении большего количества пациентов? Несомненно, этот вопрос должен быть решен в рамках РКИ с достаточным количеством включенных в исследование.

НОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ FDA: И ВНОВЬ ДАБИГАТРАН?

В 2017 г. обсуждаемая тема получила новое развитие. Были опубликованы результаты когортного исследования, инициированного FDA [29]. Оно включало 25 289 пациентов, принимавших дабигатран, и 25 289 пациентов – варфарин по поводу фибрилляции предсердий. В первичном анализе частота ИМ у пациентов, получавших дабигатран, составляла 0,77 случая на 100 человеко-лет по сравнению с 0,43 случая на 100 человеко-лет у пациентов, получавших варфарин (ОР 1,88; ДИ 1,2–2,90). Однако при анализе чувствительности с использованием различных подходов связь дабигатрана с инфарктом миокарда была меньше и статистически незначима по сравнению с использованием варфарина. В дополнительных анализах чувствительности с использованием различных методов классификации лекарственного воздействия связь между использованием дабигатрана и инфарктом миокарда ослабевала (ОР = 1,43; ДИ 0,99–2,08). При использовании расширенного алгоритма воздействия варфарина получена пограничная статистическая значимость (ОР = 1,38; ДИ 1,00–1,92). При анализе подгрупп получено значительное повышение риска у мужчин (ОР = 2,09; ДИ 1,17–3,64), но не у женщин. Наблюдалось значительное увеличение риска у пациентов в возрасте от 75 до 84 лет (ОР = 4,09; ДИ 1,39–12,03) и в возрасте 85 лет и старше (ОР = 5,25; ДИ 1,17–23,60), но доверительные интервалы были очень широкими. Авторы сделали вывод, что возможная связь между дабигатраном и ИМ требует дальнейшего изучения. Таким образом, было провозглашено, что вопрос о влиянии дабигатрана на риск ИМ остается открытым.

ПО ПОВОДУ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЮ

Значительное число пациентов, применяющих НОАК по различным показаниям, имеют ИБС стабильного течения или перенесли ОКС, многие по этому поводу подверглись коронарному стентированию. Пациенты со стабильной ИБС в сочетании с фибрилляцией предсердий не получают антиагрегантов и должны применять только оральные антикоагулянты. Нарушение приверженности лечению, наиболее часто наблюдающееся при двукратном приеме лекарств по сравнению с однократным, неизбежно создает колебания параметров коагуляции, что ассоциируется с повышением активности тромбоцитов, особенно при развитии любого, даже минимального, повреждения эндотелия коронарного сосуда. Еще большее значение приверженность приему НОАК имеет для пациентов, перенесших острый коронарный синдром и стентирование. Согласно рекомендациям, больной должен получать тройную антитромботическую терапию, включающую НОАК в наименьшей дозе, изученной при фибрилляции предсердий [30]. Почти неизбежная полипрагмазия у коморбидных пациентов (а их большинство) предполагает очевидные преимущества в случае однократного дозирования орального антикоагулянта [31]. Пропуски сниженных дозировок, наряду с увеличением риска тромбоэмболических событий, могут сопровождаться и повышением риска коронарных событий по причине резкого транзиторного возрастания параметров коагуляции, ведь, в отличие от варфарина, НОАК в случае отмены быстрее перестают оказывать антитромботический эффект.

Как известно, у больных с острым коронарным синдромом признаки активации плазменного звена гемостаза в виде повышенной генерации тромбина выявляются длительное время после развития дестабилизации в течении ИБС, что требует тщательного соблюдения режимов антитромботической терапии [32].

Новые оральные антикоагулянты различаются по способности предотвращать острые коронарные события. У пациентов с высоким риском коронарных осложнений, по-видимому, следует отдавать предпочтение прямым ингибиторам фактора Xa, и прежде всего ривароксабану, продемонстрировавшему наиболее высокий уровень коронарной безопасности среди НОАК.

Конфликт интересов: автор читает лекции для компаний Boehringer Ingelheim, Pfizer, Bayer.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kirchhof P, Benussi Si, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal,* doi: 10.1093/eurheartj/e.
2. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur. Heart J.*, 2014, 35: 3033-3080.
3. The EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, et al. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*, 2010, 363: 2499-510.
4. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361(24): 2342–2352.
5. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N. Engl. J. Med.*, 2013, 369(9): 799–808.
6. Turpie AGG, Lassen MR, Eriksson BI, et al. Rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism after hip or knee arthroplasty. Pooled analysis of four studies. *Thromb Haemost*, 2011, 105: 444-453.
7. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Le Maulf F, Peter N, Kearon C. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation,* 2014, 129(7): 764–772.
8. Lassen MR, Raskob GE, Gallus A, et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after knee replacement (ADVANCE-2): a randomised double-blind trial. *Lancet*, 2010, 375: 807-815.
9. Gibson CM, Mehran R, Bode C et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med*, 2016, 375: 2423-34.
10. Cannon CP et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial fibrillation. *N Engl J Med,* 2017. doi: 10.1056/NEJMoa1708454.
11. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med,* 2012, 366(1): 9-19.
12. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med,* 2017, 377: 1319-30.
13. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1139-51.
14. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 883-91.
15. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M et al. Apixaban versus Warfarin in Patients withAtrial Fibrillation. *New England Journal of Medicine*, 2011, 365(11): 981–92.
16. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1139-51.
17. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med,* 2011, 365(10): 883–891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
18. Mak KH. Coronary and mortality risk of novel oral antithrombotic agents: a meta-analysis of large randomised trials. *BMJ Open*, 2012, 2: e001592.
19. Loke YK, Pradhan S, Yeong JK, Kwok CS. Comparative coronary risks of apixaban, rivaroxaban and dabigatran: a meta-analysis and adjusted indirect comparison. *Br J Clin Pharmacol*, 2014 Oct, 78(4): 707-17.
20. Tornyos A, Kehl D, D'Ascenzo F, Komócsi A et al. Risk of Myocardial Infarction in Patients with Long-Term Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Treatment. *Prog Cardiovasc Dis*, 2016 Mar-Apr, 58(5): 483-94.
21. Sipahi I., Celik S., Akyol A. Dabigatran's 'real-world' data about risk of myocardial infarction and gastrointestinal bleeding contradicts with randomized trials. *JACC,* 2013 September 3, Vol. 62, No. 10, 2013: 945–6.
22. FDA Drug Safety Communication: FDA study of Medicare patients finds risks lower for stroke and death but higher for gastrointestinal bleeding with Pradaxa (dabigatran) compared to warfarin. http: // www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm396470.htm.
23. Azoulay L et al. Initiation of warfarin in patients with atrial fibrillation: early effects on ischaemic strokes. *Eur Heart J*, 2014 July, 35(Issue 28): 1881–1887. doi.org/10.1093/eurheartj/eht499.
24. Nazarian RM et al. Warfarin-induced skin necrosis. *Am Acad Dermatol*, 2009, 61: 325–332.
25. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med,* 2012, 366(1): 9–19.
26. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 2017, Aug 27. doi: 10.1056 / NEJMoa1709118.
27. Gibson CM, Mehran R, Bode C et al, Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med,* 2016, 375:2423-2434
28. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J *et al.* Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med,* 2017, 377:1513-1524.
29. Alan S. Go AS et al. Outcomes of Dabigatran and Warfarin for Atrial Fibrillation in Contemporary Practice. *Ann Intern Med*, 2017, 167: 845-854. doi: 10.7326/M16-1157.
30. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei Bet al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2016 Nov, 50(5): e1-e88.
31. Laliberté F et al. Impact of daily dosing frequency on adherence to chronic medications among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Adv Ther*, 2012, 29(8): 675–690.
32. Skeppholm M, Kallner A, Malmqvist K, Blomback M, Wallen H. Is fibrin formation and thrombin generation increased during and after an acute coronary syndrome? *Thromb Res,* 2011, 128(5): 483-489.

10.21518/2079-701X-2018-5-26-32

С.Р. ГИЛЯРЕВСКИЙ[1], д.м.н., профессор, **М.В. ГОЛШМИД**[1], к.м.н., **И.М. КУЗЬМИНА**[2], к.м.н., **Н.Г. БЕНДИЛИАНИ**[3], д.м.н.
[1] Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва
[2] Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва
[3] Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России, Москва

НЕ ДО КОНЦА ОСОЗНАННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОФИЛАКТИКИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

В статье обсуждаются новые возможности снижения риска развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом, у широкого круга лиц с целью первичной и вторичной профилактики. Приводятся данные наиболее важных клинических исследований, как рандомизированных, так и обсервационных, которые в ближайшее время могут стать основанием для пересмотра целевых и пороговых уровней холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в крови. Кроме того, рассматривается обоснованность более широкого применения комбинированных препаратов, содержащих статины и антиагрегант, с целью повышения приверженности к терапии в условиях вынужденной полифармакотерапии у широкого круга больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.
В последние годы в гиполипидемической терапии имеются две основные тенденции: 1) поиски уровня липидов в крови, и в первую очередь холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), при котором прекращается прогрессирование или отмечается регрессирование атеросклероза; 2) получение доказательств улучшения прогноза больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, обусловленными атеросклерозом (ССЗОА), при снижении концентрации ХС ЛПНП в крови до более низких уровней по сравнению с принятыми ранее.
В данной статье мы хотели напомнить о результатах наиболее важных исследований, которые отражают такие современные тенденции в липидологии.

Ключевые слова: *профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, розувастатин, ингибиторы PCSK9, аспирин.*

S.R. GILYAREVSKY[1], MD, Prof., M.V. GOLSHMID[1], PhD in medicine, I.M. KUZMINA[2], PhD in medicine, N.G. BENDILIANI[3], MD
[1] Russian Medical Academy of Continuing Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow
[2] Sklifosofsky Research Institute for Emergency Care, Moscow
[3] Bakulev National Medical Research Centre for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of Russia, Moscow

NOT FULLY INFORMED POSSIBILITIES FOR PREVENTION OF ATHEROSCLEROSIS

The article discusses new opportunities for reducing the risk of complications of cardiovascular diseases caused by atherosclerosis in a wide range of people for the purposes of primary and secondary prevention. The article provides for the data of the most important clinical studies, both randomized and observational, which can become the basis for revising the target and threshold blood levels of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol (CS) in the near future. In addition, the rational for the wider use of combination drugs containing statins and antiplatelet agents is considered to increase adherence to therapy in conditions of induced polypharmacotherapy in a wide range of patients with cardiovascular diseases.
In recent years, lipid-lowering therapy has got two main trends: 1) determining the lipid levels in the blood, and especially low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, which stops progression or regression of atherosclerosis; 2) obtaining evidence on improvement of the prognosis for patients with cardiovascular diseases caused by atherosclerosis (CVDCA), with a decrease in the concentration of LDL-C in the blood to lower levels compared with those that were previously accepted.
In this article, we wanted to recall the results of the most important studies that reflect these modern trends in lipidology.

Keywords: *prevention of cardiovascular diseases, rosuvastatin, PCSK9 inhibitors, aspirin.*

РАЗВИВАЕТСЯ ЛИ АТЕРОСКЛЕРОЗ ПРИ НОРМАЛЬНОМ УРОВНЕ ХС ЛПНП У ЗДОРОВЫХ ЛИЦ В ОТСУТСТВИЕ ИЗВЕСТНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ?

Попытки ответить на вопрос о том, имеется ли субклинический атеросклероз у здоровых лиц среднего возраста в отсутствие известных факторов риска ССЗ, были предприняты в ходе выполнения проспективного обсервационного исследования PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) [1], включавшего лиц без известных ФР ССЗ. В исследование было включено 4184 участника, служащих Bank Santander Headquarters (Мадрид, Испания), в возрасте 40–54 лет. У 1779 участников отсутствовали известные факторы риска (средний возраст 45 ± 4,1 года; 50,3% женщины); причем у части участников (n = 740) уровень ФР считался оптимальным (АД менее 120/80 мм рт. ст., концентрация общего ХС менее 5,18 ммоль/л, уровень глюкозы в крови натощак менее 5,6 ммоль/л и уровень гликированного гемоглобина менее 5,7 ммоль/л.

Результаты исследования свидетельствовали о том, что распространенность субклинического атеросклероза

(наличие признаков атеросклеротических бляшек или кальцификации коронарных артерий) достигала 49,7%. Причем в такой подгруппе такие факторы, как мужской пол, возраст и концентрация, были независимо связаны как с наличием, так и распространенностью атеросклероза в подгруппе лиц, не имеющих известных факторов риска, и в подгруппе лиц с оптимальной выраженностью факторов риска. Так, при увеличении концентрации ХС ЛПНП на каждые 0,26 ммоль/л ОШ у лиц без известных ФР и лиц с оптимальной выраженностью ФР составляло 1,14 и 1,18 соответственно. Причем с увеличением концентрации ХС ЛПНП отмечалось линейное и статистически значимое увеличение распространенности атеросклероза, частота которого составляла 11% в подгруппе лиц с уровнем ХС ЛПНП от 1,55 до 1,81 ммоль/л и 64% в подгруппе лиц с уровнем ХС ЛПНП от 3,9 до 1,81 ммоль/л ($p<0,001$).

Таким образом, результаты данного исследование позволяют предположить, что атеросклероз развивается у лиц среднего возраста в отсутствие известных ФР даже при уровнях ХС ЛПНП, которые в настоящее время считаются нормальными или оптимальными. Это следует учитывать при обсуждении подходов к так называемой изначальной профилактике («primordial prevention») ССЗ, при которой воздействуют не только на риск развития осложнений ССЗ, но и на ФР развития таких осложнений.

Учитывая имеющиеся данные, вряд ли можно решить проблему первичной профилактики и тем более изначальной профилактики только с помощью вмешательств, направленных на изменение образа жизни.

Результаты обсервационного исследования, выполненного в Швеции [2], в которое был включен 20 721 мужчина (возраст от 45 до 79 лет) в отсутствие указаний в анамнезе на рак, ССЗ, сахарный диабет или артериальную гипертонию и в отсутствие повышенного уровня ХС в крови, свидетельствовали о возможности снижения относительного риска развития (ОР) инфаркта миокарда в течение 12 лет наблюдения на 86% (ОР = 0,14 при 95% ДИ от 0,04 до 0,43) при наличии 5 факторов, определяющих низкий риск развития такого исхода. Однако все 5 факторов низкого риска (здоровое питание, умеренное потребление алкоголя от 10 до 30 г/день, отсутствие курения, достаточный уровень физической активности – ходьба или езда на велосипеде не менее 40 мин в день и более интенсивные нагрузки в течение не менее 1 часа 1 раз в неделю, окружность талии менее 95 см) выявлялись лишь у 1% мужчин.

ПРОБЛЕМА ВЫЯВЛЕНИЯ ГРУППЫ ЛИЦ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА, У КОТОРЫХ ОЦЕНКА ПО ИЗВЕСТНЫМ ШКАЛАМ НЕ ПОЗВОЛЯЕТ НАЗНАЧИТЬ СТАТИНЫ

Прогнозирование риска развития осложнений ССЗОА представляет сложную задачу, и большинство калькуляторов риска не могут выявить молодых лиц с высоким риском развития ССЗОА. Недооценка риска развития ССЗ у молодых лиц ограничивает возможность снижения риска развития ИМ в такой популяции.

Ретроспективный регистр YOUNG-MI включал 2 когорты больных, которые перенесли ИМ в возрасте ≤50 лет и наблюдались в 2 крупных академических центрах [3]. ИМ 1-го типа подтверждался врачами. Риск рассчитывали с помощью общей шкалы оценки риска для когорты (Pooled cohort risk equations) на основании данных, которые были доступны до развития ИМ и в момент обращения за медицинской помощью. Характеристики 1685 больных соответствовали критериям включения. 210 (12,5%) больных до развития ИМ принимали статины, и данные о них были исключены из анализа. Из оставшихся 1475 больных (медиана возраста 45 лет) 20% составляли женщины и у 57% больных был ИМ с подъемом сегмента ST. Хотя бы 1 фактор риска выявлялся у 83% больных.

Атеросклероз развивается у лиц среднего возраста в отсутствие известных ФР даже при уровнях ХС ЛПНП, которые в настоящее время считаются нормальными или оптимальными

Медиана риска развития осложнений ССЗОА в течение 10 лет, по данным оценки с помощью шкалы риска развития ССЗОА, в течение 10 лет составляла лишь 4,8% (межквартильный диапазон – МКД от 2,8 до 8,0%). У 72% больных риск осложнений ССЗОА был <7,5%, по данным оценки с помощью такой шкалы, т.е. был ниже порогового уровня для назначения статинов с целью первичной профилактики. В то же время хотя бы 1 ФР развития осложнений ССЗОА отмечался у 80,3% больных.

ПРИМЕНЕНИЕ СТАТИНОВ С ЦЕЛЬЮ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И ОЧЕНЬ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

В целом в мире существенно увеличивается доля лиц старше 65 лет [4]. У лиц 65 лет предполагаемая продолжительность жизни в экономически развитых странах составляет >20 лет у женщин и >17 лет у мужчин [5]. Распространенность КБС в США к 2030 г. увеличится на 40% (≈5 млн человек) только за счет изменения демографии. Это приведет к увеличению прямых затрат на 198% (≈70 млрд долл.).Такие данные должны служить основанием для увеличения доли здоровых лиц пожилого возраста [6, 7]. В настоящее время клинические рекомендации по применению статинов с целью первичной профилактики в целом не основаны на строгих научных доказательствах, но в большинстве из них с классом рекомендаций I или IIa считается обоснованным использование препаратов, относящихся к такому классу, у большинства лиц 65 лет [8–12]. Следует отметить, что клинические рекомендации существенно варьируют по предоставлению тактики оценки риска развития осложнений ССЗОА у лиц старше 65 лет, результаты которой могут

стать основанием для применения статинов с целью первичной профилактики. Так, в европейских рекомендациях возможность оценки риска ограничена возрастом 65 лет, в американских – 75 годами и в рекомендациях, принятых в Соединенном Королевстве, – 85 годами.

Более определенный ответ на вопрос о тактике применения статинов с целью первичной профилактики у лиц пожилого возраста может быть получен в ходе выполнения крупного (n = 18 000) РКИ STAREE (STAtin Therapy for Reducing Events in the Elderly). Цель данного исследования состоит в проверке гипотезы о том, приведет ли прием статина по сравнению с плацебо к увеличению выживаемости в целом и выживаемости без инвалидности у здоровых лиц пожилого возраста (70 лет и старше). Окончание исследования предполагается в декабре 2022 г.

НОВЫЙ ЭТАП УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Имеются результаты 3 крупных РКИ, которые свидетельствуют о том, что дополнительное снижение концентрации ХС ЛПНП приводит к статистически значимому улучшению прогноза. Остановимся коротко на результатах таких принципиальных исследований.

Результаты исследования IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) [13] свидетельствовали о том, что добавление к терапии статином эзетимиба (гиполипидемического препарата, не относящегося к классу статинов, который снижает 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 на 2% риска развития осложнений ССЗ, 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).

Результаты исследования FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) [14] по оценке влияния применения эволокумаба на риск развития неблагоприятных клинических исходов у больных с ССЗ подтвердили гипотезу о том, что подавление PCSK9 с помощью эволокумаба в дополнение к базовой терапии статинами приводит к снижению концентрации ХС ЛПНП до уровня, медиана которого составляла 0,78 ммоль/л, а также к снижению риска развития осложнений ССЗ. Такие данные свидетельствуют о том, что у больных с ССЗ, обусловленных атеросклерозом, имеются преимущества снижения ХС ЛПНП до более низких уровней по сравнению с рекомендуемыми в настоящее время.

Более того, совсем недавно (10 марта 2018 г.) были доложены результаты исследования ODYSSEY OUTCOMES, цель которого состояла в оценке влияния применения алирокумаба по сравнению с плацебо в течение более 5 лет на риск развития осложнений ССЗ почти у 18 000 больных, которые в течение 52 нед. до включения были госпитализированы по поводу острого коронарного синдрома. Результаты этого исследования свидетельствовали о том, что добавление к интенсивному режиму приема статинов ингибитора PCSK9 алирокумаба приводит к статистически значимому снижению относительного риска развития осложнений заболевания сердца на 15% (отношение риска 0,85 при 95% ДИ от 0,78 до 0,934; p = 0,0003), т. е. к снижению основного показателя.

Результаты 3 крупных РКИ свидетельствуют о том, что дополнительное снижение концентрации ХС ЛПНП приводит к статистически значимому улучшению прогноза

Такие данные уже стали основанием для изменения целевых уровней ХС ЛПНП, по крайней мере для лиц, имеющих крайне высокий риск развития осложнений ССЗОА. Обоснованность таких изменений подтверждается и результатами исследования ODYSSEY OUTCOMES. В рекомендациях Американского общества клинических эндокринологов и Американской коллегии эндокринологов [15] приняты новые целевые уровни ХС ЛПНП у лиц с «крайне высоким риском» развития осложнений ССЗ. В этом документе, посвященном тактике лечения дислипидемии и подходам к профилактике ССЗ, указано, что у лиц с «крайне высоким риском» развития осложнений ССЗ (т. е. при наличии прогрессирующего ССЗ, обусловленного атеросклерозом, включая нестабильную стенокардию, несмотря на достижение концентрации ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л; при наличии диагностированного ССЗ у больного с сахарным диабетом, хронической болезнью почек, соответствующей 3 или 4 стадии, или гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии, а также в случае семейного анамнеза преждевременного развития ССЗ, обусловленного атеросклерозом в возрасте моложе 55 и 65 лет у мужчин и женщин, соответственно) целевой уровень ХС ЛПНП в крови должен быть менее 1,4 ммоль/л. Нельзя исключить, что в новых вариантах рекомендаций других обществ также будет учтена возможность снижения концентрации ХС ЛПНП в крови до более низкого уровня по сравнению с рекомендуемым в настоящее время. Сходное снижение целевого уровня ХС ЛПНП (менее 1,5 ммоль/л) недавно было принято и в Российских рекомендациях по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза VI пересмотра [16].

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ PCSK9 И ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ

Следует отметить, что ингибиторы PCSK9 – существенно более дорогие препараты по сравнению со статинами

и эзетимибом. Подсчитано, что стоимость терапии алирокумабом и эволокумабом достигает 14 000–14 600 долларов США в год [17]. Результаты расчетов, выполненных на основании данных, полученных в ходе выполнения исследования US Department of Veterans Affairs, указывают на то, 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 долларов США [18]. 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 ССЗОА и концентрацией ХС ЛНП в крови более 1,8 ммоль/л будет меньше и составит около 1 млрд долларов США.

В случае гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии добавление к терапии статином ингибитора PCSK9 позволит только в США предотвратить около 300 000 тяжелых осложнений ССЗ, смерть от осложнений ССЗ, несмертельные инфаркты миокарда и инсульты, но стоимость одного года жизни с абсолютным качеством (quality-adjusted life-year gained – QALY) будет достигать 500 000 долларов США при сравнении с сочетанной терапией статином и эзетимибом [19, 20]. При ССЗОА сочетанное применение ингибиторов PCSK9 и статинов позволит предотвратить 4,3 млн тяжелых осложнений ССЗ при стоимости 1 QALY 414 000 долларов США по сравнению с сочетанным применением статина и эзетимиба. Было подсчитано, что для того, чтобы экономическая эффективность достигла порогового уровня стоимости 1 QALY в 100 000 долларов США, стоимость ингибиторов PCSK9 в год на 1 больного должна быть снижена с текущей цены примерно 14 000 долларов США до 4500 долларов США. Несмотря на прогнозируемое снижение затрат на лечение ССЗ в США примерно на 29 млрд долларов за счет использования ингибиторов PCSK9, предполагаемые затраты на препараты такого класса могут возрасти до 600 млрд долларов. Такие расчеты особенно привлекают внимание с учетом данных о том, что начало применение статинов у лиц с высоким риском развития осложнений ССЗ в случае переносимости терапии приведут к уменьшению на 12 млрд затрат на лечение ССЗ [21].

Прогнозирование риска развития осложнений ССЗОА представляет сложную задачу, и большинство калькуляторов риска не могут выявить молодых лиц с высоким риском развития ССЗОА. Недооценка риска развития ССЗ у молодых лиц ограничивает возможность снижения риска развития ИМ в такой популяции

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 ССЗОА будет соответствовать стоимости 1 QALY 500 000 долларов США [22, 23]. Было подсчитано, что для предотвращения 1 тяжелого осложнения ССЗ ингибитор PCSK9 необходимо в течение 5 лет применять у 28 больных.

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 настоящее время к интенсивным режимам применения статинов относят прием розувастатина по 20–40 мг или аторвастатина по 40–80 мг/сут

В таких условиях вновь становится актуальным выбор статина, который бы обеспечивал наиболее интенсивный режим терапии при удовлетворительной его переносимости. Напомню, что в настоящее время к интенсивным режимам применения статинов относят прием розувастатина по 20–40 мг или аторвастатина по 40–80 мг/сут.

Недавно был выполнен анализ для ответа на вопрос, у какого числа больных с ССЗОА в США можно добиться целевого уровня ХС ЛПНП в крови только за счет оптимизации терапии статинами [24]. Результаты этого исследования свидетельствовали о том, что в настоящее время в США лишь 51% больных с ССЗОА применяют статины, а частота достижения у таких больных целевого уровня ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л не превышает 25%. Результаты расчетов, выполненных авторами данного исследования, свидетельствовали о том, что только за счет оптимизации терапии статинами можно достичь целевого уровня ХС ЛПНП у 67% больных, еще у 19% потребуется сочетание статина с эзетимибом и только у 14% больных для достижения указанной цели может быть необходимым добавление ингибитора PCSK9.

Таким образом, и в современных условиях у большинства больных с ССЗОА можно добиться снижения концентрации ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л только за счет оптимизации терапии статином. В последующем если будут широко приняты новые, более низкие целевые уровни ХС ЛПНП в крови все равно применение интенсивного режима терапии статином останется базовой гиполипидемической терапией, к которой будут добавлять гиполипидемические средства, относящиеся к другим классам.

Напомним, что успешная доказательная история применения статинов в клинической практике началась с подтверждения в ходе выполнения исследования 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) [25] гипотезы

о том, что прием достаточно небольшой дозы статина по сравнению с плацебо приводит к улучшению прогноза больных со стабильным течением коронарной болезни сердца. В дальнейшем эффективность применения статинов с целью первичной профилактики была доказана у широкого круга больных с разным исходным уровнем ХС ЛПНП, а также как относительно высоким, так и низким риском развития осложнений ССЗ. Так, в исследовании JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) прием розувастатина по 20 мг/сут у здоровых людей среднего и пожилого возраста с нормальным уровнем ХС ЛПНП в крови, но повышенной концентрацией С-реактивного белка в крови приводил к статистически значимому снижению относительного риска развития тяжелых осложнений ССЗ на 44%, а также к снижению общей смертности на 20% [26]. Наконец, в ходе выполнения исследования HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation 3) [27] была подтверждена эффективность снижения концентрации холестерина в крови у лиц без ССЗ и средним риском развития осложнений ССЗОА. Результаты данного исследования свидетельствовали о том, что прием розувастатина (по 10 мг/сут) сопровождался статистически значимо менее высокой частотой развития осложнений ССЗ по сравнению с приемом плацебо к таким препаратам у лиц со средним риском развития осложнений ССЗ, если при включении в исследование ССЗ у этих лиц отсутствовали.

ОБОСНОВАННОСТЬ СОЧЕТАННОГО ПРИЕМА АСПИРИНА И СТАТИНА В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА

Обоснованность создания комбинированных препаратов, позволяющих уменьшить число принимаемых таблеток, становится особенно очевидной в современных условиях, когда у достаточно широкого круга больных с ССЗ требуется назначение все большего числа лекарственных средств для удовлетворения критериев «оптимальной лекарственной терапии». Польза такой тактики принята большинством экспертов и не требует дополнительной научной аргументации. Для примера можно привести данные, полученные в нескольких крупных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) по оценке эффективности длительного применения более активной антитромботической терапии у больных с ССЗОА. К таким исследованиям в первую очередь следует отнести РКИ ATLAS ACS 2 – TIMI 51 (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome 2 – Thrombolysis in Myocardial Infarction 51) [28] и исследование COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies) [29]. Результаты РКИ ATLAS ACS 2 – TIMI 51 свидетельствовали об эффективности добавления ривароксабана по 2,5 мг 2 раза в сутки к стандартной 2-компонентной терапии аспирином и клопидогрелом у больных, перенесших острый коронарный синдром, а исследования COMPASS – об эффективности добавления ривароксабана в такой же дозе к аспирину у больных со стабильным течением ССЗОА (коронарная болезнь сердца и/или заболевания периферических артерий). Очевидно, что в обоих случаях больные должны принимать не только аспирин, но и эффективный статин, позволяющий обеспечивать интенсивный режим гиполипидемической терапии. Причем среди таких статинов розувастатин занимает главное место в связи с его мощностью и лучшей переносимостью. Так что возможность сократить число принимаемых таблеток в таких случаях становится принципиальной и делает обоснованным использование комбинированного препарата, содержащего аспирин и розувастатин.

В последнее время увеличиваются возможности профилактики осложнений ССЗ как за счет повышения доступности эффективных статинов, так и создания комбинированных препаратов, содержащих статины и антиагрегант

Следует отметить, что если обоснованность приема аспирина с целью вторичной профилактики не вызывает сомнений, то по поводу первичной профилактики мнение экспертов не столь однозначно. Причем в последнее время при решении вопроса о назначении аспирина с такой целью учитывают не только риск развития осложнений ССЗОА, но и риск развития рака прямой и толстой кишки [30]. В случае использования аспирина с целью первичной профилактики возможность использования комбинированного препарата, содержащего аспирин и розувастатин, представляется особенно важной, так как пороговый риск, при котором показано назначение розувастатина, практически всегда ниже, чем назначения для аспирина (расчетный риск осложнения ССЗОА в течение 10 лет для аспирина не менее 10–20%, а для статина не менее 5–7,5%). То есть практически всегда, когда имеются показания для приема аспирина с целью первичной профилактики, имеются показания и для приема статина.

Более определенно роль приема аспирина с целью первичной профилактики будет уточнена после получения результатов нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ: ARRIVE (Aspirin to reduce risk of initial vascular event), ASPREE (Aspirin in reducing events in the elderly), ASCEND (A study of cardiovascular events in diabetes) и открытого РКИ: ACCEPT-D (Aspirin and simvastatin combination for cardiovascular event prevention trial in diabetes).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты нескольких недавно выполненных РКИ и обсервационных исследований становятся основанием для изменения целевых и пороговых уровней ХС ЛПНП. В то же время имеется ряд

Розулип® АСА

ацетилсалициловая кислота+розувастатин

Единственная в России комбинация розувастатина и ацетилсалициловой кислоты[1]

Антиагрегантный и гиполипидемический эффекты в одной капсуле[2]

Профилактика повторного инфаркта миокарда или инсульта[2]

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Розулип® АСА

Регистрационное удостоверение ЛП-004546. **Торговое название препарата:** Розулип® АСА. **Международное непатентованное название:** ацетилсалициловая кислота+розувастатин. **Лекарственная форма:** капсулы с модифицированным высвобождением. **Фармакотерапевтическая группа:** Гиполипидемическое средство комбинированное (ГМГ-КоА-редуктазы ингибитор + антиагрегантное средство) **Показания к применению:** Вторичная профилактика инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта, и профилактика тромбоэмболических осложнений после операций и инвазивных вмешательств на сосудах у взрослых пациентов, страдающих такими нарушениями липидного обмена, как: первичная гиперхолестеринемия по классификации Фредриксона (тип IIa) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb), семейная гомозиготная гиперхолестеринемия или гипертриглицеридемия (тип IV по классификации Фредриксона), и нуждающихся в терапии розувастатином в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии, или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна. Розулип® АСА показан для применения у пациентов, которые ранее получали ацетилсалициловую кислоту и розувастатин в таких же дозах. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к розувастатину, АСК, вспомогательным веществам в составе препарата и другим нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП); бронхиальная астма, индуцированная приемом салицилатов и других НПВП, сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой к-ты (АСК); эрозивно-язвенные поражения ЖКТ (в стадии обострения); желудочно-кишечное кровотечение; геморрагический диатез; сочетанное применение с метотрексатом в дозе 15 мг в неделю и более; детский и подростковый возраст (до 18 лет); тяжелая почечная или тяжелая печеночная недостаточность; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы); хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по классификации NYHA; миопатия; предрасположенность к развитию миотоксических осложнений; одновременный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания, а также отсутствие надежных методов контрацепции у женщин с сохранной репродуктивной функцией. **Побочные действия:** Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме розувастатина, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. *Нарушения со стороны нервной системы.* Часто: имеются сообщения о случаях появления головокружения, головной боли. *Нарушения со стороны ЖКТ, печени и желчевыводящих путей.* Часто: тошнота, боли в животе, запор. *Нарушения со стороны эндокринной системы.* Часто: сахарный диабет 2-го типа. *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани.* Часто: миалгия. *Общие расстройства и нарушения в месте введения.* Часто: астения. Для ознакомления со всеми побочными действиями см. полную инструкцию по медицинскому препарату. **Влияние на способность к вождению транспортных средств и управлению механизмам.** Следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе, связанной с повышенной концентрацией внимания и психомоторной реакцией. **Код АТХ:** C10BX05. **Срок годности:** 3 года.

Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

1. Государственный реестр лекарственных средств (на 25.02.2018)
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Розулип® АСА.

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

EGIS

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

нерешенных проблем назначения гиполипидемических средств, в первую очередь статинов, у лиц с высоким риском развития осложнений ССЗ. К таким лицам можно отнести молодых людей с высоким риском развития инфаркта миокарда, у которых по результатам оценки с помощью общепринятых шкал оценки риска отсутствуют формальные показания к назначению статинов. Не решена и проблема оптимизации тактики применения статинов у лиц пожилого и очень пожилого возраста. Решение таких проблем представляется очень важным. Также в последнее время увеличиваются возможности профилактики осложнений ССЗ как за счет повышения доступности эффективных статинов, так и создания комбинированных препаратов, содержащих статины и антиагрегант. В 2018 г. в России зарегистрирован новый комбинированный препарат ацетилсалициловой кислоты и розувастатина фармацевтической компании «Эгис» под названием Розулип АСА. Появление фиксированной комбинации, безусловно, позволит повысить приверженность к терапии в условиях вынужденной полифармакотерапии у широкого круга больных с ССЗ.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fernández-Friera L, Fuster V, López-Melgar B, et al. Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70: 2979-2991. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.024.
2. Akesson A, Larsson SC, Discacciati A, Wolk A. Low-risk diet and lifestyle habits in the primary prevention of myocardial infarction in men: a population-based prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol,* 2014, 64: 1299-1306. doi: 10.1016/j.jacc.2014.06.1190.
3. Singh A, Collins BL, Gupta A, et al. Cardiovascular Risk and Statin Eligibility of Young Adults After an MI: Partners YOUNG-MI Registry. *J Am Coll Cardiol,* 2018 Jan 23, 71(3): 292-302. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.007.
4. Fuster V. Changing demographics: a new approach to global health care due to the aging population. *J Am Coll Cardiol* 2017, 69: 3002-3005.
5. Kontis V, Bennett JE, Mathers CD, et al. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble. *Lancet,* 2017, 389: 1323–35.
6. Odden MC, Coxson PG, Moran A, et al. The impact of the aging population on coronary heart disease in the United States. *Am J Med,* 2011, 124: 827-833.
7. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation,* 2011, 123: 933-944.
8. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *J Am Coll Cardiol,* 2014, 63: 2889-2934.
9. National Clinical Guideline Centre. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), July 2014.
10. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol,* 2016, 32: 1263-1282.
11. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA,* 2016, 316: 1997-2007.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract*, 2017, 23(Suppl 2): 1-87.
16. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Кухарчук В.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотра. М., 2017./ Ezhov MV, Sergienko IV, Kukharchuk VV, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian guidelines VI revision. Moscow 2017.
17. 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]
18. 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.
19. 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.
20. Kazi DS, Moran AE, Bibbins-Domingo K. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibitor therapy-reply. *JAMA,* 2016, 316: 2152.
21. Svatikova A., Kopecky S.L. Cholesterol Management in the Era of PCSK9 Inhibitors. *Curr Cardiol Rep,* 2017, 19: 83.
22. 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.
23. 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.
24. Cannon CP, Khan I, Klimchak AC, et al. Simulation of Lipid-Lowering Therapy Intensification in a Population With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol,* 2017, 2: 959-966.
25. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet,* 1994, 344: 1383-1389.
26. 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.
27. Yusuf S, Lonn E, Pais P, et al. Blood-Pressure and Cholesterol Lowering in Persons without Cardiovascular Disease. *NEJM*, 2016, 374: 2032-2043. doi: 10.1056/NEJMoa1600177.
28. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med,* 2012, 366: 9-19.
29. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *NEJM*, 2017, 377: 1319-1330. doi: 10.1056/NEJMoa1709118
30. Capodanno D., Angiolillo D.J. Aspirin for Primary Cardiovascular Risk Prevention and Beyond in Diabetes Mellitus. *Circulation,* 2016, 134: 1579-1594.

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

VI МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, УЛ. АККУРАТОВА, Д. 2
ФГБУ «НМИЦ ИМ. В. А. АЛМАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ

19–21 АПРЕЛЯ 2018 ГОДА

www.scardio.ru

10.21518/2079-701X-2018-5-34-40

С.Г. КАНОРСКИЙ, д.м.н., профессор, Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар

ПОИСК ОПТИМАЛЬНОГО СООТНОШЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ

ПРИ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Ацетилсалициловая кислота остается основой антитромбоцитарного лечения при стабильной ишемической болезни сердца (ИБС), в т. ч. после шунтирования коронарных артерий. Двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ), состоящая из ацетилсалициловой кислоты и ингибитора $P2Y_{12}$-рецепторов (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор), уменьшает риск рецидива основных ишемических осложнений у пациентов с острыми коронарными синдромами (ОКС) и/или подвергавшихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), но неизбежно повышает риск больших кровотечений по сравнению с антитромбоцитарной монотерапией. Принцип индивидуализации лечения реализуется на основе оценки клинического статуса пациента (стабильная ИБС или ОКС), соотношения риска ишемических осложнений и кровотечения, стратегии ведения. В обзоре представлена доказательная база антитромбоцитарной терапии стабильной ИБС и ОКС при консервативном лечении и реваскуляризации миокарда, являющаяся основой положений действующих клинических рекомендаций. Оптимальная продолжительность ДАТ после ОКС и ЧКВ, согласно современным представлениям, может варьировать от 1 до 48 месяцев и продолжает изучаться в рандомизированных исследованиях. В самое последнее время формируется принцип деэскалации антитромбоцитарной терапии после ОКС и ЧКВ, развиваемый с учетом активно обсуждаемых результатов клинических проектов, опубликованных во второй половине 2017 г.

Ключевые слова: *антитромбоцитарная терапия, ишемическая болезнь сердца, острые коронарные синдромы, ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор.*

S.G. KANORSKY, MD, Prof., Kuban State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Krasnodar

SEARCH FOR AN OPTIMAL EFFICACY-TO-SAFETY RATIO FOR ANTI-PLATELET THERAPY OF ISCHEMIC HEART DISEASE

Acetylsalicylic acid remains the basis of anti-platelet therapy for stable ischemic heart disease (IHD), including conditino after coronary artery bypass grafting. Double anti-platelet therapy (APT) consisting of acetylsalicylic acid and a $P2Y_{12}$ receptor inhibitor (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) reduces the risk of recurrence of major ischemic complications in patients with acute coronary syndromes (ACS) and/or those who underwent percutaneous coronary intervention (PCI), but inevitably increases the risk of major bleeding compared with anti-platelet monotherapy. The principle of personified treatment is implemented on the basis of an assessment of the patient's clinical status (stable ischemic heart disease or ACS), the ratio of the ischemic and bleeding risks, strategies of management. The review presents the evidence-base to support anti-platelet therapy of stable IHD and ACS in conservative treatment and myocardial revascularization, which forms the basis of the current clinical guidelines. According to the current views the optimal duration of APT after ACS and PCI can vary from 1 to 48 months and continues to be studied in randomized trials. Most recently, the principle of de-escalation of anti-platelet therapy after ACS and PCI has been developed, taking into account the actively discussed findings of clinical projects published in the second half of 2017.

Keywords: *anti-platelet therapy, ischemic heart disease, acute coronary syndromes, acetylsalicylic acid, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor.*

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности населения нашей планеты (почти 18 млн умерших в 2015 г., в т. ч. около 9 млн человек от ишемической болезни сердца – ИБС) [1]. При этом «убийцей №1» признается инфаркт миокарда (ИМ), как правило развивающийся в результате атеротромбоза [2]. Тромбоциты играют важную роль в патогенезе атеротромботических событий, что обосновывает применение антитромбоцитарной терапии в их профилактике [3]. Ацетилсалициловая кислота (АСК) остается эффективным и доступным средством, необратимо ингибирующим циклооксигеназу-1, в результате чего блокируется синтез тромбоксана A_2, подавляется агрегация тромбоцитов и снижается частота рецидивов основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий среди пациентов со стабильной ИБС или острыми коронарными синдромами (ОКС) [4]. Однако проблема «остаточного риска» атеротромбоза (неблагоприятных событий, которые не удалось предотвратить) служила стимулом к проведению дальнейших исследований. Достижения в понимании механизмов, с помощью которых тромбоциты участвуют в атеротромботических процессах, привели к созданию новых препаратов, способных ингибировать активность тромбоцитов через другие механизмы.

В настоящее время доступны пероральные ингибиторы $P2Y_{12}$-рецепторов: тиенопиридины (клопидогрел, прасугрел) и тикагрелор. АСК и клопидогрел изучены

при широком спектре клинических состояний у больных ИБС, тогда как более активные ингибиторы $P2Y_{12}$-рецепторов прасугрел и тикагрелор оценивались у пациентов с ОКС. Показано, что двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТ) уменьшает риск рецидива основных ишемических событий у пациентов с ОКС и/или подвергавшихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), но неизбежно повышает риск больших кровотечений по сравнению с антитромбоцитарной монотерапией. Принцип индивидуализации терапии реализуется на основе оценки клинического статуса пациента (стабильная ИБС или ОКС), соотношения риска ишемических осложнений и кровотечения, стратегии ведения (консервативное лечение, ЧКВ или шунтирование коронарных артерий) [2, 5–7].

СТАБИЛЬНАЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Консервативное лечение

АСК признается «краеугольным камнем» вторичной профилактики у пациентов со стабильной ИБС независимо от стратегии лечения. По данным метаанализа 16 исследований вторичной профилактики (n = 17 000), низкая доза АСК (75–150 мг/день) значительно снижает риск сердечно-сосудистой смерти или нефатального ИМ (относительный риск – ОР 0,80 при 95% доверительном интервале – ДИ от 0,73 до 0,88), ИМ (ОР 0,69 при 95% ДИ от 0,60 до 0,80), ишемического инсульта (ОР 0,78 при 95% ДИ от 0,61 до 0,99) и смертельного исхода (ОР 0,90, 95% ДИ 0,82–0,99), одновременно повышая риск геморрагического инсульта (ОР 1,67 при 95% ДИ от 0,97 до 2,90) и большого экстракраниального кровотечения (ОР 2,69 при 95% ДИ от 1,25 до 5,76) [4].

В исследовании CAPRIE у 19 185 пациентов с сердечно-сосудистым заболеванием, обусловленным атеросклерозом (недавний ишемический инсульт, недавний ИМ или симптоматическое заболевание периферических артерий), лечение клопидогрелом (75 мг/сут) по сравнению с аспирином (325 мг/сут) при медиане наблюдения 2 года достоверно (на 8,7%; p = 0,04) снижало суммарный риск смерти от сердечно-сосудистых причин, ИМ или ишемического инсульта. При этом не отмечалось повышения частоты внутричерепного (0,31% против 0,43%; p = 0,23) и желудочно-кишечного кровотечения (0,49% против 0,71%; p = 0,05) у получавших клопидогрел и АСК соответственно [8].

Согласно действующим рекомендациям, длительный прием низкой дозы АСК рекомендуется всем пациентам со стабильной ИБС, а клопидогрел (75 мг/сут) показан как альтернатива в случае непереносимости АСК [5]. В настоящее время не имеется доказательств, поддерживающих применение прасугрела и тикагрелора у пациентов со стабильной ИБС.

Заслуживает внимания недавнее сообщение Bhatt D. et al. [9], показавших, что среди больных сахарным диабетом, получавших АСК по 325 мг/сут в обычной или кишечнорастворимой форме, доля не отвечавших на лечение составляла 15,8 и 52,8% (p < 0,001) соответственно. По мнению авторов работы, не доказано, что АСК в кишечнорастворимой оболочке уменьшает риск желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с простой АСК. Поэтому целесообразно избегать АСК в кишечнорастворимой оболочке при сердечно-сосудистых заболеваниях, а возможные побочные эффекты АСК предупреждать с помощью ингибиторов протонной помпы.

Попытка доказать преимущество ДАТ при стабильной ИБС предпринималась в исследовании CHARISMA с участием 15 603 пациентов с документированными ИБС, цереброваскулярным заболеванием, атеросклерозом периферических артерий или множественными факторами их риска [10]. ДАТ клопидогрелом (75 мг/сут) в комбинации с АСК (75–162 мг/сут), по сравнению с терапией АСК и плацебо при медиане наблюдения 28 месяцев, не приводила к значительному различию частоты событий первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт) (6,8% против 7,3%; p = 0,22) и сопровождалась тенденцией к повышению риска большого кровотечения при ДАТ (1,7% против 1,3%; p = 0,09). Заранее запланированный анализ в подгруппе пациентов с клинически очевидными заболеваниями, обусловленными атеросклерозом (n = 12 153), показал достоверное уменьшение частоты первичной конечной точки на 12% (p = 0,046) в группе ДАТ. Однако у бессимптомных пациентов с множественными факторами риска атеросклероза (n = 3 284) наблюдались тенденция к увеличению риска первичной конечной точки на 20% (p = 0,20) и значительное увеличение смертности от всех (5,4% против 3,8%; p = 0,04) и сердечно-сосудистых причин (3,9% против 2,2%, p = 0,01) по сравнению с получавшими АСК и плацебо. ДАТ сопровождалась значительным повышением риска умеренного кровотечения (ОР 1,60 при 95% ДИ от 1,16 до 2,20; p = 0,004) без существенных различий частоты большого кровотечения (ОР 1,12 при 95% ДИ от 0,81 до 1,53; p = 0,50) [11].

Двойная антитромбоцитарная терапия уменьшает риск рецидива основных ишемических событий у пациентов с ОКС и/или подвергавшихся чрескожному коронарному вмешательству, но неизбежно повышает риск больших кровотечений по сравнению с антитромбоцитарной монотерапией

В настоящее время ДАТ не рекомендуется пациентам со стабильной ИБС без ОКС и/или ЧКВ за последние 12 месяцев [5]. Между тем результаты исследования CHARISMA указывают на потенциальные преимущества ДАТ АСК и клопидогрелом в сравнении с АСК у пациентов со стабильной ИБС и с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [11].

Три варианта антитромботической терапии – АСК (100 мг/сут) плюс прямой пероральный антикоагулянт ривароксабан (2,5 мг 2 р/сут), ривароксабан (5 мг 2 р/сут) или АСК (100 мг/сут) сопоставлялись у 27 395 больных со

стабильными атеросклеротическими сосудистыми заболеваниями в недавнем исследовании COMPASS [12]. При среднем периоде наблюдения 23 месяца в группе лечения ривароксабаном плюс АСК композитная первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть, инсульт или ИМ) регистрировалась реже (ОР 0,76 при 95% ДИ от 0,66 до 0,86; p<0,001), а большие кровотечения чаще (ОР 1,70 при 95% ДИ от 1,40 до 2,05; p<0,001), чем в группе, получавшей АСК. Между этими двумя группами не было существенных различий в частоте внутричерепных или фатальных кровотечений. Терапия ривароксабаном плюс АСК сопровождалась снижением смертности (ОР 0,82 при 95% ДИ от 0,71 до 0,96; p = 0,01) по сравнению с приемом АСК. Лечение ривароксабаном (5 мг 2 раза в день) не приводило к улучшению сердечно-сосудистых исходов при сопоставлении с АСК и повышало частоту больших кровотечений. Результаты исследования COMPASS способны изменить рекомендации по лечению стабильной ИБС.

Реваскуляризация миокарда

Не проводилось специального исследования, оценивавшего результаты ДАТ различной продолжительности у больных стабильной ИБС, подвергавшихся ЧКВ. Поэтому клинические рекомендации основываются на результатах анализов в подгруппах. Необходимо отметить, что прасугрел и тикагрелор в подобной ситуации не изучались. При этом комбинированная терапия АСК и ингибитором $P2Y_{12}$-рецепторов остается основой фармакологического лечения пациентов, перенесших ЧКВ с имплантацией голометаллических стентов или стентов с лекарственным покрытием (СЛП).

В трех крупных метаанализах, посвященных сравнению исходов при ≤6-месячной или 12-месячной ДАТ (АСК плюс клопидогрел) после имплантации СЛП, получены аналогичные результаты. Более длительная ДАТ не обеспечивала преимуществ в отношении выживаемости, частоты тромбоза стента или ИМ, но значительно увеличивала риск большого кровотечения [13–15].

В исследовании DAPT пациенты (n = 9 961) после ЧКВ с имплантацией СЛП получали стандартную ДАТ тиенопиридином (клопидогрел или прасугрел) и АСК 12 месяцев. После рандомизации ДАТ продлялась еще на 18 месяцев или проводилось лечение АСК плюс плацебо в течение 18 месяцев [16]. Продленная (30 месяцев) ДАТ значительно снижала частоту тромбоза стента (ОР 0,29 при 95% ДИ от 0,17 до 0,48; p<0,001), тяжелых кардиальных и церебральных сосудистых осложнений (ОР 0,71 при 95% ДИ от 0,59 до 0,85; p<0,001) и ИМ (ОР 0,47; p<0,001) по сравнению с 12-месячной ДАТ. Продленная ДАТ ассоциировалась с незначительным повышением смертности от всех причин (ОР 1,36 при 95% ДИ от 1,00 до 1,85; p = 0,05) и достоверным увеличением риска умеренных или больших кровотечений (2,5% против 1,6%; p = 0,001) по сравнению с группой 12-месячной ДАТ.

Таким образом, продленная ДАТ после имплантации СЛП больным стабильной ИБС способна обеспечивать существенное преимущество во вторичной профилактике и снижать риск тромбоза стента. Однако это преимущество уравновешивается повышенным риском кровотечения и тенденцией к увеличению смертности [17]. Следовательно, назначение ДАТ более 6 месяцев каждому пациенту неоправданно и должно основываться на оценке индивидуального профиля риска [7].

В настоящее время отсутствуют доказательства улучшения выживаемости или снижения тромботических осложнений с помощью ДАТ по сравнению с АСК у пациентов со стабильной ИБС, подвергавшихся коронарному шунтированию

Преимущество продленной ДАТ ослабевает при использовании СЛП новых поколений [18]. Отсутствуют специальные исследования, изучавшие ДАТ различной продолжительности после имплантации биорезорбируемых стентов и применения для ангиопластики баллонов с лекарственным покрытием, вдавливающих цитостатик под эндотелий. В связи с сообщениями о повышенной частоте тромбоза биорезорбируемых стентов в раннем и отдаленном периоде, после их имплантации рекомендуется ДАТ минимум на 12 месяцев. ДАТ продолжительностью 6 месяцев показана больным после ангиопластики баллоном с лекарственным покрытием [7].

В настоящее время отсутствуют доказательства улучшения выживаемости или снижения тромботических осложнений с помощью ДАТ по сравнению с АСК у пациентов со стабильной ИБС, подвергавшихся коронарному шунтированию. Имеются ограниченные данные об уменьшении риска развития окклюзии венозного (но не артериального) трансплантата при ДАТ у больных стабильной ИБС.

ОСТРЫЕ КОРОНАРНЫЕ СИНДРОМЫ

Консервативное лечение

АСК остается основой антитромбоцитарной терапии больных с ОКС независимо от клинической ситуации (наличие или отсутствие подъемов сегмента ST) и стратегии ведения пациентов (консервативное лечение, ЧКВ или коронарное шунтирование) [6, 7]. АСК в дозе 300–325 и 75–100 мг/сут в равной степени влияла на частоту композитной конечной точки – сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт в течение 30 дней (ОР 0,97 при 95% ДИ от 0,86 до 1,09; p = 0,61) независимо от стратегии ведения (консервативное лечение или ЧКВ) в исследовании CURRENT-OASIS 7 [19]. Применение низкой дозы АСК ассоциировалось с уменьшением частоты больших желудочно-кишечных кровотечений (0,2% против 0,4%; p = 0,04). Кроме того, по данным субанализа исследования PLATO, использование высокой дозы АСК сопровождается устранением преимущества тикагрелора против клопидогрела в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ОКС [20].

По сравнению с монотерапией АСК ДАТ обеспечивает значительное уменьшение риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов ОКС независимо от стратегии лечения. Среди больных нестабильной стенокардией, участников исследования CURE (n = 12 562), 64% пациентов лечились консервативно в течение 9 месяцев с использованием клопидогрела или плацебо на фоне АСК. Применение ДАТ по сравнению с контролем сопровождалось значительным уменьшением частоты композитной первичной конечной точки – сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ или инсульт (ОР 0,80 при 95% ДИ от 0,72 до 0,90; p<0,001) и увеличением риска больших кровотечений (ОР 1,38; p = 0,001) при сопоставимой частоте смертельных исходов (2,1% против 1,8%; p = 0,13) [21].

Субанализ в подгруппе из 28% (n = 5 216) участников исследования PLATO, получавших консервативное лечение, показал, что в целом терапия тикагрелором по сравнению с клопидогрелом значительно снижала частоту сердечно-сосудистой смертности, ИМ и инсультов (ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,73 до 1,00; p = 0,04) и смертности от всех причин (ОР 0,75 при 95% ДИ от 0,61 до 0,93; p = 0,01). Прием тикагрелора сопровождался тенденцией к повышению частоты больших кровотечений (ОР 1,17 при 95% ДИ от 0,98 до 1,39; p = 0,08), в т. ч. не связанных с коронарным шунтированием (ОР 1,30 при 95% ДИ от 0,95 до 1,77; p = 0,10) [22].

В настоящее время при консервативном лечении ОКС рекомендуется ДАТ (АСК и тикагрелор или клопидогрел) продолжительностью 12 месяцев. Тикагрелор предпочтительнее, если риск кровотечения не перевешивает потенциальную пользу снижения частоты ишемических осложнений. У пациентов с высоким риском кровотечения минимальная продолжительность ДАТ составляет 1 месяц, а у перенесших ИМ при высоком ишемическом риске ДАТ, переносимая без кровотечения, может продолжаться до 36 месяцев (тикагрелор 60 мг 2 раза в день плюс АСК) [23]. Продленная ДАТ может включать в качестве альтернативы тикагрелору клопидогрел, но не прасугрел [2, 7].

Реваскуляризация миокарда

При невозможности провести первичное ЧКВ в пределах 120 минут от момента установления диагноза ИМ с подъемами сегмента ST показано проведение фибринолитической терапии с последующей коронарной ангиографией и ЧКВ в период от 2 до 24 часов после успешного фибринолиза. Такая фармакоинвазивная стратегия предполагает применение ДАТ, состоящей из АСК в нагрузочной дозе 150–300 мг, далее 75–100 мг/сут и клопидогрела 300 мг, затем 75 мг/сут. Однако через 48 часов после фибринолиза, согласно мнению экспертов, целесообразен перевод пациента с клопидогрела на прасугрел или тикагрелор при условии, что выполнено ЧКВ [2].

Интенсивное ингибирование $P2Y_{12}$-рецепторов тромбоцитов в дополнение к приему АСК у пациентов с ОКС, подвергавшихся ЧКВ, улучшает клинические исходы. Так, в подгруппе из 2 658 пациентов с ОКС без подъемов сегмента ST в исследовании CURE ДАТ клопидогрелом и АСК значительно уменьшала частоту событий конечной точки (смерть или ИМ) в течение 30 дней (ОР 0,69 при 95% ДИ от 0,54 до 0,87; p = 0,002) по сравнению с АСК и плацебо [24].

В исследовании TRITON-TIMI 38 у пациентов с ОКС (n = 13 608) применялись ЧКВ и ДАТ, включавшая прасугрел или клопидогрел. В группе прасугрела значительно снижался риск композитной первичной конечной точки – сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ или инсульт (ОР 0,81 при 95% ДИ от 0,73 до 0,90), ИМ (ОР 0,76 при 95% ДИ от 0,67 до 0,85), неотложной реваскуляризации целевой артерии (ОР 0,66 при 95% ДИ от 0,54 до 0,81) и тромбоза стента (ОР 0,48 при 95% ДИ от 0,36 до 0,64) в течение 12 месяцев (p<0,001 для всех сравнений). При этом прасугрел увеличивал риск больших кровотечений, не связанных с коронарным шунтированием или тромболизисом при ИМ (ОР 1,32 при 95% ДИ от 1,03 до 1,6; p = 0,03), а также фатальных кровотечений (p = 0,002). Клиническая эффективность прасугрела и клопидогрела у пациентов в возрасте ⩾75 лет, с массой тела <60 кг или инсультом/транзиторной ишемической атакой в анамнезе не различалась (p = 0,83) [25].

В исследовании PLATO тикагрелор сравнивали с клопидогрелом в дополнение к АСК у 18 624 пациентов с ОКС [26]. При 12-месячном наблюдении тикагрелор значительно снижал риск композитной первичной конечной точки – смерть от сердечно-сосудистых причин, нефатальный ИМ или инсульт (ОР 0,84 при 95% ДИ от 0,77 до 0,92; p<0,001), ИМ (ОР 0,84 при 95% ДИ от 0,75 до 0,95; p = 0,005), общей смертности (ОР 0,78 при 95% ДИ от 0,69 до 0,89; p<0,001) и смертности от сердечно-сосудистых причин (ОР 0,79 при 95% ДИ от 0,69 до 0,91; p = 0,001) по сравнению с клопидогрелом. Общая частота больших кровотечений в группах тикагрелора и клопидогрела существенно не различалась (11,6% против 11,2%; p = 0,43), но тикагрелор значительно повышал риск большого кровотечения, не связанного с коронарным шунтированием (ОР 1,19 при 95% ДИ от 1,02 до 1,38; p = 0,03).

В настоящее время при консервативном лечении ОКС рекомендуется ДАТ (АСК и тикагрелор или клопидогрел) продолжительностью 12 месяцев. Тикагрелор предпочтительнее, если риск кровотечения не перевешивает потенциальную пользу снижения частоты ишемических осложнений

Несмотря на существенные различия результатов исследований TRITON-TIMI 38 и PLATO, косвенные сравнения между прасугрелом и тикагрелором не корректны. Недавно завершилось рандомизированное исследование PRAGUE-18, в котором впервые проводилось прямое сопоставление эффективности и безопасности этих мощных ингибиторов $P2Y_{12}$-рецепторов у 1 230 больных с ИМ, подвергавшихся ЧКВ [27]. В течение года наблюдения не выявлялось достоверных различий между двумя

способами лечения в отношении частоты композитной первичной конечной точки – сердечно-сосудистая смерть, повторный ИМ или инсульт (6,6% в группе прасугрела и 5,7% – в группе тикагрелора; ОР 1,167 при 95% ДИ от 0,742 до 1,835; p = 0,503).

Согласно действующим рекомендациям [2, 7], больным, перенесшим ОКС и ЧКВ, рекомендуется ДАТ ингибитором $P2Y_{12}$-рецепторов и АСК в течение 12 месяцев при отсутствии противопоказаний (высокий риск кровотечения). При высоком риске кровотечения возможна отмена ингибитора $P2Y_{12}$-рецепторов через 6 месяцев. После имплантации больным с ОКС биорезорбируемого стента ДАТ следует применять минимум 12 месяцев. Если после ИМ пациенты переносят ДАТ без геморрагических осложнений, при высоком ишемическом риске через 1 год возможно продолжение ДАТ с использованием тикагрелора (60 мг 2 р/сут), который в такой ситуации предпочтительнее клопидогрела или прасугрела.

Последнее положение основывается на результатах проекта PEGASUS-TIMI 54, в котором 21 162 пациентов, перенесших ИМ за 1–3 года до включения в исследование, рандомизировали для ДАТ, включавшей АСК и тикагрелор (60 или 90 мг 2 раза в сутки) или АСК (75–150 мг/сут) и плацебо [28]. При медиане наблюдения 33 месяца обе дозы тикагрелора значительно снижали частоту композитной первичной конечной точки – сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт (тикагрелор 90 мг против плацебо ОР 0,85 при 95% ДИ от 0,75 до 0,96; p = 0,008, и тикагрелор 60 мг против плацебо ОР 0,84 при 95% ДИ от 0,74 до 0,95; p = 0,004). Частота больших кровотечений оказалась выше в группах тикагрелора, чем в группе плацебо (тикагрелор 90 мг против плацебо ОР 2,69 при 95% ДИ от 1,96 до 3,70; p<0,001 и тикагрелор 60 мг против плацебо ОР 2,32 при 95% ДИ от 1,68 до 3,21; p<0,001), но частота смертельного или нефатального внутричерепного кровотечения существенно не различалась (0,63; 0,71 и 0,6% за 3 года соответственно).

При необходимости не экстренного коронарного шунтирования его следует проводить не ранее 3 дней после отмены тикагрелора, 5 дней – клопидогрела и 7 дней – прасугрела (целесообразен контроль функции тромбоцитов). Возобновление терапии ингибиторами $P2Y_{12}$-рецепторов после операции возможно, когда будет безопасным, с продолжением до 12 месяцев. ДАТ может быть сокращена до 6 месяцев при высоком риске большого кровотечения и продлена до 36 месяцев после ИМ и коронарного шунтирования при высоком ишемическом риске и отсутствии кровотечения [7].

ПОСЛЕДНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМИ КОРОНАРНЫМИ СИНДРОМАМИ

Фармакокинетические/фармакодинамические исследования установили быстрое и мощное ингибирование тромбоцитов после приема нагрузочных доз более новых ингибиторов $P2Y_{12}$-рецепторов тикагрелора и прасугрела по сравнению с клопидогрелом, а также сопоставимую эффективность прасугрела и тикагрелора [29]. Крупные рандомизированные клинические исследования с оценкой исходов после ОКС продемонстрировали преимущества ДАТ, включавшей прасугрел и тикагрелор, что определило их позиции в действующих клинических рекомендациях [2, 6, 7].

Между тем в течение второй половины 2017 г. наблюдались активные дискуссии о соотношении эффективности и безопасности клопидогрела и прасугрела/тикагрелора. Основанием для них послужили результаты нескольких недавно завершившихся клинических исследований.

В рандомизированном проекте EUROMAX 2 198 больных с ОКС с подъемами сегмента ST подвергались ЧКВ после приема нагрузочных доз клопидогрела, прасугрела или тикагрелора, продолжая лечение ингибиторами $P2Y_{12}$-рецепторов. У получавших клопидогрел по сравнению с терапией прасугрелом/тикагрелором не отмечалось различий в частоте острого тромбоза стента (скорректированный ОР 0,50 при 95% ДИ от 0,13 до 1,85; p = 0,30), а в течение 30 дней наблюдения – в частоте тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, но реже регистрировались большие (p = 0,029) и малые кровотечения (p = 0,025) [30].

Крупные рандомизированные клинические исследования с оценкой исходов после ОКС продемонстрировали преимущества ДАТ, включавшей прасугрел и тикагрелор, что определило их позиции в действующих клинических рекомендациях

В открытом одноцентровом рандомизированном исследовании TOPIC участвовали 645 больных, получавших после ОКС и ЧКВ АСК плюс тикагрелор или прасугрел. Через 1 месяц 322 пациентов переводили на ДАТ, включавшую АСК и клопидогрел, а 323 продолжали прием АСК с тикагрелором или прасугрелом. В течение 1 года события, включенные в композитную первичную конечную точку, – сердечно-сосудистая смерть, экстренная реваскуляризация, инсульт и большое кровотечение регистрировались у 13,4% больных в группе переключения ДАТ и 26,3% в группе неизменяемой ДАТ (ОР 0,48 при 95% ДИ от 0,34 до 0,68; p<0,01). Не отмечалось существенных различий частоты ишемических осложнений, в то время как кровотечения ⩾ 2 по классификации Bleeding Academic Research Consortium наблюдались у 4,0% пациентов с переключением и у 14,9% с неизменной ДАТ (ОР 0,30 при 95% ДИ от 0,18 до 0,50; p<0,01). По мнению авторов работы, стратегия переключения ДАТ превосходит стратегию неизменяемой ДАТ в отношении безопасности (снижение частоты кровотечений) без увеличения риска ишемических событий после ОКС [31].

Очевидным ограничением исследования TOPIC являлось его проведение в одном центре открытым способом. Кроме того, в исследовании PLATO тикагрелор, по сравнению с клопидогрелом, уменьшал смертность от всех причин после ОКС, а исследование TOPIC имело

низкую статистическую мощность для оценки этой важной конечной точки.

Позднее в субанализе проекта TOPIC сообщалось о связи функции тромбоцитов и влияния двух вариантов ДАТ на развитие осложнений после ОКС и ЧКВ [32]. Участников исследования классифицировали на имевших при лечении низкий индекс реактивности тромбоцитов, стимулированной фосфопротеином (≤20%), или имевших «не низкий» индекс (>20%), доля которых составляла 47 и 53% соответственно. Пациенты с низкой реактивностью тромбоцитов, рандомизированные к неизменяемой ДАТ, имели наибольший риск возникновения первичной конечной точки (31%, p<0,01), а при переводе на ДАТ с применением клопидогрела давали сопоставимое число осложнений (p = 0,45). Стратегия переключения значительно снижала частоту первичной конечной точки у больных с низкой реактивностью тромбоцитов (ОР 0,29 при 95% ДИ от 0,17 до 0,51; p<0,01) и мало влияла на исходы при «не низкой» их реактивности (ОР 0,79 при 95% ДИ от 0,46 до 1,35; p = 0,39). Следовательно, переключение ДАТ улучшало исходы после ОКС и ЧКВ независимо от начальной реактивности тромбоцитов, но в наибольшей степени у пациентов с низкой их реактивностью.

Наблюдательное исследование реальной клинической практики CHANGE DAPT включало последовательных пациентов с ОКС, подвергавшихся ЧКВ с имплантацией СЛП нового поколения, в период с декабря 2012 г. по апрель 2014 г. получавших рекомендации принимать ДАТ, состоявшую из АСК и клопидогрела (n = 1 009), а в период с мая 2014 г. по август 2015 г. – ДАТ, включавшую АСК и тикагрелор (n = 1 053). Ежегодная частота композитной первичной конечной точки – смерть от всех причин, ИМ, инсульт или большое кровотечение составляла 5,1% против 7,8% (p = 0,02), больших кровотечений – 1,2% против 2,7% (p = 0,02) в период назначения клопидогрела и тикагрелора соответственно, без различий в частоте ишемических осложнений [33].

Ограничениями исследования CHANGE DAPT являлись наблюдательный характер и неизбежные различия характеристик пациентов в сопоставлявшихся группах.

В субанализе исследования PRAGUE-18 у пациентов, перенесших ОКС и ЧКВ, оценивались последствия переключения после выписки из больницы на клопидогрел по экономическим причинам (n = 481) по сравнению с продолжением приема прасугрела или тикагрелора. В течение года в группе принимавших клопидогрел отмечались более низкий риск серьезных сердечно-сосудистых ишемических событий – сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ или инсульт (ОР 0,433 при 95% ДИ от 0,210 до 0,894; p = 0,024) и меньшая частота кровотечений (ОР 0,416 при 95% ДИ от 0,246 до 0,701; p = 0,001) [27]. Авторы работы указывали, что возможность перехода на лечение клопидогрелом больные согласовывали с врачом, в итоге этот препарат в составе ДАТ принимали пациенты со значительно более низким риском любых осложнений. Наблюдавшиеся последствия переключения на клопидогрел не являлись результатом рандомизированного сравнения.

Риск ишемического осложнения максимален сразу после ОКС и ЧКВ, а затем постепенно снижается [7]. Отсюда понятно, что в отдаленной фазе ДАТ уровень ингибирования тромбоцитов может быть снижен по сравнению с острой фазой. В настоящее время рассматривается и активно изучается альтернативный вариант ДАТ при ОКС и ЧКВ с сильным ингибированием тромбоцитов (прасугрел/тикагрелор) в острой фазе и деэскалацией до клопидогрела на этапе поддерживающей терапии.

В рандомизированном многоцентровом исследовании TROPICAL-ACS [34] участвовали 2 610 пациентов с ОКС и успешным ЧКВ. В группе деэскалации ДАТ (n = 1 304) через 1 неделю терапии прасугрелом и последующего 1-недельного лечения клопидогрелом с 14-го дня выбирали поддерживающую амбулаторную терапию клопидогрелом или прасугрелом с учетом данных тестирования функции тромбоцитов. В контрольной группе (n = 1 306) проводилось стандартное лечение прасугрелом. Первичная конечная точка – чистая клиническая польза (сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт или кровотечение ≥2 по классификации Bleeding Academic Research Consortium) отмечалась в 7% случаев в группе деэскалации и 9% в контрольной группе ($p_{\text{не хуже}}$ = 0,0004, $p_{\text{лучше}}$ = 0,12). Несмотря на раннюю деэскалацию, не наблюдалось увеличения риска сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта (по 3% в группе деэскалации и контроле; $p_{\text{не хуже}}$ = 0,0115). Частота кровотечений также существенно не различалась (5% в группе деэскалации и 6% в контрольной группе; p = 0,23). Ранняя деэскалация ДАТ может рассматриваться как альтернативный подход у пациентов с ОКС, подвергавшихся ЧКВ.

Таким образом, гипотеза о возможности получения максимума пользы при минимуме риска ДАТ подтвердилась в исследовании TROPICAL-ACS [34], показавшем, что сильное ингибирование тромбоцитов в острой фазе с последующей деэскалацией до клопидогрела на амбулаторном этапе может быть альтернативным представленному в рекомендациях способом лечения больных ОКС, подвергавшихся ЧКВ. Контролируемый перевод на клопидогрел на этапе поддерживающей терапии не уступает стандартному лечению прасугрелом в течение года после ЧКВ в отношении чистой клинической пользы. Аналогичные выводы были сформулированы по результатам исследования TOPIC [31, 32]. Приближается к завершению крупный рандомизированный проект GLOBAL-LEADERS, в котором оцениваются последствия снижения интенсивности ДАТ до монотерапии тикагрелором со второго месяца после ЧКВ с имплантацией СЛП нового поколения пациентам с ОКС или стабильной ИБС [35].

Важность обсуждаемой проблемы подтверждается недавней публикацией Международного консенсуса экспертов по переключению терапии, ингибирующей $P2Y_{12}$-рецепторы [36]. Последние исследования явились источниками аргументов в пользу тенденции к персонализации лечения пациентов с ОКС. Индивидуальный подход предполагает оценку и реагирование на уровень риска ишемических осложнений и кровотечения у отдельных больных. Однако следует учитывать, что ослабление ДАТ

путем перевода пациентов на прием клопидогрела на этапе поддерживающей терапии после ОКС безопасно только для отобранных больных с низким ишемическим риском. В соответствии с выводами других рандомизированных клинических исследований [25, 26] переключение с прасугрела или тикагрелора на клопидогрел (по причинам, отличным от экономических) ассоциировалось со значительным риском тяжелых ишемических осложнений.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(1): 1-25.
2. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2017 Aug 26. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393. [Epub ahead of print].
3. Steg PG, Dorman SH, Amarenco P. Atherothrombosis and the role of antiplatelet therapy. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(Suppl 1): 325-332.
4. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*, 2009, 373(9678): 1849-1860.
5. 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.
6. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2016, 37(3): 267-315.
7. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2017 Aug 26. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419. [Epub ahead of print].
8. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet*, 1996, 348(9038): 1329-1339.
9. Bhatt DL, Grosser T, Dong JF, Logan D, Jeske W, Angiolillo DJ et al. Enteric Coating and Aspirin Nonresponsiveness in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(6): 603-612.
10. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 2006, 354(16): 1706-1717.
11. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(19): 1982-1988.
12. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2017, 377(14): 1319-1330.
13. Palmerini T, Benedetto U, Bacchi-Reggiani L, Della Riva D, Biondi-Zoccai G, Feres F et al. Mortality in patients treated with extended duration dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a pairwise and Bayesian network meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 2015, 385(9985): 2371-2382.
14. Navarese EP, Andreotti F, Schulze V, Kołodziejczak M, Buffon A, Brouwer M et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2015, 350: h1618.
15. Giustino G, Baber U, Sartori S, Mehran R, Mastoris I, Kini AS et al. Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(13): 1298-1310.
16. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 2014, 371(23): 2155-2166.
17. Bittl JA, Baber U, Bradley SM, Wijeysundera DN. Duration of Dual Antiplatelet Therapy: A Systematic Review for the 2016 ACC/AHA 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 Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(10): 1116-1139.
18. Palmerini T, Stone GW. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: conceptual evolution based on emerging evidence. *Eur Heart J*, 2016, 37(4): 353-364.
19. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA et al. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2010, 363(10): 930-942.
20. Berger JS. Aspirin, clopidogrel, and ticagrelor in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*, 2013, 112(5): 737-745.
21. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 2001, 345(7): 494-502.
22. James SK, Roe MT, Cannon CP, Cornel JH, Horrow J, Husted S et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *BMJ*, 2011, 342: d3527.
23. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2015, 372(19):1791-1800.
24. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*, 2001, 358(9281): 527-533.
25. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007, 357(20): 2001-2015.
26. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009, 361(11): 1045-1057.
27. Motovska Z, Hlinomaz O, Kala P, Hromadka M, Knot J, Varvarovsky I et al. One-year Outcomes of Prasugrel Versus Ticagrelor In Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Angioplasty: The PRAGUE-18 Study. *J Am Coll Cardiol*, 2017 Nov 9. pii: S0735-1097(17)41524-5. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.008. [Epub ahead of print].
28. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2015, 372(19): 1791-1800.
29. Vogel B, Baber U. Antiplatelet treatments: recent evidence from randomized controlled trials. *Curr Opin Cardiol*, 2017, 32(4): 356-362.
30. Huber K, Ducrocq G, Hamm CW, van 't Hof A, Lapostolle F, Coste P et al. Early clinical outcomes as a function of use of newer oral P2Y12 inhibitors versus clopidogrel in the EUROMAX trial. *Open Heart*, 2017, 4(2): e000677.
31. Cuisset T, Deharo P, Quilici J, Johnson TW, Deffarges S, Bassez C et al. 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, 38(41): 3070-3078.
32. Deharo P, Quilici J, Camoin-Jau L, Johnson TW, Bassez C, Bonnet G et al. Benefit of Switching Dual Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome According to On-Treatment Platelet Reactivity: The TOPIC-VASP Pre-Specified Analysis of the TOPIC Randomized Study. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(24): 2560-2570.
33. Zocca P, van der Heijden LC, Kok MM, Löwik MM, Hartmann M, Stoel MG et al. Clopidogrel or ticagrelor in acute coronary syndrome patients treated with newer-generation drug-eluting stents: CHANGE DAPT. *EuroIntervention*, 2017, 13(10): 1168-1176.
34. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T et al. 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, 390(10104): 1747-1757.
35. Vranckx P, Valgimigli M, Windecker S, Steg PG, Hamm C, Jüni P et al. Long-term ticagrelor monotherapy versus standard dual antiplatelet therapy followed by aspirin monotherapy in patients undergoing biolimus-eluting stent implantation: rationale and design of the GLOBAL LEADERS trial. *EuroIntervention*, 2016, 12(10): 1239-1245.
36. Angiolillo DJ, Rollini F, Storey RF, Bhatt DL, James S, Schneider DJ et al. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y12 Receptor-Inhibiting Therapies. *Circulation*, 2017, 136(20): 1955-1975.

ЕВРАЗИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ КАРДИОЛОГОВ

VI ЕВРАЗИЙСКИЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

г. Москва

18-20 апреля 2018 года

Тезисы принимаются до 15 января 2018 года

www.eurasian.cardioweb.ru

eurasian@cardioweb.ru

10.21518/2079-701X-2018-5-42-46

С.С. ЯКУШИН, д.м.н., профессор, **М.В. СОЛОДУН,** к.м.н.
Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА β_1-АДРЕНОРЕЦЕПТОРА, ПОСТИНФАРКТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК:

ЕСТЬ ЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ?

В ходе исследования изучено влияние полиморфизмов Ser49Gly и Arg389Gly гена ADRB1 на процесс постинфарктного ремоделирования миокарда и годовой прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST). Установлено, что полиморфизмы Ser49Gly и Arg389Gly гена ADRB1 не оказывают влияния на процесс ремоделирования миокарда у пациентов, перенесших ИМпST. Аллель Ser49 ассоциирован с большей частотой возникновения острых коронарных событий, таких как смерть от сердечно-сосудистых причин, повторный нефатальный инфаркт миокарда, незапланированная реваскуляризация коронарного русла, госпитализация по поводу прогрессирующей стенокардии в течение года после перенесенного ИМпST. Аллель Gly49 и генотип Gly49Gly ассоциированы с благоприятным течением годового постинфарктного периода. Полиморфизм Arg389Gly гена ADRB1 не влияет на годовой прогноз после перенесенного ИМпST.

Ключевые слова: *полиморфизм генов, прогноз после инфаркта миокарда, ремоделирование миокарда.*

THE GENE POLYMORPHISM OF BETA1-ADRENORECEPTOR, POSTINFARCTION MYOCARDIAL REMODELING AND CARDIOVASCULAR RISK: IS THERE ANY CORRELATION?

S.S. YAKUSHIN, MD, Prof., M.V. SOLODUN, PhD in medicine, Ryazan State Medical University

The influence of gene polymorphisms ADRB1 (Ser49Gly), ADRB1 (Arg389Gly) on myocardial remodeling and 12-month prognosis of patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) was studied. The gene polymorphisms ADRB1 (Ser49Gly) and ADRB1 (Arg389Gly) does not affect myocardial remodeling. Ser49 allele is associated with a greater incidence of acute coronary events, such as death from cardiovascular causes, repeated non-fatal myocardial infarction, unplanned coronary revascularization, hospitalization for progressive angina pectoris within a year after STEMI. The Gly49 allele and the Gly49Gly genotype are associated with a favorable prognosis within a year after STEMI. The gene polymorphism ADRB1 (Arg389Gly) does not affect the prognosis after STEMI.

Keywords: *gene polymorphism, the prognosis after myocardial infarction, myocardial remodeling.*

В настоящее время приоритетным направлением современной кардиологии является профилактика сердечно-сосудистой летальности, в частности повышение процента выживаемости и улучшение качества жизни пациентов в отдаленном постинфарктном периоде [1–3].

Немаловажное значение для успешного ведения пациентов в постинфарктном периоде имеет регуляция активности симпатоадреналовой системы. Как известно, прогноз больного, перенесшего инфаркт миокарда (ИМ), во многом зависит от степени нарушения насосной функции сердца, вероятности возникновения опасных для жизни аритмий и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН). Однако степень постинфарктного поражения миокарда, выраженность клинических проявлений ХСН и их динамика на фоне терапии β-адреноблокаторами (БАБ) отличаются значительной индивидуальной вариабельностью. Это позволяет говорить о генетических особенностях пациента как о важном факторе, определяющем тяжесть патологического процесса в организме и его индивидуальный ответ на лекарственную терапию.

Негативное влияние катехоламинов, а также действие БАБ – основных препаратов, рекомендованных для контроля активности симпатоадреналовой системы, опосредовано главным образом через β_1-адренорецепторы. β_1-адренорецепторы кодируются геном ADRB1, локализованным в 10-м хромосоме (локус 10q25.3). Установлено, что данный ген является полиморфным. К настоящему времени описано более десяти его полиморфизмов, два из которых представляются наиболее значимыми в клиническом отношении: Gly49Ser и Gly389Arg [4]. Названные полиморфизмы относятся к фармакодинамическим: присутствие мутантных аллелей в генотипе ведет к синтезу рецептора с измененными функциональными свойствами.

Так, полиморфизм Arg389Gly представляет собой замену глицина на аргинин в положении 389 аминокислотной последовательности β_1-адренорецептора, что обусловливает более высокую активность β_1-адренорецепторов в ответ на его взаимодействие с агонистами

(норадреналин, адреналин) [5]. Полиморфизм Ser49Gly – это замена глицина на серин в положении 49 аминокислотной последовательности β_1-адренорецептора, что, в свою очередь, сопряжено с более высоким уровнем экспрессии гена [4].

Возникает предположение о том, что аллели 389Arg и 49Ser полиморфного гена ADRB1 могут рассматриваться как предикторы наиболее выраженного структурно-функционального поражения миокарда в условиях избыточной активности симпатоадреналовой системы, меньшего отклика на терапию БАБ и, соответственно, неблагоприятного исхода заболевания.

Вариабельность индивидуального ответа на терапию БАБ у носителей разных генотипических вариантов полиморфного маркера ADRB1 наиболее показательно продемонстрирована у пациентов с артериальной гипертензией и ХСН [6]. Однако по вопросу зависимости клинического течения ИБС от полиморфизма гена β_1-адренорецепторов однозначного мнения ученых нет. Для оценки связи полиморфизма ADRB1 с восстановлением миокарда после ишемии и реперфузии были проведены исследования ex vivo на мышах, зараженных человеческими ADRB1. Исследователи отметили, что 6-месячные мыши с генотипом Arg389Arg обладали лучшей способностью к восстановлению в сравнении с гомозиготами Gly389Gly. Соответственно, можно предположить, что генотип Arg389Arg обеспечивает кардиопротективный эффект после ишемии миокарда [7].

В доступной литературе имеется небольшое количество исследований, изучающих полиморфизм ADRB1 при ИМ. В основном они посвящены вопросам вклада полиморфных генов в процесс возникновения ИМ. Исследования, непосредственно оценивающие влияние полиморфизма гена ADRB1 на степень структурно-функциональной перестройки миокарда и прогноз сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ИМ, лишь единичны [8].

Таким образом, вопрос о влиянии полиморфизмов Arg389Gly и Ser49Gly на выраженность постинфарктного ремоделирования миокарда и отдаленный прогноз после перенесенного ИМ изучен недостаточно.

Цель исследования: проанализировать влияние полиморфизмов Ser49Gly и Arg389Gly гена ADRB1 на процесс постинфарктного ремоделирования миокарда и годовой прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытое проспективное исследование включено 145 пациентов, находившихся на стационарном лечении по поводу ИМпST. Критериями включения являлись подписание пациентом информированного согласия на участие в исследовании, возраст от 45 до 75 лет, комплаентность в отношении приема всех рекомендованных для улучшения прогноза после перенесенного ИМ препаратов (статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β-адреноблокаторы, клопидогрел в составе двойной антиагрегантной терапии).

В исследование не включались пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, имеющей самостоятельное негативное влияние на прогноз, абсолютными противопоказаниями к назначению вышеназванных лекарственных препаратов, а также принимающие лекарственные средства, способные вызвать значимые межлекарственные взаимодействия с основными группами препаратов, применяющихся в лечении ИМ.

Пациенты находились под наблюдением в течение 12 месяцев после перенесенного ИМ. Для оценки прогноза в исследование была введена комбинированная конечная точка (MACE), включающая в себя крупные острые коронарные события – сердечно-сосудистую летальность, нефатальный ИМ, незапланированную реваскуляризацию коронарного русла и госпитализацию по поводу прогрессирующей стенокардии.

ЭхоКГ проводилась на аппарате «ACUSON Cypress» (Siemens Medical Solutions USA, inc., США) по стандартной методике; рассчитывали такие показатели, как масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ, г) и индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м^2). ММЛЖ рассчитывалась по формуле R. Devereux и N. Reichek [13]:

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

Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м^2) определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела.

Генотипирование выполнено методом ПЦР с электрофоретической схемой детекции результата «SNP-ЭКСПРЕСС» (НПФ «Литех», Россия) после выделения ДНК из лейкоцитов венозной крови.

Статистическая обработка материала проводилась при помощи программы Statsoft Statistica 10.0. Характер распределения признаков оценивался по критерию Шапиро – Уилка. В случае нормального распределения для сравнения двух несвязанных групп по количественному признаку использовался t-критерий Стьюдента, для сравнения более двух несвязанных групп – параметрический дисперсионный анализ (ANOVA). В том случае, если распределение признаков было отличным от нормального, сравнение двух несвязанных групп по количественному признаку проведено при помощи критерия Манна – Уитни, более двух несвязанных групп – при помощи критерия Краскела – Уоллиса. Анализ различия частот качественных признаков в двух независимых группах проводился с использованием критерия χ^2 по Пирсону или точного критерия Фишера (при значении абсолютных частот в таблице сопряженности менее 5). Для определения связи признака с неблагоприятным исходом рассчитывался относительный риск (ОР) и его 95% доверительный интервал (ДИ).

Статистически значимыми считались различия при $p < 0{,}05$

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди включенных в исследование пациентов было 106 мужчин (73,1%) и 39 женщин (26,9%). Средний возраст составил 61,0 (8,5) года.

В исследуемой выборке по полиморфному гену ADRB1 (Arg389Gly) генетическая информация носила следующее

распределение: генотип ArgArg – 55,2% (n=80), ArgGly – 34,5% (n=50), GlyGly – 10,3% (n=15), аллель Arg – 72,4% (n=210), аллель Gly – 27,6% (n=80).

Значения показателей ЭХО-КГ у пациентов с разными генотипами и аллелями гена ADRB1 (Arg389Gly) представлено в *таблицах 1, 2* соответственно.

Проводя сравнительный анализ результатов эхокардиографического исследования сердца, мы не обнаружили влияния изучаемого полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1 на выраженность структурно-функциональной перестройки миокарда. Все показатели ЭХО-КГ не имели статистически значимых отличий в группах разных генотипов и аллелей гена ADRB1 (Arg389Gly). У носителей генотипа ArgGly отмечена лишь тенденция к меньшим значениям ТЗСЛЖ.

Генетическая информация по полиморфному маркеру ADRB1 Ser49Gly распределилась следующим образом: генотип SerSer – 72,5% (n=105), генотип SerGly – 21,4% (n=31), генотип GlyGly – 6,2% (n=9), аллель Ser – 83,1% (n=241), аллель Gly – 16,9% (n=49).

При сравнении данных ЭХО-КГ в зависимости от полиморфизма гена ADRB1 (Ser49Gly) различий в значениях анализируемых показателей между генотипами и аллельными вариантами не прослеживалось (*табл. 3, 4*). Все величины, отражающие структурно-функциональное состояние миокарда, имели отличия внутри сравниваемых групп при уровне статистической значимости p > 0,05.

По истечении одного года после перенесенного ИМ у 64 наблюдаемых пациентов были зарегистрированы неблагоприятные сердечно-сосудистые события, входящих в состав комбинированной конечной точки. Частота MACE составила 44,1%.

Для выявления ассоциативной связи полиморфизма генов с годовым исходом ИМпST мы разделили всю выборку на две группы: пациенты, достигшие конечных точек, и пациенты, не имеющие неблагоприятных клинических ситуаций за наблюдаемый отрезок времени. Проведено сравнение частот возникновения MACE для различных генотипов и аллелей каждого полиморфизма. Полученные результаты отражены в *таблице 5*.

При анализе течения постинфарктного периода с учетом частоты свершения событий MACE установлена достоверная связь годового исхода ИМпST с полиморфизмом Ser49Gly гена ADRB1 как на уровне генотипа, так и на уровне аллелей. В группе генотипа GlyGly за год наблюдения не было зафиксировано неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в то время как в группе гомозигот SerSer насчитывалось 50 явлений MACE, а среди представителей гетерозигот – 14 MACE. Уровень статистической значимости отличия частот встречаемости MACE GlyGly от других генотипов составил 0,005, однако в связи с количеством исходов, равным нулю, рассчитать ОР не представляется возможным. Для носителей SerSer и SerGly генотипов данного полиморфного маркера ассоциативной связи с частотой возникновения неблагоприятных событий не установлено (p > 0,05). ОР, равный 0,60 [0,38; 0,96], отражает положительное влияние на прогноз после ИМпST и для аллеля Gly (p = 0,016). В свою очередь, носительство аллеля Ser увеличивало вероятность наступления MACE в 1,66 раз (ОР = 1,66 [1,04; 2,63], p = 0,016). Зависимости частоты свершения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение года после ИМпST от полиморфизма Arg389Gly гена ADRB1 нами выявлено не было (p>0,05).

Таким образом, в проведенном нами исследовании полиморфизмы Arg389Gly и Ser49Gly гена ADRB1 не имели ассоциативной связи с выраженностью постинфарктного ремоде-

Таблица 1. Сравнительный анализ показателей ЭхоКГ у пациентов с различными генотипами полиморфного гена ADRB1 (Arg389Gly)

Показатель	ArgArg-генотип (n=80)	ArgGly-генотип (n=50)	GlyGly-генотип (n=15)	p
ЛП, см	4,3 (3,8; 5,2)	4,0 (3,8; 4,9)	4,4 (3,9; 5,1)	0,33
КДР, см	5,6 (5,3; 6,0)	5,5 (5,3; 5,9)	5,6 (5,4; 5,9)	0,74
КСР, см	4,0 (3,6; 4,5)	3,9 (3,7; 4,2)	4,2 (3,7; 4,4)	0,73
КДО, мл	150,5 (135,3; 173,2)	146,5 (135,3; 169,9)	153,7 (141,3; 173,2)	0,74
КСО, мл	68,0 (54,4; 92,4)	63,5 (55,7; 78,6)	78,6 (58,1; 87,7)	0,62
ТМЖП, см	1,2 (1,0; 1,3)	1,2 (1,0; 1,3)	1,3 (1,2; 1,3)	0,40
ТЗСЛЖ, см	1,2 (0,9; 1,3)	1,0 (0,9; 1,2)	1,2 (1,1; 1,3)	0,06
ФВ, %	52,4 (8,0)	53,3 (6,8)	53,2 (6,7)	0,83
ММЛЖ, г	325,6 (268,7; 392,7)	307,2 (229,3; 371,6)	363,4 (324,6; 393,7)	0,18
ИММЛЖ, г/м^2	201,5 (179,1; 217,4)	196,1 (180,9; 223,4)	244,2 (218,6; 253,4)	0,23

Таблица 2. Сравнительный анализ показателей ЭхоКГ у пациентов с различными аллелями полиморфного гена ADRB1 (Arg389Gly)

Показатель	Аллель Arg (n=210)	Аллель Gly (n=80)	p
ЛП, см	4,3 (3,9; 5,2)	4,2 (3,9; 5,0)	0,57
КДР, см	5,5 (5,3; 5,6)	5,5 (5,3; 5,9)	0,93
КСР, см	3,9 (3,6; 4,4)	4,1 (3,7; 4,3)	0,89
ТМЖП, см	1,2 (1,0; 1,3)	1,2 (1,0; 1,3)	0,41
КДО, мл	147,4 (135,3; 176,6)	146,5 (135,3; 169,9)	0,59
КСО, мл	65,9 (55,4; 85,8)	71,5 (58,1; 83,1)	0,84
ТЗСЛЖ, см	1,1 (0,9; 1,3)	1,1 (1,0; 1,2)	0,87
ФВ, %	52,6 (7,7)	53,3 (6,7)	0,56
ММЛЖ, г	318,7 (256,0; 387,5)	332,2 (272,4; 385,7)	0,70
ИММЛЖ, г/м^2	201,5 (179,1; 223,4)	206,7 (180,9; 227,5)	0,62

Таблица 3. Сравнительный анализ эхокардиографических показателей у пациентов с различными генотипами полиморфного гена ADRB1 (Ser49Gly)

Показатель	SerSer-генотип (n=105)	SerGly-генотип (n=31)	GlyGly-генотип (n=9)	p
ЛП, см	4,3 (3,9; 5,1)	4,1 (3,1; 5,1)	4,0 (3,6; 4,8)	0,51
КДР, см	5,6 (5,3; 5,9)	5,6 (5,3; 5,9)	5,4 (5,2; 6,1)	0,75
КСР, см	4,2 (3,6; 4,4)	3,9 (3,6; 4,3)	3,8 (3,7; 4,1)	0,44
КДО, мл	151,8 (135,3; 173,2)	150,5 (135,3; 173,2)	141,3 (129,5; 186,9)	0,75
КСО, мл	76,4 (54,4; 84,4)	63,9 (54,4; 83,6)	62,0 (58,1; 74,2)	0,50
ТМЖП, см	1,2 (1,0; 1,3)	1,2 (1,0; 1,2)	1,3 (1,0; 1,3)	0,47
ТЗСЛЖ, см	1,2 (0,9; 1,2)	1,1 (0,9; 1,2)	1,2 (1,0; 1,3)	0,80
ФВ, %	52,3 (7,8)	55,1 (5,0)	49,4 (1,2)	0,19
ММЛЖ, г	332,2 (261,6; 388,0)	301,2 (229,1; 375,9)	296,2 (249,0; 399,8)	0,65
ИММЛЖ, г/м^2	206,7 (180,9; 227,5)	196,1 (179,1; 223,4)	181,2 (169,4; 204,7)	0,57

Таблица 4. Сравнительный анализ эхокардиографических показателей у пациентов с различными аллелями полиморфного гена ADRB1 (Ser49Gly)

Показатель	Аллель Ser (n=241)	Аллель Gly (n=49)	p
ЛП, см	4,3 (3,9; 5,1)	4,1 (3,6; 4,9)	0,19
КДР, см	5,6 (5,3; 5,9)	5,5 (5,3; 5,9)	0,39
КСР, см	4,1 (3,6; 4,4)	3,8 (3,7; 4,2)	0,18
КДО, мл	151,8 (135,3; 171,2)	146,5 (135,3; 173,2)	0,39
КСО, мл	74,2 (54,4; 84,4)	62,0 (57,0; 78,6)	0,22
ТМЖП, см	1,2 (1,0; 1,3)	1,2 (1,0; 1,3)	0,67
ТЗСЛЖ, см	1,1 (0,9; 1,2)	1,1 (0,9; 1,2)	0,79
ФВ, %	52,8 (7,5)	52,7 (7,3)	0,98
ММЛЖ, г	329,0 (259,9; 387,5)	332,2 (272,4; 385,7)	0,51
ИММЛЖ, г/м^2	201,5 (179,1; 218,6)	206,7 (181,2; 223,4)	0,53

лирования миокарда. Однако была выявлена зависимость частоты возникновения нежелательных сердечно-сосудистых событий в течение года после ИМпST от носительства генетической информации по полиморфному маркеру Ser49Gly. Полиморфизм Arg389Gly не оказывал влияния на течение годового постинфарктного периода.

Обращаясь к анализу литературных источников, предоставляющих сведения о влиянии полиморфного гена ADRB1 на процесс ремоделирования миокарда, необходимо отметить работу Hakalahti A.E. и соав., получивших иные результаты. Авторским коллективом показан достоверно больший риск развития гипертрофии левого желудочка сердца у пациентов с острым ИМ, гомозиготных по аллелю 389Arg. Носители генотипа Arg389Arg имели статистически значимо более высокие показатели ИММЛЖ по сравнению с носителями аллеля 389Gly [8]. В то же время имеются сообщения о более выгодном значении гомозиготного носительства 389Arg в отношении изменения структурно-функциональных характеристик миокарда при ХСН под влиянием лечения: по сравнению с Gly389Gly, у лиц-обладателей Arg389Arg отмечено значимое увеличение фракции выброса (ФВ) ЛЖ на фоне терапии БАБ [9]. Схожие данные по влиянию на процесс ремоделирования миокарда получены и по результатам 6-месячного лечения БАБ пациентов, перенесших ИМпST [10]. Генотип ArgArg демонстрировал больший отклик на метопролол по снижению конечного диастолического объема (КДО) и конечного систолического объема (КСО) у пациентов с ХСН [11]. Этими же авторами отмечено влияние и полиморфизма Gly49Ser на структурно-функциональную перестройку миокарда: более выраженное снижение КДО при длительном приеме метопролола зарегистрировано для носителей аллеля Gly49.

Тем не менее в отношении прогноза бразильские ученые указывают на большую выживаемость лиц-носителей варианта 389Gly у пациентов с сердечной недостаточностью. Однако в этом исследовании не обнаружено влияния полиморфизма Gly49Ser гена ADRB1 на прогноз при сердечной недостаточности [12].

Следует отметить, что зависимость эффективности терапии БАБ и прогноза заболевания от генетического полиморфизма гена ADRB1 обнаруживается не всегда. К примеру, мультицентровое плацебо-контролируемое исследование MERIT–HF не про-

Таблица 5. Сравнительный анализ вероятности наступления неблагоприятного исхода (MACE) у пациентов с ИМпST в течение 1 года в зависимости от полиморфизмов Arg389Gly и Ser49Gly гена ADRB1

Генотип/аллель	MACE «+», n	MACE «–», n	p	ОР [95% ДИ]
ADRB1 (Arg389Gly)				
ArgArg	35	45	0,91	0,98 [0,68; 1,42]
ArgGly	25	25	0,30	1,21 [0,84; 1,74]
GlyGly	4	11	0,12	0,58 [0,25; 1,37]
Arg	95	115	0,54	1,10 [0,81; 1,48]
Gly	33	47	0,54	0,91 [0,68; 1,23]
ADRB1 (Ser49Gly)				
SerSer	50	55	0,17	1,36 [0,85; 2,17]
SerGly	14	17	0,90	1,03 [0,66; 1,60]
GlyGly	0	9	0,005	-
Ser	114	127	0,016	1,66 [1,04; 2,63]
Gly	14	35	0,016	0,60 [0,38; 0,96]

демонстрировало разницы между генотипами полиморфного маркера Gly389Arg по выраженности снижения частоты сердечных сокращений и вероятности достижения комбинированной конечной точки, включающей смерть и повторную госпитализацию, у пациентов с ХСН на фоне терапии метопрололом [13].

Результаты исследования обнаружили необходимость назначения более высоких доз препарата у носителей генотипа 49Ser для достижения терапевтического эффекта. В то же время среди пациентов, получавших низкие дозы БАБ, 5-летняя смертность была выше у обладателей генотипа 49Ser по сравнению с генотипом 49 Gly

Результаты нашей работы в некоторой степени согласуются с данными исследований по эффективности терапии БАБ и выживаемости у пациентов с дилатационной кардиомиопатией. Полиморфизм Gly389Arg не продемонстрировал значимого влияния на 5-летнюю выживаемость. Результаты исследования обнаружили необходимость назначения более высоких доз препарата у носителей генотипа 49Ser для достижения терапевтического эффекта. В то же время среди пациентов, получавших низкие дозы БАБ, 5-летняя смертность была выше у обладателей генотипа 49Ser по сравнению с генотипом 49 Gly. Однако на фоне терапии высокими дозами БАБ не было найдено достоверных различий в выживаемости среди носителей разных генотипов Gly49Ser. Авторы приходят к выводу, что генотип Ser49Ser сопряжен с меньшей эффективностью БАБ, что требует увеличения их дозы таким пациентам [14]. Другое исследование также называет аллель 49Gly кардиопротективным и обеспечивающим долговременную выживаемость [15].

Исходя из этого, полученные нами данные, вероятно, можно рассматривать как дополнительный вклад в копилку информации о влиянии полиморфизмов Ser49Gly и Arg389Gly гена ADRB1 на течение не только ИМпST, но и сердечно-сосудистых заболеваний в целом. Выявленные закономерности могут быть полезны для стратификации риска и персонализированного подхода к ведению пациентов с ИМпST, в частности, при использовании β-адреноблокаторов.

ВЫВОДЫ

1. Полиморфизмы Ser49Gly и Arg389Gly гена ADRB1 не оказывают влияния на процесс ремоделирования миокарда у пациентов, перенесших ИМпST.
2. Носительство аллеля Ser полиморфного гена ADRB1 Ser49Gly ассоциировано с большей частотой возникновения острых коронарных событий, таких как смерть от сердечно-сосудистых причин, повторный нефатальный инфаркт миокарда, незапланированная реваскуляризация коронарного русла, госпитализация по поводу прогрессирующей стенокардии в течение года после перенесенного ИМпST; аллель Gly и генотип GlyGly связаны с благоприятным течением однолетнего постинфарктного периода.
3. Полиморфизм Arg389Gly гена ADRB1 не влияет на годовой прогноз после перенесенного ИМпST.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Якушин С.С., Филиппов Е.В. Основные направления первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. *Наука молодых (Eruditio Juvenium),* 2014, 4: 55–68./ Yakushin SS, Filippov EV. Strategic directions for the primary prevention of cardiovascular diseases. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*, 2014, 4: 55–68.
2. Никулина Н.Н., Якушин С.С. Современные аспекты формулировки диагноза и статистического учета инфаркта миокарда. *Кардиология,* 2016, 56 (9): 60–66. /Nikulina NN, Yakushin SS. Modern aspects of the diagnosis formulation and statistical recording of myocardial infarction. *Kardiologiya*, 2016, 56 (9): 60–66.
3. Беллил С., Якушин С.С., Аксентьев С.Б., Юневич Д.С. Сравнительный прогноз у больных пожилого и старческого возраста с перенесенным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в течение 12 месяцев наблюдения в зависимости от различных схем реперфузионной терапии. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова,* 2015, 1: 90–94. /Bellil S, Yakushin SS, Aksentyev SB, Yunevich DS. Comparative prognosis in elderly and senile patients who undergone myocardial infarction with ST-segment elevation within 12-month follow-up period depending on different reperfusion therapy regimens. *Rossiyskiy Mediko-biologicheskiy Vestnik Im. Akademika I.P. Pavlova*, 2015, 1: 90–94
4. Pacanowski AM, Johnson JA. ADRB1 Gene Summary. *Pharmacological reviews,* 2007, 59 (1): 2–4.
5. Muszkat M, Stein CM. Pharmacogenetics and response to beta–adrenergic receptor antagonists in heart failure. *Clin Pharmacol Ther,* 2005, 77 (3): 123–126.
6. Солодун М.В. Фармакотерапия при инфаркте миокарда: вклад генетических факторов. *Российский кардиологический журнал,* 2016, 3 (131): 110–115./ Solodun MV. Pharmacotherapy for myocardial infarction: the contribution of genetic factors. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal*, 2016, 3 (131): 110-115.
7. Akhter SA, D'Souza KM, Petrashevskaya NN, Mialet-Perez J, Liggett SB. Myocardial beta-1-adrenergic receptor polymorphisms affect functional recovery after ischemic injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 290: 1427–1432.
8. Hakalahti AE, Tapanainen JM, Junttila JM, Kaikkonen KS, Huikuri HV, Petäjä-Repo UE. Association of the beta-1 adrenergic receptor carboxyl terminal variants with left ventricular hypertrophy among diabetic and non-diabetic survivors of acute myocardial infarction. *Cardiovascular Diabetology,* 2010, 9 (42): 1–7.
9. Mialet Perez J, Rathz DA, Petrashevskaya NN, Hahn HS, Wagoner LE, Schwartz A. et al. Beta1-adrenergic receptor polymorphisms confer differential function and predisposition to heart failure. *Nat Med*, 2003, 9: 1300–1305.
10. McLean RC, Hirsch GA, Becker LC, Kasch-Semenza L, Gerstenblith G, Schulman SP. Polymorphisms of the beta adrenergic receptor predict left ventricular remodeling following acute myocardial infarction. *Cardiovasc Drugs Ther.,* 2011,25 (3): 251–258.
11. Terra Steven G, Pauly Daniel F, Lee Craig R, Patterson J Herbert, Adams Kirkwood F, Schofield Richard S et al. Beta-adrenergic receptor polymorphisms and responses during titration of metoprolol controlled release / extended release in heart failure. *Clin Pharmacol Ther*, 2005, 77 (3): 127–137.
12. Biolo A, Clausell N, Santos KG, Salvaro R, Ashton-Prolla P, Borges A et al. Impact of beta1-adrenergic receptor polymorphisms on susceptibility to heart failure, arhythmogenesis, prognosis, and response to beta-blocker therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2008, 52 (8): 644–651.
13. White HL, de Boer RA, Maqbool A, Greenwood D, van Veldhuisen DJ, Cuthbert R et al. An evaluation of the beta–1 adrenergic receptor Arg389Gly polymorphism in individuals with heart failure: a MERIT–HF sub-study, 2003, 5 (4): 463–468.
14. Magnusson Y, Levin MC, Eggertsen R. Ser49Gly of beta1-adrenergic receptor is associated with effective betablocker dose in dilated cardiomyopathy. *Clin Pharmaco. Ther,* 2005, 78 (3): 221–231.
15. Börjesson M, Magnusson Y, Hjalmarson A, Andersson B. A novel polymorphism in the gene coding for the beta1-adrenergic receptor associated with survival in patients with heart failure. *Eur Heart J,* 2000, 21: 1853–1858.

В рамках направления:
«Внедрение новых медицинских технологий, методик лечения и профилактики заболеваний в практическое здравоохранение»

XV научно-практическая конференция

ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОЙ РЕВМАТОЛОГИИ

Тематическая выставочная экспозиция

19-20 апреля 2018 года

Здание Правительства Москвы, ул. Новый Арбат, 36

Приглашаем Вас принять участие в работе
XV Научно-практической конференции
«Проблемы современной ревматологии»

Патронат

Ассоциация ревматологов России
Московский клинический научный центр
Европейский медицинский центр

Организатор

Информационно-выставочное агентство **«ИнфоМедФарм Диалог»**

Цель конференции

Информирование специалистов отрасли о современных достижениях в области ревматологии, результатах научных исследований московских ревматологов, обмен практическим опытом в области клинической ревматологии.

Основные тематические направления конференции

- Вопросы этиологии и патогенеза ревматических заболеваний;
- Эпидемиология ревматических заболеваний в Москве и России;
- Проблемы диагностики и дифференциальной диагностики ревматических заболеваний у детей и взрослых;
- Вопросы лечения ревматологических больных (детей и взрослых);
- Прогнозирование течения ревматических болезней;
- Медицинская и медико-социальная реабилитация ревматологических пациентов;
- Смежные проблемы ревматологии и внутренних болезней.

Докладчики и аудитория

В работе конференции примут участие руководители и врачи учреждений здравоохранения Москвы, Московской области и других регионов, а также врачи ведомственных систем здравоохранения. Возглавят заседания и выступят с докладами главные специалисты и врачи учреждений Департамента здравоохранения города Москвы, руководители кафедр и медицинских центров, ведущие ученые и практики.

Выставочная экспозиция

В рамках конференции организуется тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов современных лекарственных препаратов, применяемых в ревматологии; средств медицинского назначения, используемых в лечении больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата; аппаратуры и инструментов, используемых в диагностике и лечении ревматических болезней.

Вход на мероприятие свободный, по пригласительным билетам

Координатор проекта: **Иванова Евгения**
Менеджеры проекта: **Шинкаренко Виктория, Салманова Юлия**
Тел./факс: (495) 797-62-92 (многоканальный), (499) 750-07-27, 750-07-47
E-mail: ivanova@imfd.ru vika@imfd.ru salmanova@imfd.ru
www.imfd.ru

ИНФОМЕДФАРМ ДИАЛОГ

10.21518/2079-701X-2018-5-48-53

В.П. МИХИН, д.м.н., профессор, **В.В. ВОРОТЫНЦЕВА, Ю.А. ЖИЛЯЕВА,** к.м.н., **М.А. ЧЕРНЯТИНА, к.м.н.,** доцент,
Н.И. ГРОМНАЦКИЙ, д.м.н., профессор, **О.А. СУЩЕНЯ**
Курский государственный медицинский университет

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ СЕГОДНЯ

НОВЫЕ ЗАДАЧИ И ВОЗМОЖНОСТИ СТАТИНОВ

Профилактика фатальных осложнений у больных высокого сердечно-сосудистого риска предусматривает достижение целевых значений концентрации холестерина и его фракции в липопротеидах низкой плотности в крови, уровень которых зависит от степени ССР и определен рекомендациями Европейского кардиологического общества (2016) и Российского национального общества по изучению атеросклероза (2017). При выборе статинов для гиполипидемической терапии следует руководствоваться характером метаболизма препаратов в печени, его гиполипидемической активностью и особенностями плейотропных эффектов препарата.

Ключевые слова: *атеросклероз, холестерин, статины, розувастатин.*

V.P. MIKHIN, MD, Prof., V.V. VOROTYNTSEVA, Yu.A. ZHILYAEVA, PhD in medicine, M.A. CHERNYATINA, PhD in medicine, Assistant Prof., N.I. GROMNATSKY, MD, Prof., O.A. SUSHENYA
Kursk State Medical University

HYPOLIDEMIC THERAPY TODAY. NEW CHALLENGES AND OPPORTUNITIES OF STATINES

Prevention of fatal complications in patients with high cardiovascular risk means achieving target blood cholesterol and its fraction in low-density lipoprotein levels, which level depends on the cardiovascular risk (CVR) degree and is determined by the guidelines of the European Cardiology Society (2016) and the Russian National Atherosclerosis Society (2017). When choosing statins for lipid-lowering therapy, one should be guided by the hepatic metabolism nature, hypolipidemic activity, and the pleiotropic profiles of the drug.

Keywords: *atherosclerosis, cholesterol, statins, rosuvastatin.*

Атеросклероз в настоящее время является наиболее распространенным патогенетическим фактором развития тяжелой сердечно-сосудистой патологии, имеющей высокую частоту фатальных исходов [1]. Учитывая, что заболевания сердца и сосудов остаются самой частой причиной смерти среди взрослого населения в нашей стране и других развитых странах мира, профилактика и лечение атеросклероза являются основой снижения смертности от патологии сердечно-сосудистой системы [2]. Повышения уровня липидов крови, и прежде всего холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛНП), а также общего ХС, триглицеридов (ТГ) служат ведущими причинами развития и прогрессирования атеросклеротического процесса в артериальном русле. К сожалению, в Российской Федерации распространенность в популяции повышенного содержания в крови ХС и ХСЛНП остается высокой и превышает аналогичные показатели в США [3]. В этой связи коррекция содержания в крови атерогенных липидов рассматривается в настоящее время как основополагающий фактор снижения сердечно-сосудистой смертности.

Верификация основных параметров липидного спектра крови и необходимость гиполипидемической терапии для профилактики развития атеросклероза осуществляется в соответствии с целевыми значениями основных фракции липидов в крови. Значения целевых уровней липидов определяются степенью риска фатальных осложнений, которые определяются по таблице SCORE (для лиц, достигших 40-летнего возраста), и, в свою очередь, зависят от наличия и степени выраженности наиболее значимых факторов риска: уровня систолического артериального давления (САД), пола, возраста, наличия курения и, что особенно важно, уровня общего холестерина (ХС) в крови (*рис. 1*). Полученные по таблице значения (в %) свидетельствуют о степени вероятности развития фатального инфаркта миокарда или инсульта в ближайшие 10 лет у конкретного человека.

Атеросклероз в настоящее время является наиболее распространенным патогенетическим фактором развития тяжелой сердечно-сосудистой патологии, имеющей высокую частоту фатальных исходов

Наличие любых форм ишемической болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний (инсульт, инфаркт миокарда в анамнезе), сахарного диабета II типа, тяжелой хронической болезни почек относит пациента к очень высокой степени риска без расчетов по SCORE.

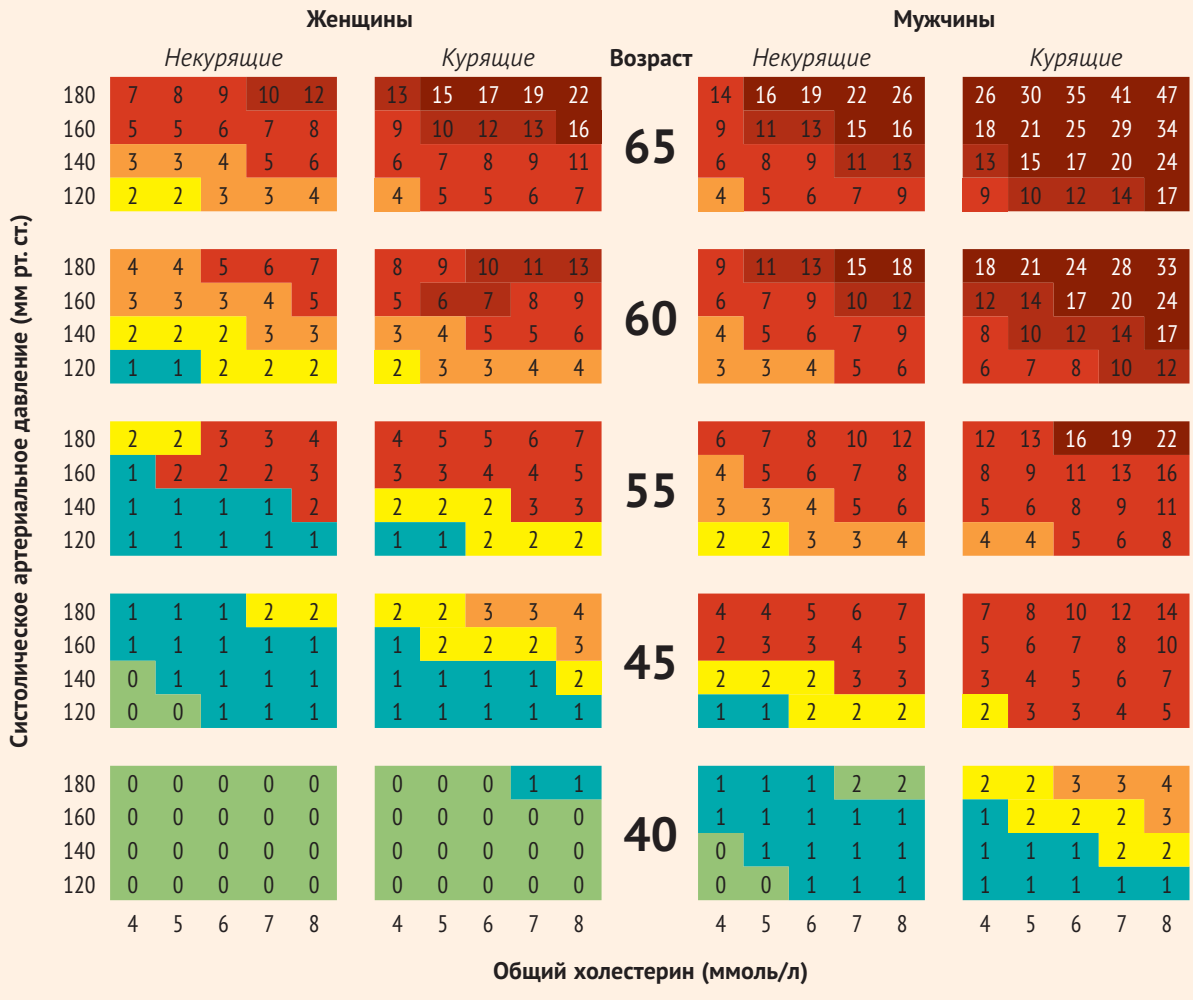
В соответствии со степенью риска (*табл. 1*) определяются целевые уровни липидов крови. При этом ключевым параметром, требующим обязательного достижения, является уровень ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) как наиболее атерогенная фракция ХС [4]. Также определе-

Таблица 1. Категории риска

Очень высокий риск	Любой пункт из следующих: • 10-летний риск фатального ССЗ по SCORE ≥10% • Зарегистрированное клиническое ССЗ. Наличие в анамнезе ИМ, ОКС, реваскуляризации коронарных артерий, перенесенного ишемического инсульта, заболеваний периферических сосудов, подтвержденных коронарографией, радионуклидной визуализацией, стресс-эхокардиографией, ультразвуковым исследованием сонных артерий • СД с поражением органов-мишеней или сочетанием основных факторов риска – курением, гипертонией, дислипидемией • ХБП тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации <30 мл/мин/1,73 м^2)
Высокий риск	• 10-летний риск фатального ССЗ по SCORE ≥5% и <10% • Заметное повышение одного из факторов риска (ХС>8 ммоль/л, наследственная гиперхолестеринемия или АД ≥180/110 мм рт.ст. • Большинство других пациентов с СД • Умеренная ХБП (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м^2)
Средний риск	10-летний риск фатального ССЗ по SCORE ≥1% и <5%
Низкий риск	10-летний риск фатального ССЗ по SCORE <1%

Сокращения: ИМ – инфаркт миокарда, ОКС – острый коронарный синдром, ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек, АД – артериальное давление, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ТИА – транзиторная ишемическая атака.

Рисунок 1. Шкала SCORE для расчета фатального сердечно-сосудистого риска



ны необходимые уровни ХС, ХС высокой плотности (ЛВП) и триглицеридов (ТГ). Следует четко разъяснять пациентам, что при наличии умеренного и более высокого риска уровень липидов в крови должен соответствовать не нормальным значениям (последние, как правило, приводятся в качестве референсных на бланках лабораторных исследований), а целевым, величина которых существенно ниже для ХС и ХСЛНП. Целевые уровни липидов крови, в соответствии с рекомендациями Европейского кардиологического общества (ESC-2016), представлены в *таблице 2*.

Таблица 2. Оптимальные значения липидных параметров (ммоль/л) в зависимости от категории риска (ESC-2016)

Липидные параметры	В популяции (низкий риск)	Пациенты с умеренным риском	Пациенты с высоким риском	Пациенты с очень высоким риском
ОХС	< 5,5	< 5,0	< 4,5	< 4,0
ХС ЛНП	< 3,0	< 3,0	< 2,6	< 1,8
ХС ЛВП*	муж. > 1,0 жен. > 1,2	муж. > 1,0 жен. > 1,2	муж. > 1,0 жен. > 1,2	муж. > 1,0 жен. > 1,2
ТГ	< 1,7	< 1,7	< 1,7	< 1,7

* Чем выше уровень ХС ЛВП, тем ниже у пациента риск развития атеросклероза («отрицательный» фактор риска при значении 1,6 ммоль/л).

В 2017 г. в Российской Федерации Национальным обществом по изучению атеросклероза (НОА) были выпущены новые отечественные рекомендации по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза, в которых целевые уровни липидов для пациентов с сердечно-сосудистым риском были определены еще жестче: при очень высоком риске концентрация ХСЛНП должна быть ниже 1,5 ммоль/л (*табл. 3*). В отличие от рекомендаций ESC-2016, в рекомендациях НОА-2017 в значениях липидных параметров учитывается концентрация в сыворотке крови липопротеида а (Лп(а)) – крайне проатерогенной генетически детерминированной фракции липопротеидов в крови [5].

Таблица 3. Оптимальные значения липидных параметров (ммоль/л) в зависимости от категории риска (Российские рекомендации НОА, 2017 г.)

Параметр	Умеренный и низкий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
ОХС	< 5,0	< 4,5	< 4,0
ХС ЛНП*	< 3,0	< 2,5	≤ 1,5
ХС ЛВП	Мужчины > 1,0; женщины > 1,2		
ТГ	≤1,7		
Лп(а)	< 50 мг/дл		

У пациентов очень высокого риска целевой уровень ХСЛНП должен быть менее 1,5 ммоль/л или его снижение должно составлять не менее 50%, если уровень ХСЛНП 1,5–3,5 ммоль/л. У пациентов высокого риска целевой уровень ХСЛНП < 2,5ммоль/л или его снижение должно быть не менее 50%, если уровень ХСЛНП 2,5–5,0 ммоль/л.

Повышения уровня липидов крови, и прежде всего холестерина липопротеидов низкой плотности, а также общего ХС, триглицеридов служат ведущими причинами развития и прогрессирования атеросклеротического процесса в артериальном русле

В соответствии с рекомендациями ESC (2016) и НОА (2017), в дебюте коррекции ХСЛНП назначается один из статинов до максимально возможной или переносимой дозы для достижения целевого уровня ХСЛНП. Если целевой уровень ХСЛНП не достигнут, к статинам добавляется эзетимиб. В случае непереносимости статина назначается эзетимиб. У пациентов с очень высоким риском при невозможности достижения целевого уровня ХСЛНП, несмотря на применение максимальной переносимой дозы статинов в монотерапии или в комбинации с эзетимибом, или у пациентов с непереносимостью статинов следует назначить ингибитор PCSK9 (эволокумаб или алирокумаб).

Статины являются препаратами выбора как для коррекции повышенного уровня ХС и ХСЛНП, так и ТГ. В *таблице 4* указаны основные принципы коррекции гипертриглицеридемии, в которых статины также играют ведущую роль [5].

Важно, что при начальных стадиях формирования атеросклеротической бляшки или при наличии атеромы затормозить процесс атерогенеза или инициировать уплощение сформировавшейся атеросклеротической бляшки возможно лишь при условии существенного (не менее 50% от исходного уровня) снижения ХСЛНП [1].

В настоящее время в нашей стране статины представлены 4 препаратами: аторвастатином, розувастатином, симвастатином, а также питавастатином. При выборе статина для фармакотерапии дислипидемии, наряду с переносимостью препарата, учитывается интенсивность его гиполипидемического воздействия.

Выраженность гиполипидемического эффекта статинов оценивалась при их прямом сравнении в исследовании MERCURY I (в рамках программы GALAXY) [6]. Прямое сравнение розувастатина и аторвастатина было проведено в исследовании STELLAR. В нем продемонстрировано, что доза розувастатина 10 мг на 3–4% эффективнее в снижении уровня холестерина ЛНП, чем доза аторвастатина 20 мг. Терапия розувастатином в дозе 10–40 мг приводила к снижению ХС ЛНП на 46–55%, терапия аторвастатином в дозе 10–80 мг – к снижению ХС ЛНП на 37–51% [4]. При этом розувастатин в дозе 10–40 мг/сут

Таблица 4. Рекомендации по лекарственной терапии гипертриглицеридемии

Рекомендации	Класс	Уровень
Фибраты наиболее эффективно снижают уровень триглицеридов	I	B
Лекарственную терапию начинать у пациентов высокого риска с уровнем триглицеридов > 2,3 ммоль/л	IIa	B
Статины являются препаратами выбора для снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов высокого риска и с гипертриглицеридемией	IIb	B
У пациентов с СД 2 типа, с уровнем триглицеридов > 2,3 и уровнем ХС ЛВП < 0,8 ммоль/л к терапии статинами рекомендуется добавить фенофибрат	IIb	C

приводил к целевому уровню липидов в 82–89% случаев, в то время как аторвастатин в дозе 10–80 мг/сут – в 69–85% случаев [7].

Важным фактором, который должен учитываться при индивидуальном подборе конкретных препаратов статинового ряда, являются особенности взаимодействия препарата с другими лекарственными средствами. Особое значение этого фактора обусловлено необходимостью очень длительного или пожизненного приема липидснижающих средств, а также длительным или постоянным применением больным других кардиологических препаратов, а также необходимостью длительного применения других лекарственных средств в связи с наличием полиморбидной патологии. В частности, 60% больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска принимают одновременно 3 препарата и более [8], а более 70% всех известных лекарственных средств метаболизируется через изофермент Р450 3А4 в печени [9]. В результате «перегруженности» этого метаболического пути и индивидуальных особенностей метаболизма у каждого пациента фармакокинетика используемых пациентом препаратов становится непредсказуемой, что, безусловно, может нарушать фармакодинамику применяемых лекарственных средств, снижать их эффективность и увеличивать частоту побочных эффектов как статинов (риск миопатии, рабдомиолиза), так и других препаратов.

Следует четко разъяснять пациентам, что при наличии умеренного и более высокого риска уровень липидов в крови должен соответствовать не нормальным значениям, а целевым, величина которых существенно ниже для ХС и ХСЛНП

В этой связи при выборе препарата, в частности статина, прием которого планируется продолжать неопределенно долго, предпочтение целесообразно отдавать средствам, метаболизирующимся иным путем, отличным от метаболизма большинства используемых пациентом других препаратов.

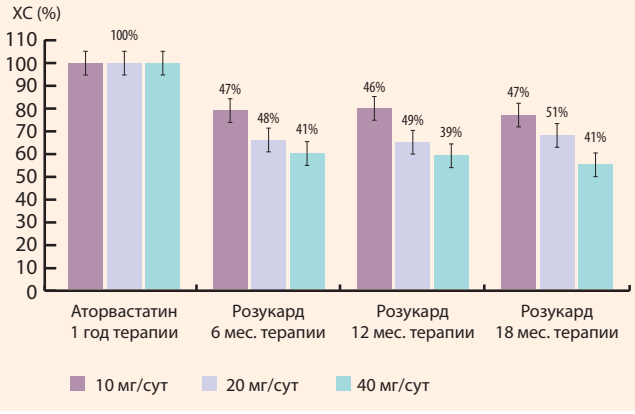
Все статины, за исключением правастатина, питавастатина и розувастатина, метаболизируются через изофермент CYP3A4 системы Р450 в печени, а потому потенциально взаимодействуют с другими препаратами, также метаболизирующимися через этот же изофермент. К последним относятся антагонисты кальция – верапамил, дилтиазем, амлодипин, антибиотики – эритромицин, кларитромицин, телитромицин, позаконазол, кетоконазол, интраконазол, ингибиторы протеаз ВИЧ, амиодарон, даназол, нефадозон, гемфиброзил, грейпфрутовый сок [10, 11]. Учитывая, что правастатин является в сравнении с другими статинами менее эффективным препаратом, питавастатин лишь недавно появился на российском и европейском рынках, а его эффективность хорошо изучена лишь на популяции Восточной и Юго-Восточной Азии, розувастатин закономерно становится одним из ведущих препаратов выбора при коррекции уровня ХС у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.

Важным фактором, который должен учитываться при индивидуальном подборе конкретных препаратов статинового ряда, являются особенности взаимодействия препарата с другими лекарственными средствами

Учитывая приведенные выше факты, розувастатин в настоящее время является одним из широко используемых и эффективных препаратов для коррекции содержания ХС, ХСЛНП, ТГ в крови больных повышенным сердечно-сосудистым риском.

Авторами настоящей статьи была проведена оценка гиполипидемической и плейотропной эффективности розувастатина (препарат Розукард, Sanofi) в сравнении с аторвастатином у больных АГ с высокой и очень высокой степенью ССР при длительном амбулаторном применении. Исследование выполнено на 114 больных АГ (58,2 ± 3,11, мужчин – 102, женщин – 12) II–III степени тяжести с высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском по SCORE, уровень ХС при включении в исследование превышал целевой, систематическая гиполипидемическая терапия отсутствовала [12]. За 1 год до включения в исследование больным в амбулаторных условиях был назначен аторвастатин 20 мг/сут, который они получали в течение 1 года, однако целевой уровень ХС и ХСЛНП не был достигнут. Больные также получали гипотензивную терапию: метопролол 100–150 мг/сут, индапамид ретард 1,5 мг/сут, в ряде случаев лечение дополнялось эналаприлом 20–40 мг/сут. После включения в исследование аторвастатин был заменен на розувастатин (Розукард, Sanofi) 10 мг/сут с контролем уровня липидов крови через 6 нед. В последующем, если значения ХС и ХСЛНП не превышали целевой уровень более чем на 10% или снижение концентрации указанных липидов было более чем на 40%, пациенты

Рисунок 2. Динамика содержания ХС в крови больных АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска на фоне терапии Розукард в различных дозовых режимах



При выборе статина для фармакотерапии дислипидемии, наряду с переносимостью препарата, учитывается интенсивность его гиполипидемического воздействия

Рисунок 3. Динамика содержания ХСЛНП в крови больных АГ очень высокого и высокого сердечно-сосудистого риска на фоне терапии Розукард в различных дозовых режимах

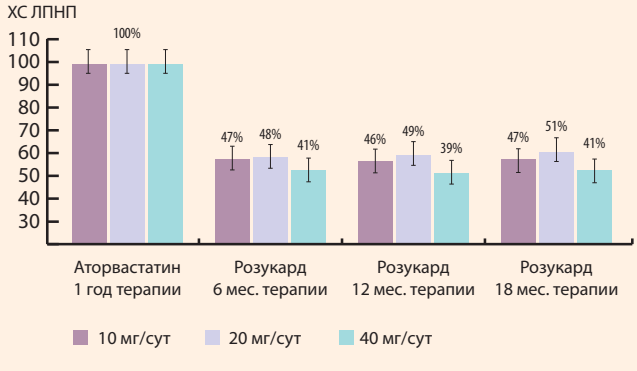
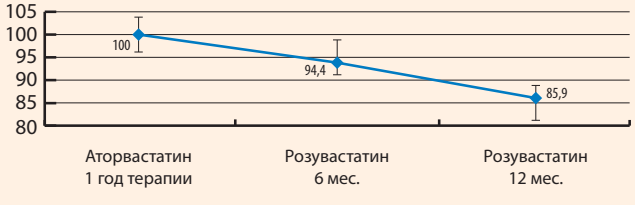


Рисунок 4. Изменения величины CAVI у больных АГ очень высокого и высокого сердечно-сосудистого риска на фоне терапии статинами



продолжали прием препарата Розукард в дозе 10 мг/сут (90 человек). Оставшимся пациентам доза Розукард была увеличена до 20 мг/сут с контролем уровня липидов к концу 12 нед. с момента начала терапии Розукард.

Розувастатин в настоящее время является одним из широко используемых и эффективных препаратов для коррекции содержания ХС, ХСЛНП, ТГ в крови больных повышенным сердечно-сосудистым риском

Если значения ХС и ХСЛНП не превышали целевой уровень более чем на 10% или снижение концентрации происходило более чем на 40% от исходного уровня, то терапия Розукард (20 мг/сут) продолжалась (17 человек). Тем, у кого концентрация ХС и ХСЛНП существенно превышала целевой уровень, доза Розукард была увеличена до 40 мг/сут. Общая продолжительность терапии Розукард у всех больных составляла 1,5 года. Наряду с оценкой липидного фона сыворотки крови для оценки плейотропных эффектов терапии, определялись параметры эластичности стенок магистральных артерий путем объемной сфигмографии («VaSera-1000», Fukuda Denshi): CAVI (Cardio-Ankle Vascular Index), характеризующей не зависящую от АД эластичность стенки артерий между клапаном аорты и артерией правой голени; AI – индекс аугментации, характеризующий растяжимость стенки артерии. Степень противовоспалительного действия статинов определяли по уровню в крови высокочувствительного С-реактивно белка (СРБ) и провоспалительного цитокина остеопантина (ОС) методом твердофазного ИФА (BD Bioscience). Статистическая обработка результатов проводилась по Statictica 6,0.

Результаты исследования показали, что замена аторвастатина на Розукард в комплексной терапии больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска сопровождалась дальнейшим снижением атерогенных липидов крови: ХС на 24%, ХСЛНП на 53% (*рис. 2, 3*) и сочеталась с уменьшением параметров жесткости сосудистой стенки – снижение CAVI на 12%, индекса аугментации AI – на 16% (*рис. 4, 5*).

Концентрация СРБ к 6 мес. терапии препаратом Розукард снизилась на 26%, к 12 мес. – на 35%. Содержание

Рисунок 5. Изменения величины индекса аугментации (AI) у больных АГ очень высокого и высокого сердечно-сосудистого риска на фоне терапии

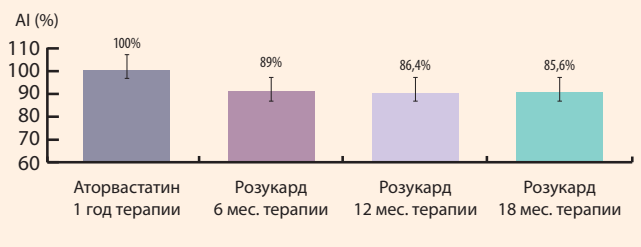
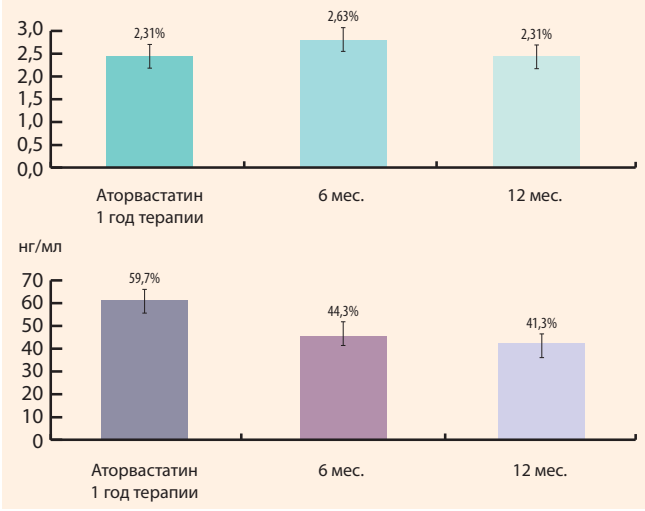


Рисунок 6. **Уровень СРБ и остеопонтина в сыворотке крови больных АГ высокого риска на фоне терапии розувастатином**



ОС снизилось на 24 и 30% соответственно (*табл. 5, рис. 6*). Выявлена достаточно высокая достоверная корреляционная зависимость динамики СРБ и ОС, которая составила 74,31 ± 5,23.

Таблица 5. **Содержание СРБ и остеопонтина в сыворотке крови больных АГ высокого риска на фоне терапии розувастатином**

Показатель	Срок наблюдения (месяцы)		
	Исх.	6 мес.	12 мес.
СРБ, мг/л	3,57 ± 0,26	2,63 ± 0,29*	2,31 ± 0,31*
Остеопонтин, нг/мл	59,7 ± 6,7	44,3 ± 5,8*	41,3 ± 5,4*

* P<0,05

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что Розукард обладает, наряду с гиполипидемическим эффектом, плейотропными свойствами, превышающими аторвастатин, что позволяет использовать препарат у больных АГ с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском для профилактики сердечно-сосудистых осложнений в амбулаторной практике.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сергиенко И.В., Аншелес А.А., Кухарчук В.В. Атеросклероз и дислипидемии: современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения. ПатиСС., 2017, 128 с./ Sergienko IV, Ansheles AA, Kukharchuk VV. Atherosclerosis and dyslipidemia: modern aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment. PatiSS., 2017, 128 p.
2. Бойцов С.А., Калинина А.М., Ипатов П.В. Диспансеризация взрослого населения как механизм выявления сердечно-сосудистых заболеваний и формирования диспансерного наблюдения. *Вестник Росздравнадзора*, 2015, 5: 9-16. /Boytsov SA, Kalinina AM, Ipatov PV. Prophylactic medical examination of the adult population as a mechanism for identifying cardiovascular diseases and establishing follow-up monitoring. *Vestnik Roszdravnadzora*, 2015, 5: 9-16.
3. Шальнова С.А., Вилков В.Г., Метельская В.А., Баланова Ю.А., Капустина А.В. Тридцатилетняя динамика средних характеристик липидов крови в популяциях Российской Федерации и США. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2018, 14(1): 4-11. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-4-11. /Shalnova SA, Vilkov VG, Metelskaya VA, Balanova YuA, Kapustina AV. Thirty-year dynamics of the average characteristics of blood lipids in populations of the Russian Federation and the United States. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii*, 2018, 14 (1): 4-11. doi: 10.20996 / 1819-6446-2018-14-1-4-11.
4. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий. Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейского общества атеросклероза (ЕОА) по диагностике и лечению дислипидемий 2016. *Российский кардиологический журнал*, 2016, 5(145): 10-78./ EOK/EOA guidelines for the diagnosis and management of dyslipidemia. The 2016 working group of the European Cardiology Society (ECS) and the European Atherosclerosis Society (EAS) for the diagnosis and management of dyslipidemia. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal*, 2016, 5 (145): 10-78.
5. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации VI пересмотра. М., 2017. /Diagnosis and management of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian guidelines VI revision, Moscow 2017. https://noatero.ru/sites/default/files/references_v6.pdf.
6. Schuster H, et al. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study. *Am Heart J.*, 2004, 147: 705-12.
7. Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al. for the STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol,* 2003, 92: 152-160.
8. Шальнова С.А., Деев А.Д. Характеристика пациентов высокого риска. Результаты эпидемиологической части научно-образовательной программы ОСКАР. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2006, 5(5): 58-63./ Shalnova SA, Deev AD. Characteristics of patients at high risk. The results of the epidemiological part of the OSCAR Research &Educational Program. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*, 2006, 5 (5): 58-63.
9. Фомин Е., Байчоров И., Ших Е. Фармакотерапия больных с коморбидностью: возможность взаимодействия лекарственных препаратов на уровне метаболизма. *Врач*, 2014, 1: 13-17. /Fomin E, Baichorov I, Shikh E. Pharmacotherapy of patients with comorbidity: the possibility of drug interactions at the metabolism level. *Vrach*, 2014, 1: 13-17.
10. Egan A, Colman E.Weighing the benefits of high-dose simvastatin against the risk of myopathy. *N Engl J Med,* 2011, 365: 285–287.
11. Wiklund O, Pirazzi C, Romeo S. Monitoring of lipids, enzymes, and creatine kinase in patients on lipid-lowering drug therapy. *Curr Cardiol Rep*, 2013, 15: 397.
12. Михин В.П., Жиляева Ю.А., Воротынцева В.В., Небиеридзе Д.В., Ахмеджанов Н.М., Васильева Д.А., Громнацкий Н.И. Гиполипидемическая и плеотропная эффективность Розукарда у больных артериальной гипертонией с высоким сердечно-сосудистым риском в условиях длительного амбулаторного наблюдения. *Российский кардиологический журнал,* 2016, 12(140): 90-96./ Mikhin VP, Zhilyaeva YuA, Vorotyntseva VV, Nebieridze DV, Ahmedjanov NM, Vasilyeva DA, Gromnatsky NI. Hypolipidemic and pleotropic efficacy of Rozucard in patients with arterial hypertension and high cardiovascular risk in prolonged outpatient monitoring. *Possiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal*, 2016, 12 (140): 90-96.

10.21518/2079-701X-2018-5-54-56

А.Н. ЯКОВЛЕВ, к.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

ВОЗМОЖНОСТИ ЗАМЕНЫ ОДНОГО АНТИАГРЕГАНТНОГО ПРЕПАРАТА НА ДРУГОЙ

У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ДВОЙНУЮ АНТИАГРЕГАНТНУЮ ТЕРАПИЮ

Двойная антиагрегантная терапия позволяет снизить риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В настоящее время доступны несколько лекарственных препаратов, ингибирующих P2Y12-рецепторы тромбоцитов, что предполагает не только необходимость выбора оптимальной терапии, но и практическую возможность перехода с одного препарата на другой. В настоящее время имеются ограниченные данные исследований, а также рекомендации, основанные в значительной мере на мнениях экспертов, касающиеся замены одного препарата другим. Существующие возможности изменения двойной антиагрегантной терапии должны приниматься во внимание с целью достижения оптимальных результатов лечения у каждого пациента.

Ключевые слова: *двойная антиагрегантная терапия, деэскалационная терапия, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор.*

A.N. YAKOVLEV, PhD in medicine
Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg

Therapeutic potential of replacement of one antiagregant by another one in patients receiving double antiaggregant therapy

Double antiaggregant therapy reduces the risk of adverse cardiovascular events. There are currently several P2Y12 platelet receptor inhibitors available, which suggests that not only optimal therapy needs to be chosen, but a patient can also be switched from one drug to another. At present, there are limited research data, as well as guidelines based largely on the experts' opinions on replacing one drug by another. The existing options for changing double antiaggregant therapy should be taken into account in order to achieve optimal treatment outcomes for each patient.

Keywords: *double antiaggregant therapy, de-escalation therapy, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor*

Двойная антиагрегантная терапия (ДАТ) – сочетанное применение ацетилсалициловой кислоты и одного из препаратов, блокирующих P2Y12-рецепторы тромбоцитов: клопидогрела, прасугрела или тикагрелора – широко используется у пациентов с острым коронарным синдромом и у больных, подвергнутых плановым чрескожным вмешательствам.

К настоящему времени проведено свыше 35 крупных рандомизированных клинических исследований, посвященных ДАТ, в которые суммарно включено более 225 000 пациентов. Применение ДАТ позволяет достичь снижения риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, при этом в исследованиях обычно оцениваются комбинированные конечные точки, чаще всего включающие смерть от сердечно-сосудистых причин, развитие инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения. Неизбежной платой за предупреждение атеротромботических осложнений является увеличение риска кровотечений. Объем накопленной информации о различных аспектах ДАТ настолько велик, что с 2017 г. данные вопросы выделены в отдельные клинические рекомендации [1]. Исследования в области эффективности и безопасности ДАТ продолжаются, а также формируются новые регистры и базы данных, позволяющие оценивать применение ДАТ в повседневной клинической практике.

Наличие нескольких доступных лекарственных препаратов предполагает необходимость выбора оптимальной терапии с учетом особенностей в зависимости от клинической ситуации [2]. С другой стороны, существует практическая возможность перехода с одного P2Y12-антагониста на другой. Подобные ситуации нередки, но многие аспекты «переключения» между препаратами остаются недостаточно изученными и неопределенными.

ЭСКАЛАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ

Под этим термином подразумевается переход с терапии клопидогрелом (в сочетании с ацетилсалициловой кислотой) на ДАТ, включающую один из препаратов новой генерации, обладающий более выраженным эффектом в отношении подавления агрегационной активности тромбоцитов, с одной стороны, и большим риском развития геморрагических осложнений – с другой.

В исследовании PLATO пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом ST, которым планировалось выполнение первичного чрескожного вмешательства, и пациентам с ОКС без подъема ST независимо от тактики лечения в первые 24 ч с момента дебюта заболевания допускалось назначение нагрузочной дозы тикагрелора (180 мг) независимо от дозы ранее назначенного пациенту клопидогрела, которая могла составлять от 75 до 675 мг [3].

В наблюдательном исследовании TRANSLATE-ACS, отражающем повседневную клиническую практику, переход с терапии клопидогрелом на тикагрелор или прасугрел регистрировался у 11,4% пациентов с ОКС, исходно получавших клопидогрел, преимущественно в момент проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [4].

В исследовании TREAT изучалась безопасность применения ДАТ, включающей тикагрелор, у пациентов с ОКС с подъемом ST, подвергнутых тромболитической терапии. Тикагрелор назначался в среднем через 11 ч после тромболизиса, который проводился на фоне терапии ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелом, так что речь фактически шла о дальнейшем переходе на новый P2Y12-антагонист после введения тромболитика. Исследование продемонстрировало безопасность подобного перехода при наблюдении пациентов в ближайшие 30 дней, но не показало никаких преимуществ такого перехода [5].

В исследовании TRITON-TIMI, в котором оценивалась эффективность и безопасность терапии прасугрелом у пациентов с ОКС, включение больных, уже получивших клопидогрел, не допускалось. Таким образом, возможность и безопасность такого перехода в регистрационном исследовании не оценивалась, и назначение прасугрела пациентам, уже получившим другой P2Y12-антагонист, не рекомендуется [6].

ДЕЭСКАЛАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ

Переход с ДАТ, включающей тикагрелор или прасугрел, на терапию клопидогрелом сопровождается снижением степени подавления агрегационной способности тромбоцитов. У пациентов с высоким риском ишемических событий это может привести к дополнительному увеличению вероятности их наступления; вместе с тем у больных с умеренным и низким риском атеротромботических осложнений может быть достигнут положительный эффект, обусловленный значимым снижением риска кровотечений.

В ранее упоминавшемся исследовании TRANSLATE-ACS у 13,6% пациентов, получавших исходно терапию прасугрелом или тикагрелором, зарегистрирован переход на терапию клопидогрелом. Чаще всего, в 48% случаев, переход осуществлялся в момент выписки из стационара и определялся экономическими соображениями со стороны пациентов. При этом увеличения частоты таких нежелательных событий, как незапланированная реваскуляризация, инфаркт, инсульт или летальный исход, у пациентов, переведенных на терапию клопидогрелом, не наблюдалось (частота событий 8,9% vs 7,7%, p = 0,76) [4].

В рандомизированном исследовании PRAGUE-18 проводилось прямое сравнение терапии прасугрелом и тикагрелором у больных с ОКС с подъемом ST, подвергавшихся первичному чрескожному вмешательству. У ряда пациентов в ходе наблюдения был осуществлен переход на терапию клопидогрелом, причем наиболее часто – в 44,4% случаев перехода с тикагрелора и 34,1% случаях перехода с прасугрела на клопидогрел – изменение терапии осуществлялось по экономическим причинам. В этих случаях перевод на терапию клопидогрелом не приводил к увеличению риска развития ишемических событий (смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт и инсульт), но, напротив, сопровождался значительным снижением риска кровотечений (59%, p = 0,001) [7].

Исследование TOPIC было специально спланировано для оценки деэскалационного подхода при проведении ДАТ. Пациенты с ОКС, подвергнутые ЧКВ в первые 72 ч с момента дебюта заболевания, в течение 30 дней получали терапию тикагрелором или прасугрелом в сочетании с ацетилсалициловой кислотой, затем была проведена рандомизация с переводом половины наблюдавшихся пациентов на терапию клопидогрелом. Наступление конечной точки, включавшей как ишемические события (смерть от сердечно-сосудистых причин, инсульт, госпитализация для экстренной реваскуляризации), так и кровотечения, существенно реже регистрировалось в группе деэскалационной терапии (клопидогрела) [8]. Несмотря на ряд существенных ограничений, обусловленных дизайном, в этом небольшом рандомизированном исследовании были получены данные о возможности и безопасности подобного подхода.

В запланированном субанализе исследования, подисследовании TOPIC-VASP, оценивалась методом агрегометрии остаточная реактивность тромбоцитов на фоне терапии: в случае низкой остаточной реактивности (выраженного подавления агрегации тромбоцитов) – на фоне терапии тикагрелором [9]. Использование лабораторного контроля для решения вопроса о возможности деэскалации ДАТ представляется важным шагом к повышению безопасности и персонализации антиагрегантной терапии.

Исследование TROPICAL-ACS было специально спланировано для оценки возможности перехода с терапии прасугрелом на прием клопидогрела по результатам тестирования агрегационной активности тромбоцитов. Пациентам с ОКС, которым были выполнены чрескожные вмешательства, назначалась ДАТ прасугрелом и ацетилсалициловой кислотой. Перед выпиской больные были рандомизированы на две группы, в одной из которых была продолжена терапия прасугрелом, а у пациентов второй группы осуществлялся непродолжительный переход на терапию клопидогрелом (на 7 дней), после чего определялась остаточная агрегационная активность тромбоцитов. В случае достаточного антиагрегантного эффекта пациенты оставались на терапии клопидогрелом, у остальных (36% пациентов) был возобновлен прием прасугрела. При оценке результатов наблюдения в течение года не было выявлено значимых различий в частоте как ишемических, так и геморрагических событий между группами стандартного и индивидуализированного лечения [10]. Таким образом, изученный в данном исследовании подход не имел преимуществ в сравнении со стандартной терапией, но оказался вполне безопасным. Метод кратковременного перехода на клопидогрел с последующим определением остаточной реактивности тромбоцитов и возможной деэскалацией ДАТ по результатам теста может использоваться с целью существенного снижения стоимости лечения и снижения риска кровотечений на протяжении ближайшего года после перенесенного ОКС.

В случае деэскалации ДАТ в клинической практике возникает вопрос о протоколе перехода с терапии прасугрелом или тикагрелором на клопидогрел. Актуальные рекомендации на основании фармакодинамических исследований и данных регистров предлагают использование нагрузочной дозы клопидогрела 600 мг через 24 ч после приема последней дозы тикагрелора или прасугрела у пациентов с ОКС и тикагрелора у стабильных пациентов. В случае перехода с прасугрела на клопидогрел у стабильных пациентов достаточно назначения 75 мг клопидогрела без нагрузочной дозы спустя 24 ч после приема последней дозы прасугрела [1]. В недавно опубликованном одноцентровом открытом фармакодинамическом исследовании SWAP-4 различия в динамике показателя агрегационной активности тромбоцитов при назначении 600 или 75 мг клопидогрела через 24 ч после приема последней дозы тикагрелора касаются только первых 48 ч, не имеет существенных различий назначение нагрузочной дозы клопидогрела через 24 или 12 ч после отмены тикагрелора, также в небольшой группе пациентов не зарегистрировано существенного влияния генотипа CYP2C19 на фармакодинамику перехода с одного препарата на другой, что наводит на мысль об отсутствии клинически значимых различий между различными схемами перехода, однако эта позиция требует подтверждения в дальнейших исследованиях [11].

КЛИНИЧЕСКИЕ СИТУАЦИИ, В КОТОРЫХ МОЖЕТ РАССМАТРИВАТЬСЯ ДЕЭСКАЛАЦИЯ ДАТ

В ряде клинических ситуаций у пациентов, которым инициирована ДАТ, включающая тикагрелор или прасугрел, может рассматриваться возможность или необходимость перехода на ДАТ с использованием клопидогрела.

1. Развитие геморрагических осложнений или крайне высокий риск их наступления. В некоторых случаях основанием для обсуждения возможности деэскалации терапии может быть не только состоявшееся кровотечение, но и крайне высокий риск его развития (наличие потенциального источника). В подобных случаях следует рассматривать переход на терапию клопидогрелом без нагрузочной дозы [12].
2. Непереносимость препарата, аллергические реакции или развитие иных осложнений, а также выявление (или появление) противопоказаний к его применению.
3. Необходимость постоянной пероральной антикоагулянтной терапии.
4. Отказ пациента от продолжения терапии из экономических соображений или недоступность препарата по иным причинам.
5. Низкий риск атеротромботических и ишемических событий, определенный в ходе повторной оценки. Преимущества терапии новыми P2Y12-антагонистами продемонстрированы у пациентов с промежуточным и высоким риском ишемических событий, а также если терапия этими препаратами в остром периоде ОКС была инициирована у пациента, не имеющего критериев высокого или промежуточного риска, или оценка риска изменилась по результатам выполнения коронарографии (например, отсутствие предполагаемого клинически тяжелого обструктивного, многососудистого поражения) [3, 6].

Таким образом, необходимость замены одного антиагрегантного препарата на другой является нередкой клинической проблемой. В настоящее время имеются ограниченные данные исследований, как фармакодинамических, так и клинических, касающиеся данной проблемы, а также рекомендации, основанные в значительной мере на мнениях экспертов [1]. В последнее время шире обсуждаются вопросы, связанные с возможностями снижения стоимости лечения без негативного влияния на результаты и персонифицированного подхода в выборе терапии. С практической точки зрения известные на сегодняшний день возможности изменения двойной антиагрегантной терапии должны приниматься во внимание с учетом индивидуальной клинической ситуации с целью достижения оптимальных результатов лечения у каждого пациента.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Valgimigli M et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal,* 2018, 39: 213–254.
2. Яковлев А.Н. Антиагреганты в кардиологии: выбор оптимальной терапии для каждого пациента. *Медицинский совет* 2015;12:34-43./ Yakovlev AN. Antiaggregants in cardiology: the choice of optimal therapy for each patient. *Meditsinsky Sovet*, 2015; 12: 34-43.
3. James S et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y12 receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Am Heart J.* 2009, 157(4): 599-605.
4. Bagai A et al. 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(6): 499-508.
5. Berwanger O et al. Ticagrelor vs Clopidogrel After Fibrinolytic Therapy in Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *JAMA Cardiol*, 2018. doi: 10.1001/jamacardio.2018.0612.
6. Wiwott SD et al., Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2007, 357: 2001-2015.
7. Motovska Z et al. One year Outcomes of Prasugrel Versus Ticagrelor In Acute Myocardial Infarction Treated With Primary Angioplasty: The PRAGUE-18 Study. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(4): 371-381.
8. Cuisset T et al. 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, 38(41): 3070-3078.
9. Deharo P et al. Benefit of Switching Dual Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome According to On-Treatment Platelet Reactivity The TOPIC-VASP Pre-Specified Analysis of the TOPIC Randomized Study. *JACC: Cardiovascular Interventions,* 2017, 10(24): 2560–2570.
10. Sibbing D et al. 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, 390(10104): 1747–1757.
11. Franchi F. et al. Pharmacodynamic Effects of Switching From Ticagrelor to Clopidogrel in Patients With Coronary Artery Disease: Results of the SWAP (Switching Antiplatelet Therapy)-4 Study. *Circulation,* 2018. doi: CIRCULATIONAHA.118.033983.
12. Angiolillo DJ. et al. International Expert Consensus on Switching Platelet P2Y12 Receptor-Inhibiting Therapies. *Circulation.* 2017;136(20):1955-1975.

ЗАЩИЩАЯ ТРУД ВРАЧА, СНИЖАЕТ РИСКИ ПАЦИЕНТОВ[1,2]

Плавикс® – универсальный* антиагрегант, который может применяться при различных подходах к лечению ОКС[2-4]

Коплавикс® – двойная антиагрегантная терапия пациентов с ОКС в одной таблетке[5,6]

Плавикс®/ Коплавикс®

* Под словом «универсальный» подразумевается возможность применения препарата Плавикс® при любой стратегии лечения острого коронарного синдрома в соответствии с инструкцией: Вторичная профилактика атеротромботических осложнений: У взрослых пациентов после недавно перенесённого инфаркта миокарда (с давностью от нескольких дней до 35 дней), недавно перенесённого инсульта (с давностью от 7 дней до 6 месяцев) или при диагностированной окклюзионной болезни периферических артерий. Острый коронарный синдром без подъёма сегмента ST (нестабильная стенокардия/инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которые должны получать медикаментозное лечение, и пациентов, которым показано чрескожное коронарное вмешательство (со стентированием или без стентирования) или аортокоронарное шунтирование (АКШ). Приём клопидогрела снижал частоту комбинированной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда или инсульт, а также частоту комбинированной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда, инсульт, рефрактерную ишемию. Острый инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST. Приём клопидогрела снижал смертность от любых причин, а также частоту комбинированной конечной точки, включавшей смерть, повторный инфаркт миокарда или инсульт. Может применяться для профилактики атеротромботических и тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией).

1. Под защитой труда врача подразумевается снижение риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ОКС без подъёма сегмента ST [CURE Trial Investigators. N. Engl. J. Med. 2001; 345: 494–502: Mehta S.R., et al. PCI-CURE study Lancet. 2001; 358: 527–533] и у пациентов с ОКС с подъёмом сегмента ST [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: 28.02.2018. **3.** Ibanez B., et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J. 2018; 39(2): 119–17. **4.** 2015 ESC guidelines for the management of ACS in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal. 2016; 37: 267–315. **5.** Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Коплавикс®. Регистрационный номер: ЛП-000163; дата обновления: 14.03.2018. **6.** Под двойной терапией подразумевается фиксированная комбинация двух антиагрегантов.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата 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. Вторичная профилактика атеротромботических осложнений: У взрослых пациентов после недавно перенесённого инфаркта миокарда (ИМ) (с давностью от нескольких дней до 35 дней), недавно перенесённого ишемического инсульта (ИИ) (с давностью от 7 дней до 6 месяцев) или при диагностированной окклюзионной болезни периферических артерий. У взрослых пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС): ОКС без подъёма сегмента ST (нестабильная стенокардия/инфаркт миокарда без зубца Q), включая пациентов, которые должны получать медикаментозное лечение, и пациентов, которым показано чрескожное коронарное вмешательство (со стентированием или без стентирования) или аортокоронарное шунтирование (АКШ). Острый инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST. Профилактика атеротромботических и тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), имеющих как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, которые не могут принимать АВК или в случае неприятия пациентом лечения АВК, показан приём клопидогрела в комбинации с АСК. 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. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. При умеренной печёночной недостаточности; при почечной недостаточности; при заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений; у пациентов, у которых имеется повышенный риск развития кровотечения (см. полную инструкцию по применению). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Клопидогрел следует принимать внутрь независимо от приёма пищи. ИМ, ИИ и диагностированная окклюзионная болезнь периферических артерий: 75 мг один раз в сутки. ОКС без подъёма сегмента ST: лечение клопидогрелом следует начинать с однократного приёма нагрузочной дозы 300 мг, а затем продолжать его приём в дозировке 75 мг один раз в сутки. Одновременно с клопидогрелом необходимо принимать АСК в дозировке от 75 до 325 мг 1 раз в сутки. ОКС с подъёмом сегмента ST: суточная доза клопидогрела составляет 75 мг однократно и принимается вместе с АСК с применением или без применения тромболитиков. Приём клопидогрела можно начинать как с нагрузочной дозы, так и без неё. У пациентов старше 75 лет лечение клопидогрелом должно начинаться без приёма его нагрузочной дозы. ФП: Клопидогрел следует принимать в суточной дозе 75 мг. 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/ПВДХ и фольги алюминиевой или ПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой. По 2 блистера по 14 таблеток; по 10 блистеров по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР. П №015542/01. дата последнего изменения инструкции: 28.02.2018. С подробной информацией о препарате ознакомьтесь в официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Плавикс®. Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru**

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Коплавикс®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ. Ацетилсалициловая кислота + клопидогрел. ДЕЙСТВУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА. Клопидогрела гидросульфат в форме II – 97,875 мг (в пересчёте на клопидогрел – 75 мг), ацетилсалициловая кислота – 100 мг. Фармакотерапевтическая группа: антиагрегантное средство.
Код АТХ: B01AC30. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА. Таблетки, покрытые плёночной оболочкой. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ. Комбинированный препарат показан для применения у пациентов, которые уже получают одновременно клопидогрел и ацетилсалициловую кислоту. Вторичная профилактика атеротромботических осложнений у взрослых пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС): 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 тромболизиса. Профилактика атеротромботических и тромбоэмболических осложнений у взрослых пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), имеющих как минимум один фактор риска развития сосудистых осложнений, которые не могут принимать АВК или в случае неприятия пациентом лечения АВК, показан приём клопидогрела в комбинации с АСК. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. Повышенная чувствительность к любому из вспомогательных веществ препарата; тяжёлая печёночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); тяжёлая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) – из-за содержания в составе препарата ацетилсалициловой кислоты [АСК]); острое кровотечение; бронхиальная астма, индуцируемая приёмом салицилатов и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); синдром бронхиальной астмы, ринита и рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух, гиперчувствительность к НПВП; мастоцитоз; редкие наследственные состояния: непереносимость галактозы; непереносимость лактозы вследствие дефицита лактазы; синдром мальабсорбции глюкозы-галактозы; беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ. При умеренной печёночной недостаточности (7–9 баллов по шкале Чайлд-Пью); при почечной недостаточности лёгкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина 60–30 мл/мин); при травмах, хирургических вмешательствах, включая инвазивные кардиологические процедуры или хирургические вмешательства; при заболеваниях, при которых имеется предрасположенность к развитию кровотечений, особенно внутриглазных или желудочно-кишечных; при недавно перенесённом преходящем нарушении мозгового кровообращения или ишемическом инсульте; при бронхиальной астме и аллергии в анамнезе; при указаниях анамнеза на аллергические и гематологические реакции на другие тиенопиридины (такие как тиклопидин, прасугрел) (см. полную инструкцию по применению). СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Коплавикс® следует принимать 1 раз в сутки вне зависимости от приёма пищи. ОКС: приём 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. ФП: 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 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР. ЛП-000163, дата последнего изменения инструкции: 14.03.2018. С подробной информацией о препарате ознакомьтесь в официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Коплавикс®. Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru**

SANOFI

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.
Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция). 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru
SARU.CLO.18.03.0593

РЕКЛАМА

10.21518/2079-701X-2018-5-58-63

А.М. ЕСАЯН, д.м.н., профессор, **А.Н. НИМГИРОВА**
Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

АНТАГОНИСТЫ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

НОВЫЕ РАСШИРЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДЛЯ КАРДИО- И НЕФРОПРОТЕКЦИИ

В статье описаны современные представления о роли альдостерона в прогрессировании кардиоваскулярных и почечных заболеваний. Обсуждаются вопросы эффективности и безопасности антагонистов минералокортикоидных рецепторов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, на разных стадиях хронической болезни почек, включая терминальную почечную недостаточность, диализную терапию, трансплантацию почки.

Ключевые слова: *альдостерон, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, диализ, трансплантация почки.*

A.M. ESAYAN, MD, Prof., A.N. NIMGIROVA
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University

MINERALOCORTICOID RECEPTOR ANTAGONISTS: NEW EXTENDED ROLES IN CARDIO- AND NEPHROPROTECTION

The article presents the contemporary views of the role of aldosterone in the progression of cardiovascular and renal diseases. It addresses matters related to the efficacy and safety of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with chronic heart failure, chronic kidney disease at various stages including terminal renal failure, dialysis therapy, and kidney transplantation.

Keywords: *aldosterone, mineralocorticoid receptor antagonists, heart failure, chronic kidney disease, dialysis, kidney transplantation.*

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее место в мире как причина летальности (около 30% всех смертей) и потери трудоспособности (10%) [1]. Проблема особо актуальна для пациентов с сопутствующей дисфункцией почек, при том что у каждого четвертого пациента с ССЗ имеет место нарушение функции почек, а распространенность ХБП в общей популяции в мире, по примерным оценкам, составляет около 10%, имея тенденцию к неуклонному росту [2, 3]. В первую очередь это следствие старения населения, растущего числа лиц с сахарным диабетом (СД), артериальной гипертензией (АГ), ожирением [4].

Кардиоваскулярная патология является причиной смерти каждого второго пациента с ХБП, что в 20–40 раз выше, чем в общей популяции [5]. В такой ситуации поиск возможностей для кардио- и нефропротекции чрезвычайно актуален. При этом основными факторами, определяющими повреждения почек и сердечно-сосудистой системы, считаются ангиотензин II (AII) и альдостерон. Эффекты AII в этих процессах и подходы к воздействию на него достаточно хорошо изучены. Однако значению альдостерона как независимому фактору развития и прогрессирования кардиоваскулярных и почечных повреждений внимание стали уделять сравнительно недавно [6, 7].

ЭФФЕКТЫ АЛЬДОСТЕРОНА

Ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС) отводят ключевую роль в прогрессировании ХБП и развитии кардиоваскулярных осложнений [8]. Так, у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, у которых обычно очень низкий уровень AII, отмечена существенно более высокая частота гипертрофии левого желудочка [9], альбуминурии [10] и инсульта [11] по сравнению с пациентами, страдающими эссенциальной АГ. Самостоятельная патогенетическая роль альдостерона в развитии кардиальных повреждений была доказана в экспериментальных моделях минералокортикоидной гипертензии, согласно которым 6–8-недельная экспозиция альдостероном приводила к развитию фиброза миокарда [12, 13]. В то же время миокардиофиброз, протеинурия и сосудистые повреждения были предупреждены адреналэктомией, устранившей состояние гиперальдостеронизма. Подобный кардиопротективный эффект наблюдался также при назначении селективного антагониста рецепторов альдостерона эплеренона [14].

Напротив, у адреналэктомизированных крыс с экзогенным введением альдостерона указанный протективный эффект отсутствовал [15].

Традиционно считалось, что альдостерон в первую очередь участвует в регуляции гомеостаза натрия, калия и воды в организме. Однако в настоящее время появилась новая парадигма в оценке роли альдостерона в организме. В частности, альдостерон вовлечен в процессы, приводящие к вазоконстрикции, развитию фиброза, воспаления и оксидативного стресса [16, 17]. Хроническая экспозиция альдостерона приводит к повреждению сосудов, сердца, почек независимо от уровня артериального давления (АД) [18, 19].

Альдостерон – стероидный гормон, синтезируемый кортикальным слоем надпочечников.

Эффекты альдостерона опосредованы активацией минералокортикоидных рецепторов (МР). Последние были идентифицированы в эпителиальных и неэпителиальных тканях, включая почки, кишечник, сосуды, мозг, сердце и жировую ткань. Кроме хорошо изученного действия в почках, таких как реабсорбция натрия с сопутствующей экскрецией калия и ионов водорода, в организме широко представлены эффекты альдостерона в активации симпатической нервной системы, оксидативного стресса, воспаления, ремоделирования, апоптоза и фиброза как в эксперименте, так и в клинике [20, 21].

Распространенность ХБП в общей популяции в мире, по примерным оценкам, составляет около 10%, имея тенденцию к неуклонному росту. В первую очередь это следствие старения населения, растущего числа лиц с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, ожирением

Помимо классических эпителиальных МР, идентифицированы также неэпителиальные МР, локализованные в кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках миокарда, сосудов, почек и центральной нервной системы [22]. Доказано также, что в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов и миокарда синтезируется локальный тканевой альдостерон [22].

Альдостерон способствует фиброзу тканей посредством индукции воспаления и фибриноидного некроза мелких артерий и артериол, прямого воздействия на соответствующие рецепторы, локализованные в цитозоле фибробластов сосудов, непосредственным повреждением миокарда путем стимуляции апоптоза кардиомиоцитов [22]. Свой вклад вносит и воздействие альдостерона на систему фибринолиза через влияние на ингибиторы и активаторы плазминогена, также способствуя процессам фиброзирования [23].

Альдостерон посредством активации МР вовлечен в процессы ремоделирования сердца и развития сердечной недостаточности [24].

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ХБП

В мире зарегистрировано более 23 млн больных с ХСН [26].

У лиц с ХБП сердечная недостаточность встречается значительно чаще, чем в общей популяции [27]. Ожидаемая продолжительность жизни пациентов с ХБП и гипертрофией левого желудочка – прекурсора хронической СН – примерно 38 месяцев [28].

Результаты исследования RALES (The Randomized Aldactone Evaluation Study) [29] показали, что назначение антагониста МР (АМР) спиронолактона в дополнение к стандартной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), петлевых диуретиков, а также дигоксина приводило к существенному снижению смертности (на 30%) у пациентов с тяжелой СН (NYHA III-IV) и частоты госпитализаций, обусловленных ухудшением течения СН (на 35%).

В исследовании EPHESUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators) селективный АМР – эплеренон в комбинации с иАПФ или блокатором рецепторов AII существенно снизил частоту кардиоваскулярных событий и смерти у пациентов с дисфункцией левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда [30].

В более позднем рандомизированном клиническом исследовании EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) эплеренон в дозе 50 мг показал достоверные преимущества по сравнению с плацебо также у пациентов с умеренной систолической дисфункцией (NYHA II), принимавших стандартную терапию иАПФ или/и БРА, бета-блокаторами в оптимальных дозировках [31].

Rossi G.P. et al. [32] установили, что у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом назначение АМР приводило к сопоставимому с адреналэктомией снижению АД и выраженности ремоделирования сердца.

По результатам исследовании PATHWAY-2 [33] спиронолактон имел значимое преимущество по сравнению с альфа- и бета-блокаторами в снижении АД у пациентов с резистентной гипертензией – важнейшим фактором ремоделирования сердца и СН.

Полученные результаты стали весомым основанием для включения АМР в клинические рекомендации в качестве препаратов первого ряда по лечению пациентов с СН и сниженной фракцией выброса (£ 35%) [34]. Европейские эксперты рекомендуют назначать АМР при фракции выброса £ 40% [35].

АНТАГОНИСТЫ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ И ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Разумеется, после завершения исследования RALES, представившего феноменальные результаты по улучшению выживаемости у больных с тяжелой хронической СН [29], частота назначения спиронолактона резко возросла. Однако довольно быстро появились также сообщения о риске развития гиперкалиемии, в т. ч. фатальной, или почечной дисфункции у пациентов, получавших терапию спиронолактоном. В частности, Juurlink D.N. et al. [36] в популяционном исследовании у пациентов с СН в возрасте 66 лет и старше показали, что частота назначения АМР возросла в три раза и вдвое – число госпитализаций по поводу гиперкалиемии и связанных с ней летальных исходов. Анализируя причины таких негативных результатов, авторы обнаружили серьезные недостатки в селекции пациентов: более трети из них не соответствовали критериям включения в исследование RALES. В частности, 17% имели выраженное снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) – <30 мл/мин/1,73 м^2, у 23% исходный уровень калия в сыворотке превышал 5 ммоль/л и 17% продолжали при-

нимать калиевые добавки. Другие факторы, повышающие риск гиперкалиемии, включали неадекватный мониторинг калиемии, сахарный диабет, сопутствующую терапию бета-адреноблокаторами и неадекватно высокие дозы спиронолактона.

Cruz C.S. et al. [37] у пациентов с СН III-IV, леченных иАПФ (n = 49) или иАПФ + спиронолактон (n = 51), обнаружили существенно большую частоту гиперкалиемии: 1 и 15 соответственно.

Важнейшими предикторами гиперкалиемии были СН IV класса, нарастание уровня креатинина сыворотки после начала лечения и сахарный диабет. Аналогичные результаты были получены другой группой авторов [38].

Тем не менее в недавней работе Lauren B. et al. [39] было показано, что у пациентов с СН и сопутствующим сахарным диабетом или ХБП при терапии АМР, несмотря на более высокий риск гиперкалиемии и острого повреждения почек (ОПП), вероятность повторных госпитализаций от любых причин была значимо ниже. При этом риск побочных эффектов терапии АМР у пациентов был преимущественно сопряжен с пограничной или сохранной фракцией выброса, но не с более выраженной СН. Авторы полагают, что у популяции пациентов высокого риска СН выгода от терапии МРА перевешивает риски нежелательных лекарственных реакций.

Таким образом, хотя роль АМР при фракции выброса более 35% остается не совсем определенной, тем не менее польза от их применения у коморбидных пациентов с АГ, СД и ХБП может быть существенной. В частности, АМР могут быть успешно применены при резистентной АГ независимо от состояния сократительной функции миокарда [40]. Назначение АМР на фоне приема иАПФ или БРА может усилить антипротеинурический эффект при ХБП и диабетической нефропатии [41], а также замедлить прогрессирование ХБП [42, 43].

Результаты ряда исследований показали важную роль альдостерона в повреждении почечной паренхимы за счет оксидативного стресса, воспалительных и фибротических процессов. Уровень альдостерона плазмы прямо коррелирует с выраженностью протеинурии и отрицательно – с рСКФ [44].

Почти у 50% пациентов с ХБП, несмотря на прием иАПФ или БРА, уровень альдостерона нарастает в течение первого года лечения вследствие т. н. феномена ускользания [45].

Логично предположить, что АМР могут способствовать дальнейшему подавлению РААС за счет прямого подавления синтеза альдостерона. Bomback A.S. et al. [46] допустили, что спиронолактон, в силу эффективности в малых дозах, дешевизны, относительно редких, легко выявляемых нежелательных лекарственных реакций, мог бы стать «почечным аспирином», назначаемым практически всем пациентам с ХБП. Действительно, при добавлении АМР (таких как спиронолактон или эплеренон) к стандартной терапии иАПФ или БРА приводило почти к 50%-ному снижению протеинурии [47]. При этом такой эффект был достигнут при применении низких доз спиронолактона (всего лишь 12,5–25 мг в день), что не способно повлиять на диурез или значимо снизить АД.

Нефропротективный, антипротеинурический эффект АМР был доказан у пациентов не только с АГ или СД, но и при недиабетических гломерулярных заболеваниях (идиопатические и вторичные гломерулонефриты), при которых, несмотря на адекватную иммуносупрессию и прием иАПФ или БРА, прогрессируют фибротические изменения паренхимы [47].

Это было подтверждено также в эксперименте на модели волчаночного нефрита [48].

Тем не менее во избежание развития гиперкалиемии целесообразно назначить АМР на ранних стадиях ХБП, соблюдать особую осторожность при СКФ 30–60 мл/мин и избегать их у лиц с СКФ менее 30 мл/мин.

АНТАГОНИСТЫ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ У ДИАЛИЗНЫХ ПАЦИЕНТОВ

В мире примерно 2 млн людей с терминальной почечной недостаточностью получают лечение программным диализом. Ежегодная летальность таких пациентов достигает 20%, и основной причиной смерти у них является сердечно-сосудистая патология [49]. Среди таких пациентов очень высока частота атеросклеротических изменений, АГ, гипергидратации, способствующих ремоделированию сердца с развитием СН и аритмий [50].

При этом у диализных пациентов уровень альдостерона резко повышен и многократно превышает референсные значения [51–53] со всеми вытекающими отсюда последствиями. Но как бы ни казалось парадоксальным, АМР можно достаточно безопасно применять у таких больных, т. к. риск гиперкалиемии минимален вследствие отсутствия почечных эффектов альдостерона. Пилотные исследования по безопасности применения спиронолактона у пациентов на гемодиализе (ГД) показали, что у диализных больных с олигоанурией допустимо применение малых доз препарата без риска получения гиперкалиемии [54, 55].

Мы одними из первых в проспективном контролируемом 6-месячном наблюдении у 38 больных на программном гемодиализе изучили воздействие спиронолактона на ремоделирование сердца и состояние эндотелия, сравнив его с сопоставимой по другим характеристикам контрольной группой, не получавшей АМР [56–59]. Лечение спиронолактоном в дозе 25 мг 1 раз в день в течение 6 месяцев привело к значимому улучшению параметров ремоделирования сердца и улучшению показателей дисфункции эндотелия, в отличие от группы пациентов, не принимавших АМР (n = 54). У последних отмечалось дальнейшее ухудшение изученных параметров.

В дальнейшем в прямом сравнительном исследовании мы изучили также динамику ремоделирования сердца в двух группах гемодиализных пациентов, одна из которых принимала иАПФ + БРА, другая, кроме иАПФ + БРА, принимала также спиронолактон, и установили значимое преимущество дополнительного назначения спиронолактона (эхокардиографические параметры) [60].

Важно, что за весь период наблюдения мы не имели ни одного случая развития гиперкалиемии, связанной с приемом спиронолактона.

Первая публикация о результатах уже двойного слепого плацебо-контролируемого исследования у ограниченного числа гемодиализных пациентов (n = 11) была представлена Taheri S. et al. [61]. Авторы отметили значимое улучшение фракции изгнания (на 6%) и уменьшение массы миокарда левого желудочка на 8,4 г/м^2 при терапии спиронолактоном в дозе 25 мг 3 раза в неделю. В контрольной группе динамики по изучаемым показателям не наблюдалось.

Та же группа авторов получила аналогичные результаты у больных на перитонеальном диализе [62].

В более крупном исследовании японских авторов (309 гемодиализных пациентов, 3 года наблюдения) кардиоваскулярная и цереброваскулярная смертность или госпитализации в группе спиронолактона составили 5,7% против 12,5% среди пациентов, не принимавших АМР (p = 0,017) [63]. По показателю общей летальности также было установлено явное преимущество спиронолактона – 6,4 и 19,75% соответственно. В группе спиронолактона гиперкалиемия была отмечена у 2% пациентов, гинекомастия – у 10%.

Чилийские исследователи в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании показали, что прием спиронолактона в дозе 50 мг 3 раза в неделю в конце диализной сессии в течение 2 лет привело к значимому уменьшению толщины комплекса интима-медиа сонной артерии, тогда как в группе плацебо данный показатель нарастал [64].

В настоящее время продолжается стартовавшее в 2013 г. крупное рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование спиронолактона у гемодиализных больных ALCHEMIST (ALdosterone Antagonist Chronic HEModialysis Interventional Survival Trial) [65]. Запланирован набор 825 пациентов для изучения первичной конечной точки – времени до развития нефатального инфаркта миокарда или госпитализации в связи с развитием СН или нефатального инсульта или кардиальной смерти. Срок завершения исследования – 2024 г. Будем надеяться, что полученные результаты ответят на вопросы о месте АМР в лечении бальных с терминальной почечной недостаточностью.

АНТАГОНИСТЫ АЛЬДОСТЕРОНА У РЕЦИПИЕНТОВ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА

Аллотрансплантация почки (АТП) является предпочтительным методом лечения терминальной почечной недостаточности. Несмотря на то что у данной категории пациентов высок уровень смертности от множества причин по сравнению с общей популяцией, успешная трансплантация приближает функцию почек к нормальной, освобождает пациента от строгого графика гемодиализа и значительно увеличивает продолжительность жизни.

Благодаря успехам в области хирургической техники, фармакотерапии и профилактики оппортунистических инфекций функционирование аллотрансплантата и выживаемость пациентов существенно возрастают. Это привело к тому, что смертность и инвалидизация от кардиоваскулярных осложнений по своей значимости превзошли инфекции и раннюю потерю трансплантата вследствие острого отторжения. Основной угрозой для выживаемости трансплантата и пациента в настоящее время являются поздние осложнения – ССЗ (ремоделирование сердца, СН и т. д.) и прогрессирующее снижение функции аллотрансплантата в отдаленном периоде вследствие неминуемо возникающих фиброзных изменений паренхимы почки (т.н. интерстициальный фиброз и канальцевая атрофия – ИФ/КА) [66].

После успешной АТП у многих пациентов наблюдается постепенное улучшение геометрии сердца, однако примерно через 2 года, по мере нарастания фибротических изменений в почечной паренхиме, параметры ремоделирования вновь нарастают. Так, Rigatto C. et al. [67] отметили, что сокращение массы и объема ЛЖ после трансплантации почек, как правило, ограничивается первыми двумя годами с последующей стабилизацией или же ухудшением указанных эхокардиографических параметров на третий и четвертый годы после АТП.

Нефропротективный, антипротеинурический эффект АМР был доказан у пациентов не только с АГ или СД, но и при недиабетических гломерулярных заболеваниях (идиопатические и вторичные гломерулонефриты)

В дальнейшем, по мере закономерного постепенного угасания функции трансплантата (с той или иной скоростью) и, следовательно, прогрессирования ХБП, вновь включаются рено-кардиальные процессы ремоделирования сердца [68].

По нашим данным, это обусловлено постепенным нарастанием почечной дисфункции вследствие прогрессирования ИФ/КА. При этом одним из важнейших факторов прогрессирующего фиброза паренхимы почки является уровень фактора роста фибробластов 23-го типа [68].

Большую роль играют также повторные эпизоды острого отторжения, а также иммуносупрессивная терапия ингибиторами кальциневрина (ИКН) [69].

ИКН являются препаратами первого ряда для подавления острого и хронического отторжения почечного трансплантата. Тем не менее нефротоксичность этих препаратов (особенно при неадекватном контроле их концентраций) со временем приводит к ИФ/КА, по-видимому, вследствие воздействия на почечную гемодинамику и прямой стимуляции процессов фиброзирования. Показано положительное влияние АМР на СКФ и подавление фиброза при экспериментальной острой и хронической нефротоксичности ИКН [70–72].

Клинические исследования у реципиентов АТП немногочисленны из-за опасений в развитии гиперкалиемии на фоне терапии ИКН и сниженной клубочковой

фильтрации. Однако Bertocchio J.P. et al. [73] не обнаружили значимой гиперкалиемии при назначении эплеренона в ежедневной дозе 25 мг в течение 8 недель у реципиентов АТП со средней рСКФ 41 мл/мин, принимавших циклоспорин А.

Medeiros M. et al. [74] у 24 детей с АТП с доказанной при биопсии нефропатией, вызванной ИКН, отметили тенденцию к меньшей выраженности тубулоинтерстициального фиброза при приеме эплеренона по сравнению с контрольной группой.

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

При всех преимуществах АМР, конечно же, нельзя забывать о рисках, связанных с приемом препаратов данного класса у пациентов с компрометированной функцией почек в силу их способности вызвать гиперкалиемию. Поэтому:

1) не следует опасаться назначения АМР у пациентов с ХБП при СКФ 60 мл/мин и выше;
2) нужно соблюдать осторожность при СКФ в пределах 45–59 мл/мин с диетическими ограничениями суточного потребления калия не более 2 г/сут и при необходимости – назначение тиазидовых или петлевых диуретиков;
3) нецелесообразно принимать АМР при СКФ менее 30 мл/мин, в т. ч. у пациентов с трансплантированной почкой, за исключением случаев стойкой гипокалиемии (гиперальдостеронизм), при тщательном мониторинге уровня калия сыворотки крови;
4) АМР можно назначать пациентам, получающим терапию программным диализом с целью кардиопротекции.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/en/.
2. 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.
3. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16: 180-188.
4. Chudek et al. The prevalence of chronic kidney disease and its relation to socioeconomic conditions in an elderly Polish population: results from the national population-based study PolSenior. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29: 1073–1082.
5. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 1998, 9(12 suppl): 16–23.
6. Карабаева А.Ж. Альдостерон, сердечно-сосудистая система и почки. *Нефрология*, 2006, 1(10): 25-34./ Karabaeva AZh. Aldosterone, cardiovascular system and kidneys. *Nefrologiya*, 2006, 1 (10): 25-34
7. Fander JW. Minireview: Aldosterone and Mineralocorticoid Receptors: Past, Present, and Future. *Endocrinology*, 2010, 151(11): 5098-5102.
8. Brown NJ. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis. *Nat Rev Nephrol*, 2013, 9(8): 459–69. 10.1038/nrneph.2013.110.
9. Rossi GP, Sachetto A, Visentin P. et al. Changes in left ventricular anatomy and function in hypertension and primary aldosteronism. *Hypertension*, 1996, 27: 1039–1045.
10. Halimi J-M, Mimram A. Albuminuria in untreated patients with primary aldosteronism or essential hypertension. *J Hypertens*, 1995, 13: 1801–1802.
11. Nishimura M, Uzu T, Fuji T et al. Cardiovascular complications in patients with primary aldosteronism. *Am J Kidney Dis*, 1999, 33: 261–266.
12. Weber KT, Brilla CG, Campbell SE et al. Myocardial fibrosis – role of angiotensin II and aldosterone. *Basic Res Cardiol*, 1993, 88(Suppl 1): 107–124.
13. Young M, Head G, Funder JW. Determinants of cardiac fibrosis in experimental hypermineralocorticoid states. *Am J Physiol*, 1995, 269: E657–E662.
14. Stier CT. Eplerenone: a selective aldosterone blocker. *Cardiovasc Drug Rev*, 2003, 21(3): 169–84. 10.1111/j.1527-3466.2003.tb00114.x
15. Rocha R, Funder JW. The pathophysiology of aldosterone in the cardiovascular system. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 970: 89–100.
16. Карабаева А.Ж., Есаян А.М., Каюков И.Г. Влияние полиморфизма гена альдостеронсинтазы на концентрацию альдостерона плазмы, функцию эндотелия, величину артериального давления и состояние миокарда левого желудочка у больных с хронической болезнью почек. *Вестник Санкт-Петербургского университета*, 2008, 1(серия 11): 24-31./ Karabaeva AZh., Yesayan AM., Kayukov IG. Effect of aldosterone synthase gene polymorphism on plasma aldosterone concentration, endothelial function, blood pressure value and left ventricular myocardium in patients with chronic kidney disease. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo Universiteta*, 2008, 1 (series 11): 24-31.
17. Mortensen LA, Bistrup C, Thiesson HC. Does Mineralocorticoid Receptor Antagonism Prevent Calcineurin Inhibitor-Induced Nephrotoxicity? *Front Med*, 2017, 4: 210. doi: 10.3389/fmed.2017.00210.
18. Карабаева А.Ж. Дисфункция эндотелия в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический вестник*, 2006, 3(11): 22-27./ Karabaeva AZh. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *Terapevticheskiy Vestnik*, 2006, 3 (11): 22-27
19. Funder JW. Minireview: aldosterone and mineralocorticoid receptors: past, present, and future. *Endocrinology*, 2010, 151(11): 5098–5102.
20. Карабаева А.Ж., Есаян А.М., Каюков И.Г. и соавт. Влияние спиронолактона на гипертрофию миокарда левого желудочка у крыс генетической линии Wistar с экспериментальной уремией. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, 2008, 6: 659-663./ Karabaeva AZh., Yesayan AM, Kayukov IG, et al. The impact of spironolactone on left ventricular myocardial hypertrophy in Wistar rats with experimental uremia. *Byulleten' Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny*, 2008, 6: 659-663
21. Guichard JL, Clark D III, Caloun DA. Aldosterone receptor antagonists: current perspectives and therapies. *Vasc Health Risk Manag*, 2013, 9: 321-31.
22. Fuller PJ, Young MJ. Mechanisms of mineralocorticoid action. *Hypertension*, 2005, 46: 1227-1246.
23. Ponda MP, Hostetter ThH. Aldosterone antagonism in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006, 1: 668-667.
24. Galuppo P, Bauersachs J. Mineralocorticoid receptor activation in myocardial infarction and failure: Recent advances. *Eur J Clin Invest*, 2012, 42: 1112–1120.
25. Messaoudi S, Azibani F, Delcayre C, Jaisser F. Aldosterone, mineralocorticoid receptor, and heart failure. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 350: 266–272.
26. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure. *Circ Res*, 2013 August 30, 113(6): 646–659.
27. Foley RN, Murray AM, Li S, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16: 489–95.
28. Parfrey PS, Harnett JD, Foley RN. Heart failure and ischemic heart disease in chronic uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 1995, 4: 105–10.
29. 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 Sep 2, 341(10): 709-17.
30. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2003, 348: 1309-1321.
31. Zannad F, McMurray JJ, Drexler H et al. Rationale and design of the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And SurvIval Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Eur J Heart Fail*, 2010, 12: 617-622.
32. Rossi GP et al. Long-term control of arterial hypertension and regression of left ventricular hypertrophy with treatment of primary aldosteronism. *Hypertension*, 2013, 62: 62-69.
33. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2013, 128: e240–e327.
34. Williams B, MacDonald TM, Morant S, 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: 2059–2068.
35. Piontkowski P, Voors A, Anker S, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, 2016, 37(27): 2129–2200.
36. Juurlink DN, Mamdani MM, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med*, 2004, 351:543–51.
37. Cruz CS, Cruz AA, Marcilio de Souza CA. Hyperkalaemia in congestive heart failure patients using ACE inhibitors and spironolactone. *Nephrol Dial Transplant*. 2003, 18: 1814–1819.
38. Schepkens H, Vanholder R, Billiouw JM, Lameire N. Life-threatening hyperkalemia during combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors and spironolactone: an analysis of 25 cases. *Am J Med*, 2001, 110: 438–441.
39. Lauren B. Cooper, MD, MHS, Steven J. Use of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Patients With Heart Failure and Comorbid Diabetes Mellitus or Chronic Kidney Disease. *JAHA,* 2017, 6: e006540. DOI: 10.1161/JAHA.117.006540.
40. Dahal K, Kunwar S, Rijal J et al. The effects of aldosterone antagonists in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *Am J Hypertens*, 2015. DOI: http://dx.doi.org/10.1093/ajh/hpv031.
41. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, Lewin A, Krause S, Mukherjee R, Patni R, Beckerman B. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol,* 2006, 1: 940–951.
42. James PA, Oparil S, Carter BL et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*, 2014, 311: 507–520.
43. Bolignano D, Palmer SC, Navaneethan SD, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 4: Cd007004.
44. Rafiq K, Hitomi H, Nakano D, et al. Pathophysiological roles of aldosterone and mineralocorticoid receptor in the kidney. *J Pharmacol Sci*, 2011, 115: 1-7.
45. Bomback AS, Klemmer PJ. The incidence and implications of aldosterone breakthrough. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2007 Sep, 3(9): 486-92.
46. Bomback AS, Kshirsagar AV, Klemmer PJ. Renal aspirin: will all patients with chronic kidney disease one day take spironolactone? *Nat Clin Pract Nephrol*, 2009, 5: 74–5.
47. Bomback AS, et al. Change in proteinuria after adding aldosterone blockers to ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in CKD: a systematic review. *Am J Kidney Dis*, 2008, 51: 199–211.
48. Monrad SU, Killen PD, Anderson MR, Bradke A, Kaplan MЮ The role of aldosterone blockade in murine lupus nephritis. *Arthritis Res Ther,* 2008, 10(1): R5.
49. Saran R, Li Y, Robinson B et al. US Renal Data System 2014 Annual Data Report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis*, 2015, 66: Svii(S1-S305).
50. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D and Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int*, 1995, 47: 884–890.
51. Есаян А.М., Карабаева А.Ж., Каюков И.Г. Кандинская М.И. Ассоциация полиморфизма гена альдостеронсинтазы с концентрацией альдостерона плазмы, артериальной гипертензией и ремоделированием миокарда у больных на программном гемодиализе. *Нефрология*, 2007, 11(3): 48-52./ Esayan AM, Karabaeva AZh., Kayukov IG. Kandinskaya MI. Association of aldosterone synthase gene polymorphism with plasma aldosterone concentration, arterial hypertension and myocardial remodeling in patients on programmed hemodialysis. *Nefrologiya*, 2007, 11 (3): 48-52
52. Есаян А.М., Зарипова И.В. Эффективность и безопасность блокаторов рецепторов ангиотензина II у диализных пациентов. *Нефрология*, 2010, 14(3): 13-16./ Esayan AM, Zaripova IV. Efficacy and safety of angiotensin II receptor blockers in dialysis patients. *Nefrologiya*, 2010, 14 (3): 13-16
53. Есаян А.М., Зарипова И.В., Каюков И.Г., Нимгирова А.Н. Динамика концентрации калия в сыворотке крови на фоне «трехкомпонентной» и «двухкомпонентной» фармакологической блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных на постоянном гемодиализе. *Нефрология*, 2011, 15(1): 43-45./ Esayan AM, Zaripova IV, Kayukov IG, Nimgirova AN. Dynamics of potassium concentration in the blood serum against the background of the «three-component» and «two-component» pharmacological blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients on permanent hemodialysis. *Nefrologiya*, 2011, 15 (1): 43-45
54. Saudan P, Mach F, Perneger Th et al. Safety of low-dose spironolactone administration in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18: 2359-2363.
55. Gross E, Rothstein M, Dombek S, Juknis HI. Effect of Spironolactone on Blood Pressure and the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Oligo-Anuric Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis*, 2005, 46(1): 94-101.
56. Карабаева А.Ж., Есаян А.М., Каюков И.Г. и соавт. Влияние терапии спиронолактоном на уровень альдостерона и дисфункцию эндотелия у больных на программном гемодиализе. *Нефрология*, 2007, 2(11): 55-58./ Karabaeva AZh, Yesayan AM, Kayukov IG, et al. The impact of spironolactone therapy on aldosterone levels and endothelial dysfunction in patients on programmed hemodialysis. *Nefrologiya*, 2007, 2 (11): 55-58
57. Essaian A, Kaukov I, Karabayeva A, Kadinskaya M, Katysheva N. The influence of spironolactone on plasma level of plasminogen-activator inhibitor type 1 (PAI-1) in anuric hemodyalisis patients.- XLIV Congress ERA-EDTA (Barcelona). *Nephrol Dial Transpl*, 2007, 22(Suppl. 6): vi322.
58. Есаян А.М, Карабаева А.Ж., Каюков И.Г. Показатели эхокардиографии у больных с хронической болезнью почек и их динамика под влиянием терапии спиронолактоном. *Нефрология*, 2008, 1(12): 40-45./ Esayan AM, Karabaeva AZh, Kayukov IG. Echocardiography parameters in patients with chronic kidney disease and dynamics of such parameters under the impact of spironolactone therapy. *Nefrologiya*, 2008, 1 (12): 40-45
59. Карабаева А.Ж., Есаян А.М., Каюков И.Г. Заявка на изобретение № 2007119515 РФ, МПК 7 A 61 K 31/585, A 61 3 9/10 «Способ профилактики и лечения кардиоваскулярных осложнений у больных с хронической болезнью почек, находящихся на гемодиализе». Заявлено 27.05.2007, опубликовано в бюллетене № 33 от 27.11.2008./ Karabaeva AZh, Yesayan AM, Kayukov IG. Claim for invention No. 2007119515 RF, IPC 7 A 61 K 31/585, A 61 Z 9/10 «The method for preventing and treating cardiovascular complications in patients with chronic kidney disease who are on hemodialysis.» Applied 27.05.2007, published in Bulletin No. 33 dated 27.11.2008
60. Зарипова И.В., Есаян А.М., Нимгирова А.Н., Каюков И.Г. Динамика концентрации калия в сыворотке крови на фоне «трехкомпонентной» и «двухкомпонентной» фармакологической блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных на постоянном гемодиализе. *Нефрология*, 2011, 15(1): 43-45./ Zaripova IV, Yesayan AM, Nimgirova AN, Kayukov IG. The dynamics of changes in serum potassium concentrations against the background of the «three-component» and «two-component» pharmacological blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients on permanent hemodialysis. *Nefrologiya*, 2011, 15 (1): 43-45
61. Taheri S, Mortazavi M, Shahidi S, et al. Spironolactone in chronic hemodialysis patients improves cardiac function. *Saudi J Kidney Dis Transpl,* 2009, 20: 392-397.
62. Taheri S, Mortazavi M, Pourmoghadas A, et al. A prospective double-blind randomized placebo-controlled clinical trial to evaluate the safety and efficacy of spironolactone in patients with advanced congestive heart failure on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2012, 23: 507-512.
63. Matsumoto Y, Mori Y, Kageyama S, et al. Spironolactone reduces cardiovascular and cerebrovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients. *J Am Coll Cardiol,* 2014, 63: 528-536.
64. Vukusich A, Kunstmann S, Varela C, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Spironolactone on Carotid Intima-Media Thickness in Nondiabetic Hemodialysis Patients. *JASN*, 2010, 5(8): 1380-1387.
65. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01848639.
66. Haas M. Chronic allograft nephropathy or interstitial fibrosis and tubular atrophy: what is in a name? *Current Opinion in Nephrology & Hypertension*, 2014, 23(3): 245–250. doi: 10.1097/01.mnh.0000444811.26884.2d.
67. Rigatto C, Foley R, Jeffery J et al. Electrocardiographic Left Ventricular Hypertrophy in Renal Transplant Recipients: Prognostic Value and Impact of Blood Pressure and Anemia. *JASN*, 2003, 14(2): 462-468.
68. Есаян А.М., Каюков И.Г., Нимгирова А.Н. и др. Фактор роста фибробластов 23-го типа у реципиентов почечного аллотрансплантата. *Нефрология,* 2012, 4: 50-54./ Esayan AM, Kayukov IG, Nimgirova AN, at al. Fibroblast growth factor-23 in renal transplant recipients. *Nefrologiya*, 2012, 4: 50-54
69. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4(2): 481–508.10.2215/CJN.04800908
70. Perez-Rojas JM, Derive S, Blanco JA, et al. Renocortical mRNA expression of vasoactive factors during spironolactone protective effect in chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Am J Physiol Renal Physiol,* 2005, 289(5): F1020–30. 10.1152/ajprenal.00166.2005.
71. Nielsen FT, Jensen BL, Marcussen N, et al. Inhibition of mineralocorticoid receptors with eplerenone alleviates short-term cyclosporin A nephrotoxicity in conscious rats. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(9): 2777–83. 10.1093/ndt/gfn204.
72. Nielsen FT, Jensen BL, Hansen PB, et al. The mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone reduces renal interstitial fibrosis after long-term cyclosporine treatment in rat: antagonizing cyclosporine nephrotoxicity. *BMC Nephrol,* 2013, 14: 42. 10.1186/1471-2369-14-42.
73. Bertocchio JP, Barbe C, Lavaud S, Toupance O, et al. Safety of Eplerenone for kidney-transplant recipients with impaired renal function and receiving cyclosporine A. *PLoS One*, 2016, 11(4): e0153635.10.1371/journal.pone.0153635.
74. Medeiros M, Velasquez-Jones L, Hernandez AM et al. Randomized controlled trial of mineralocorticoid receptor blockade in children with chronic kidney allograft nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2017, 12(8): 1291–300. 10.2215/CJN.05300516.

ОБЩЕРОССИЙСКИЙ ХИРУРГИЧЕСКИЙ ФОРУМ 18

С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

03-06 АПРЕЛЯ 2018

МОСКВА,
ГОСТИНИЦА «КОСМОС»

СОВМЕСТНО С

XXI СЪЕЗДОМ ОБЩЕСТВА ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ХИРУРГОВ РОССИИ (РОЭХ)

ПЕРВЫМ СЪЕЗДОМ РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ (РАСХИ)

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ ФОРУМА

- Абдоминальная хирургия
- Амбулаторная хирургия
- Ангиохирургия и флебология, профилактика тромбоэмболии легочной артерии
- Видеоссесия
- Вопросы истории отечественной и мировой хирургии
- Гепатобилиарная хирургия
- Герниология
- Гнойно-септическая хирургия
- Детская хирургия
- Кардиоторакальная хирургия
- Колопроктология
- Комбустиология
- Малоинвазивные технологии в эндоскопии и хирургии
- Осложнения язвенной болезни
- Острая кишечная непроходимость
- Перитонит и абдоминальный сепсис
- Робот-ассистированная эндоскопическая хирургия
- Торакальная хирургия
- Фаст Трэк
- Хирургическая и интервенционная аритмология
- Хирургия повреждений
- Хирургия тазового дна
- Эндоваскулярная хирургия. Рентгенэндоваскулярные операции в экстренной абдоминальной хирургии

CONGRESS.SURGEONS.RU/FORUM-2018

По вопросам участия Вы можете обращаться:

Ольга Ткаченко
Тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 194
E-mail: surgery_forum2018@ctogroup.ru

10.21518/2079-701X-2018-5-65-69

М.Е. СТАЦЕНКО, д.м.н., профессор, **С.В. ФАБРИЦКАЯ,** к.м.н., **Ю.А. РЫНДИНА**
Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ТРИМЕТАЗИДИНОМ НА СОСТОЯНИЕ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ У БОЛЬНЫХ ХСН И СД 2-го ТИПА

РЕЗУЛЬТАТЫ ОРИГИНАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Эндотелиальная дисфункция играет определяющую роль в патогенезе поражения органов-мишеней у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Цель исследования: оценить влияние триметазидина на показатели эластичности магистральных артерий и микроциркуляции (МЦ) у больных ХСН и СД 2-го типа. Включено 60 больных ХСН в сочетании с СД 2-го типа в возрасте 45–70 лет. Все пациенты получали препараты базисной терапии ХСН и СД. Пациентам 1-й группы (n = 30) в дополнение к традиционному лечению назначен триметазидин в дозе 70 мг/сут. Оценивали эластические свойства крупных артерий путем анализа скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), изучали показатели МЦ. Результаты. Через 16 недель лечения выявлена способность триметазидина достоверно улучшать эндотелиальную функцию, состояние микрососудистого русла, уменьшать жесткость сосудистой стенки и благоприятно влиять на клиническое состояние пациентов.

***Ключевые слова**: хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2-го типа, эндотелиальная дисфункция, микроциркуляция, сосудистая жесткость.*

M.E. STATSENKO, MD, Prof., S.V. FABRITSKAYA, PhD in medicine, U.A. RYNDINA

INFLUENCE OF THERAPY WITH TRIMETAZIDINE ON THE STATE OF THE MAIN VESSELS AND MICROCIRCULATION IN PATIENTS WITH CHF AND DM TYPE 2. THE RESULTS OF THE ORIGINAL STUDY

Endothelial dysfunction plays a major role in the pathogenesis of target organ damage in patients with chronic heart failure (CHF) and type 2 diabetes mellitus (DM). The aim of the study was to evaluate the effect of trimetazidine on the parameters of the elasticity of the large arteries and microcirculation (MC) in patients with CHF and type 2 diabetes. 60 diabetic patients with CHF at the age of 45–70 years were included. All patients received baseline therapy of CHF and DM. Trimetazidine at a dose of 70 mg / day was prescribed for all patients of 1 group (n = 30) in addition to traditional treatment. The elastic properties of large arteries were evaluated by analyzing the velocity of the pulse wave propagation (SRV), and the MC parameters were studied. Results. Treatment with using of trimetazidine in addition to traditional treatment for 16 weeks significantly improved endothelial function, clinical state of patientsфтв the state of the parameters of the microcirculation.

***Keywords:** chronic heart failure, diabetes mellitus type 2, endothelial dysfunction, microcirculation, vascular stiffness.*

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) занимает одно из ведущих мест в структуре сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) взрослого населения в большинстве индустриальных стран. Приблизительно 1–2% взрослой популяции в развитых странах имеют сердечную недостаточность, при этом среди лиц в возрасте старше 70 лет риск встречаемости ХСН составляет более 10% [1]. Распространенность хронической сердечной недостаточности I–IV функционального класса (ФК) в Российской Федерации составляет 7% случаев (7,9 млн человек). Клинически выраженная ХСН (II–IV ФК) имеет место у 4,5% населения (5,1 млн человек). Распространенность терминальной ХСН (III–IV ФК) достигает 2,1% случаев (2,4 млн человек) [2].

По данным Федерального регистра в Российской Федерации, на окончание 2016 г. общая численность пациентов с сахарным диабетом (СД) составила 4,348 млн человек (3,0% населения) [3]. Однако эти данные учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. По результатам российского эпидемиологического исследования (NATION) установлено, что диагностируется лишь 50% случаев СД 2-го типа [4]. Таким образом, реальная численность пациентов с СД в РФ не менее 8–9 млн человек (около 6% населения) [5]. Зарубежные исследования продемонстрировали, что около 12% пациентов с СД имеют проявления ХСН, а в возрасте старше 64 лет – 22% [6]. По некоторым данным, среди лиц пожилого возраста с ХСН сахарный диабет диагностируется в трети случаев [7]. При этом СН является наиболее частым дебютирующим сердечно-сосудистым заболеванием у пациентов с СД 2-го типа [8].

Тандем сердечной недостаточности и сахарного диабета прогрессивно ухудшает состояние органов-мишеней. Отягощающее воздействие при сочетании СД 2-го типа и ХСН обусловлено рядом тесно связанных между собой механизмов.

Одним из факторов, приводящих к тяжелым структурно-функциональным изменениям органов-мишеней, является поражение макро- и микрососудистого русла.

По данным литературы, жесткость артериальной стенки имеет высокую прогностическую значимость и рассматривается в качестве независимого предиктора и фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ССЗ, СД 2-го типа, терминальной стадией болезни почек, у пожилых пациентов и в общей популяции [9–14].

Микроциркуляторные нарушения также играют важную роль в развитии и прогрессировании поражения органов-мишеней при ХСН и СД [15, 16]. Известно, что при сахарном диабете происходят изменения плотности и распределения микрососудов в различных органах, влекущие за собой ремоделирование и потерю микроциркуляторного русла [17].

Пусковым механизмом перестройки сосудистой стенки и увеличения ее жесткости является дисфункция эндотелия. В основе эндотелиальной дисфункции лежит снижение образования и биодоступности оксида азота (NO) на фоне повышения продукции вазоконстрикторов [18]. В этой связи поиск путей оптимизации терапии, направленных на уменьшение выраженности эндотелиальной дисфункции, представляет большой практический интерес. Целесообразно комплексное лечение эндотелиальной дисфункции при ХСН и сахарном диабете 2-го типа, когда базисная терапия будет сочетаться с применением препаратов, оптимизирующих клеточный энергообмен, уменьшающих негативное воздействие оксидативного стресса на эндотелий сосудистой стенки и индуцирующих образование оксида азота.

Известно, что ряд препаратов базисной терапии ССЗ эффективен при эндотелиальной дисфункции: ингибиторы АПФ, антагонисты медленных кальциевых каналов, блокаторы рецепторов к АТ, статины и др. [19, 20]. Кроме того, имеются данные о положительном влиянии цитопротекторов на состояние эндотелиальной функции [21–23]. Из этой группы препаратов наибольший интерес представляют средства, блокирующие парциальное окисление свободных жирных кислот (СЖК), – p-FOX-ингибиторы (partial fatty and oxidation inhibitors), к которым относятся триметазидин и мельдоний, что связано с ролью СЖК в формировании эндотелиальной дисфункции. В настоящее время один из препаратов этой группы – триметазидин включен в клинические рекомендации по диагностике и лечению ХСН (IIb) [1]. Значимая антиишемическая активность метаболической терапии триметазидином у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), сердечной недостаточностью и сахарным диабетом имеет достаточную доказательную базу [24–29].

В то же время в литературе есть данные о влиянии триметазидина на состояние сосудистого эндотелия при различной патологии: ИБС, кардиопатии, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, хронической болезни почек, сахарном диабете [28, 30]. Данные о влиянии триметазидина на эластические свойства артерий немногочисленны [31–33], хотя механизм действия препарата и его доказанное положительное влияние на состояние сосудистого эндотелия предполагают возможность снижения артериальной жесткости и улучшения микроциркуляции.

Цель исследования: оценить влияние триметазидина на показатели эластичности магистральных артерий и микроциркуляции (МЦ) у больных ХСН и СД 2-го типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено обследование 60 больных в возрасте 45–70 лет с ХСН I–III ФК ишемического генеза, перенесших инфаркт миокарда в сроки от 3 до 6 месяцев давности, страдающих СД 2-го типа (HbA1c < 8,0%). Больные были разделены на две группы: первая, основная, группа – 30 больных (средний возраст 60,3 ± 3,6 года), которым в дополнение к базисной терапии ХСН и СД 2-го типа перорально назначался триметазидин в дозе 70 мг/сут в течение 16 недель; вторая, контрольная, группа – 30 больных (средний возраст 59,1 ± 3,8 года), которые получали только препараты базисной терапии ХСН и СД 2-го типа. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, основным клинико-лабораторным показателям (*табл. 1*).

Таблица 1. Исходная характеристика групп пациентов с ХСН и АКН, включенных в исследование

Параметры	1-я группа (базисная терапия + триметазидин)	2-я группа (базисная терапия)
Число больных, человек	30	30
Возраст, лет	60,3 ± 3,6	59,1 ± 3,8
Мужчины, абс. числа (%)	14 (46,7)	13(43,3)
Женщины, абс. числа (%)	16 (53,3)	17 (56,7)
ИМ с з. Q/без з. Q, человек (%)	23(76,7)/7(23,3)	20(66,7)/10(33,3)
Пациенты с АГ/без АГ в анамнезе (%)	29(96,7)/1(3,3)	29(96,7)/1(3,3)
Анамнез СД, годы	9,3 ± 3,2	8,6 ± 3,1
ФК ХСН, балл	2,5 ± 0,47	2,5 ± 0,42
Nt-proBNP (пг/мл)	2 092,3 ± 361,2	2 048,4 ± 390,6
Эналаприл, мг/сут	20,3 ± 2,7	21,1 ± 2,2
Бисопролол, мг/сут	7,1 ± 1,4	6,9 ± 1,3
Аторвастатин, мг/сут	20	20
Спиронолактон, мг/сут	32,1 ± 4,7	32, 5 ± 5,4
Торасемид, мг/сут	5,6 ± 1,3	5,8 ± 1,2
Ацетилсалициловая кислота, мг/сут	125	125
Клопидогрел, мг/сут	75	75
Гликлазид МВ, мг/сут	59,6 ± 5,2	59,1 ± 5,7
Метформин, мг/сут	1 032 ± 22,8	1 018 ± 25,1

Примечание. ИМ с з. Q – инфаркт миокарда с зубцами Q, ИМ без з. Q – инфаркт миокарда без зубцов Q, АГ – артериальная гипертензия, Nt-proBNP – мозговой натрийуретический пропептид.

Пациентам проводилась оценка тяжести ХСН по тесту шестиминутной ходьбы (ТШХ), определению в крови уровня мозгового натрийуретического пропептида (Nt-proBNP). Жесткость стенки сосудов магистральных артерий изучалась с использованием аппарата «ПолиСпектр 8/Е» с модулем для регистрации и анализа скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) («Нейрософт», Россия). Изучали эндотелий-зависимую вазодилатацию путем оценки изменения скорости распространения пульсовой волны в сосудах мышечного типа (СРПВм) на фоне реактивной гиперемии (нормальной пробой считали снижение СРПВм от 15 до 20%, сниженной – от 10 до 14,9%, низкой – от 5 до 9,9%, парадоксальной – повышение СРПВм после окклюзии плечевой артерии в течение 3 мин по сравнению с СРПВм в покое) [34].

Ряд препаратов базисной терапии ССЗ эффективен при эндотелиальной дисфункции: ингибиторы АПФ, антагонисты медленных кальциевых каналов, бло- каторы рецепторов к АТ, статины и др. Кроме того, имеются данные о положительном влиянии цитопротекторов на состояние эндотелиальной функции

У всех больных изучали показатели МЦ методом лазерной допплеровской флоуметрии (ЛДФ) со спектральным анализом колебаний кровотока с помощью аппарата ЛАКК-ОП (НПО «Лазма», Россия). Анализировали следующие параметры МЦ: показатель микроциркуляции – (ПМ); интегральный коэффициент вариаций (Kv); параметры, характеризующие нейрогенный (Ан/СКО), миогенный (Ам/СКО), эндотелиальный (Аэ/СКО) факторы регуляции МЦ. Рассчитывали показатель шунтирования (ПШ) по соотношению Ан/Ам. Резервные возможности МЦ оценивали при проведении окклюзионной пробы, во время которой определяли резервный капиллярный кровоток (РКК). Нормативы определяемых показателей ЛДФ рассчитывали индивидуально для каждого больного с помощью программного обеспечения ЛАКК-ОП, учитывая пол и возраст пациента. По значениям ПМ на исходной ЛДФ-грамме и РКК при проведении окклюзионной пробы определяли гемодинамический тип микроциркуляции. Выделяли следующие гемодинамические типы микроциркуляции: нормоциркуляторный (норма ПМ на исходной ЛДФ-грамме + норма РКК), гиперемический (норма ПМ на исходной ЛДФ-грамме + снижение РКК), спастический (снижение ПМ на исходной ЛДФ-грамме + повышение РКК), застойно-стазический (снижение ПМ на исходной ЛДФ-грамме + снижение РКК).

Статистический анализ результатов проводили с использованием пакета прикладных программ MS Excel 2013 (Micrisoft, США). В зависимости от вида распределения показателя применяли методы параметрической и непараметрической статистики. Данные представлены в виде M ± m, где M – среднее значение, m – ошибка среднего. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты, включенные в исследование, имели клинические проявления ХСН, при этом исходно статистически значимых различий по тяжести ФК ХСН между группами не выявлено, что нашло отражение в результатах ТШХ (285,3 + 11,5 м vs 287 + 11,7 м) и в среднем уровне NT-proBNP (2 092 ± 452,36 пг/мл vs 2 087 ± 340,2 пг/мл в 1-й и 2-й группах соответственно). По окончании лечения в опытной группе пациентов, получавших триметазидин, выявлено достоверное снижение показателей NT-proBNPи ТШХ (на 22 и 23% соответственно), отражающих уменьшение ФК и степень тяжести СН у обследованных больных. Функциональный класс ХСН снизился на 16 и 8% в 1-й и 2-й группе соответственно.

Через 16 недель терапии фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) увеличилась недостоверно в обеих группах, однако лучшая динамика данного параметра наблюдалась у больных, принимавших триметазидин (на 4,5 и 3,4% в 1-й и 2-й группе соответственно). Схожие результаты получены и в других исследованиях у больных с ХСН и СД [35].

При исходной оценке скорости распространения пульсовой волны в артериях эластического типа (СРПВэ) выявлено увеличение значения СРПВэ относительно возрастных норм СРПВ (для возраста 51–70 лет СРПВэ = 8,5 м/с): 11,2 ± 0,32 м/с в основной группе и 10,9 ± 0,43 м/с в контрольной группе, что свидетельствует о значимом ухудшении эластических свойств магистральных артерий у больных ХСН и СД 2-го типа. По окончании 16 недель комбинированной терапии с триметазидином МВ в составе базисной терапии ХСН и СД выявлено достоверное уменьшение СРПВэ у больных основной группы на 17,8% ($p < 0,05$) и 6,1% в контрольной группе. Изменение СРПВэ во второй группе было статистически не значимо (*табл. 2*).

Одним из факторов, приводящих к тяжелым структурно-функциональным изменениям органов-мишеней, является поражение макро- и микрососудистого русла

При исследовании показателя СРПВм исходно также были отмечены признаки изменения свойств сосудистой стенки. Так, СРПВм в основной группе составила 9,7 ± 0,36 м/с и 9,5 ± 0,38 м/с в контрольной группе. Через 16 недель комбинированной терапии ХСН у больных СД 2-го типа с включением триметазидина статистически достоверного изменения показателей, характеризующих состояние сосудов мышечного типа, выявлено не было.

Обращает на себя внимание факт, что в группе пациентов, принимающих триметазидин в составе комбинированной терапии, статистически значимо снизился процент больных с парадоксальными окклюзионными пробами. При этом в основной группе пациентов достоверно увеличился процент больных с нормальной окклюзион-

ной пробой, что свидетельствует об улучшении эндотелиальной функции под влиянием комбинированной терапии с включением триметазидина.

При сахарном диабете происходят изменения плотности и распределения микрососудов в различных органах, влекущие за собой ремоделирование и потерю микроциркуляторного русла

Исследование состояния МЦ показало, что большинство пациентов ХСН и СД 2-го типа, включенных в исследование, исходно имели гиперемический тип МЦ: 38,4% в основной группе и 37,9% в контрольной. Спастический и нормоциркуляторный типы выявлены у 22 и 31,2% больных в 1-й группе и у 21,7 и 32,4% исследуемых во 2-й группе соответственно (*табл. 3*). По окончании лечения триметазидином в составе комбинированной терапии отмечена тенденция к перераспределению типов МЦ среди пациентов 1-й группы: достоверно уменьшилось количество больных со спастическим типом, при этом возросло количество пациентов с нормоциркуляторным типом МЦ ($p < 0, 05$).

На фоне лечения триметазидином значимо увеличилось число больных с нормоциркуляторным гемодинамическим типом микроциркуляции, что убедительно свидетельствует об улучшении состояния микроциркуляции, происходящей за счет уменьшения стаза крови в периферических сосудах и нормализации собственной гладкомышечной активности микрососудов.

В основе позитивного влияния триметазидина на функцию сосудистого эндотелия, возможно, лежит уменьшение оксидативного стресса, который является одним из существенных механизмов улучшения биодоступности оксида азота. В экспериментальных и клинических исследованиях показано влияние триметазидина на эндотелий-зависимую релаксацию сосудов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [36]. Триметазидин уменьшает инактивацию оксида азота за счет снижения перекисного окисления липидов. Исследователи доказали, что для пациентов с высоким оксидативным стрессом и повышенной концентрацией свободных радикалов кислорода характерным является высокий уровень малондиальдегида и гидроперекисей липидов, свидетельствующих о тяжелой дисфункции эндотелия. Согласно результатам пробы с реактивной гиперемией триметазидин улучшает эндотелий-зависимую вазодилатацию, этот эффект коррелирует со снижением в плазме уровня малондиальдегида и гидроперекисей липидов и повышением толерантности к физической нагрузке [37]. Улучшение эндотелий-зависимой вазодилатации артерий под влиянием триметазидина является следствием прямого и косвенного влияния препарата на эндотелий.

Протективное действие триметазидина приобретает особую важность у пациентов с сахарным диабетом и ХСН. Влияние триметазидина на функцию эндотелия обусловливает антиишемические свойства, уменьшает жесткость артерий и состояние микроциркуляторного русла.

Таблица 2. Динамика эластических свойств магистральных сосудов у больных ХСН и СД 2-го типа

Показатель	1-я группа		2-я группа	
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения
СРПВэ, м/с	11,2 ± 0,32	9,2 ± 0,21*	10,9 ± 0,24	10,2 ± 0,43
СРПВм, м/с	9,7 ± 0,36	9,2 ± 0,42	9,5 ± 0,38	9,4 ± 0,51
Нормальная окклюзионная проба, %	20,3	27,6*	22,4	21,6
Сниженная окклюзионная проба, %	5,5	7,8	4,8	4,4
Низкая окклюзионная проба, %	21,8	26,3	19	21,3
Парадоксальная окклюзионная проба, %	52,4	38,3 *,#	53,8	52,7

* Достоверность различий между исходными и конечными результатами внутри группы при $p < 0,05$. – # Достоверность межгрупповых различий, $p < 0,05$.

Таблица 3. Влияние проводимой терапии на распределение гемодинамического типа микроциркуляции у пациентов с ХСН и СД 2-го типа

Показатели	1-я группа		2-я группа	
	Исходно	После лечения	Исходно	После лечения
Нормоциркуляторный, %	31,2	39,7*	32,4	35,3
Гиперемический, %	38,4	40,6	37,9	37,1
Спастический, %	22	12,1 *,#	21,7	20,3
Застойно-стазический, %	8,4	7,6	8	7,3

* Достоверность различий между исходными и конечными результатами внутри группы при $p < 0,05$. – # Достоверность межгрупповых различий, $p < 0,05$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексная терапия с включением триметазидина в течение 16 недель показала высокую эффективность и хорошую переносимость у больных ХСН в сочетании с СД 2-го типа. Данное лечение позволяет улучшить клиническое состояние пациентов, уменьшает жесткость сосудистой стенки, благоприятно влияет на состояние микроциркуляторного русла и эндотелиальную функцию.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности – 2016. *Российский кардиологический журнал*, 2017, 1(141): 7–81. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81. /2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal*, 2017, 1 (141): 7-81. DOI: 10.15829 / 1560-4071-2017-1-7-81.
2. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность*, 2013, 7(81): 379-472. / National OSSN, RKO and RNMOT guidelines for the diagnosis and treatment of CHF (fourth revision). *Zhurnal Serdechnaya Nedostatochnost'*, 2013, 7 (81): 379-472.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*, 2017, 20(1): 13-41. DOI: 10.14341/DM8664. /Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal Diabetes Mellitus Register. *Sakharnyy Diabet*, 2017, 20 (1): 13-41. DOI: 10.14341 / DM8664.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*, 2016, 19(2): 104-112. /Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes in the adult population of Russia (NATION study). *Sakharnyy Diabet*, 2016, 19 (2): 104-112.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майорова А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (8-й вып.). *Сахарный диабет*, 2017, 20(1S): 1-112. DOI: 10.14341/DM20171S8. / Dedov II, Shestakova MV, Mayorova AYu. Standards of specialized medical care in diabetes mellitus (8th issue). *Sakharnyy Diabet*, 2017, 20 (1S): 1-112. DOI: 10.14341 / DM20171S8.
6. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2008, 29: 1224–1240.
7. Thomas MC. Type 2 Diabetes and Heart Failure: Challenges and Solutions. *Curr Cardiol Rev*, 2016, 12(3): 249-55.
8. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1·9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3: 105–113.
9. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. и др. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2016, 15: 4-19. / Vasyuk YuA, Ivanova SV, Shkolnik EL, et al. Russian experts reached an agreed opinion on assessing arterial stiffness in clinical practice. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*, 2016, 15: 4-19.
10. Орлова Я.А., Агеев Ф.Т. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции. *Сердце*, 2006, 2: 65-69. /Orlova YA, Ageev FT. Arterial stiffness as an integral indicator of cardiovascular risk: physiology, assessment methods and drug correction. *Serdtse*, 2006, 2: 65-69.
11. Кошелева Н.А., Ребров А.П. Факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической сердечной недостаточностью: фокус на артериальную жесткость. *Сердечная недостаточность*, 2011, 3(65): 136–141. / Kosheleva NA, Rebrov AP. Risk factors for the development of cardiovascular complications in patients with chronic heart failure: focus on arterial stiffness. *Serdechnaya Nedostatochnost,* 2011, 3 (65): 136-141.
12. Масенко В.П., Орлова Я.А., Агеев Ф.Т., Яровая Е.Б., Кузьмина А.Е. Влияние жесткости артерий на развитие сердечно-сосудистых осложнений при ишемической болезни сердца. *Кардиология*, 2009, 12: 11–17./ Masenko VP, Orlova YA, Ageev FT, Yarovaya EB, Kuzmina AE. Effect of arterial stiffness on the development of cardiovascular complications in coronary heart disease. *Kardiologiya, 2009, 12: 11-17.*
13. Rutten JH, Mattace-Raso FU, Verwoert GC, Lindemans J, Hofman A, Witteman JC, van den Meiracker AH. Arterial stiffness as determinant of increased amino terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in individuals with and without cardiovascular disease-the Rotterdam Study. *J Hypertens*, 2010, 28(10): 2061–2067.
14. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens*, 2012, 30: 445-8.
15. Hinkel R, Hoewe A, Renner S, Ng J, Lee S, Klett K et al. Diabetes Mellitus-Induced Microvascular Destabilization in the Myocardium. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(2): 131-143. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.10.058.
16. Sörensen BM, Houben AJ, Berendschot TT, Schouten JS, Kroon AA, van der Kallen CJ et al. Prediabetes and Type 2 Diabetes Are Associated With Generalized Microvascular Dysfunction: The Maastricht Study. *Circulation*, 2016, 134(18): 1339-1352.
17. Lindenmeyer MT, Kretzler M, Boucherot A et al. Interstitial vascular rarefaction and reduced VEGFA expression in human diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18: 1765-76.
18. Harrison DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *J Clin Invest*, 1997, 19: 23-27.
19. Cameron AC, Lang NN, Touyz RM. Drug Treatment of Hypertension: Focus on Vascular Health. *Drugs*, 2016 Oct, 76(16): 1529-1550.
20. Драпкина О., Палаткина Л., Зятенкова Е. Плейотропные эффекты статинов. Влияние на жесткость сосудов. *Врач*, 2012, 9: 5–8./ Drapkina O, Palatkina L, Zyatenkova E. Pleiotropic effects of statins. Effect on the blood vessel stiffness. *Vrach*, 2012, 9: 5-8.
21. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Фабрицкая 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. /Statsenko ME, Turkina SV, Fabritskaya SV, Shilina NN. Efficacy of short-term meldonium therapy in patients with chronic heart failure of ischemic etiology and type 2 diabetes mellitus. *Kardiologiya*, 2017, 57 (4): 58-63.
22. Стаценко М.Е., Старкова Г.В., Говоруха О.А., Бурлай С.В., Спорова О.Е., Беленкова С.В. Возможности применения милдроната в комплексном лечении хронической сердечной недостаточности у больных в раннем постинфарктном периоде. *Российский кардиологический журнал*, 2005, 6 (56): 62-66. /Statsenko ME, Starkova GV, Govorukha OA, Burlay SV, Sporova OE, Belenkova SV. Therapeutic potential of mildronate in the complex treatment of chronic heart failure in patients in the early post-infarction period. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal*, 2005, 6 (56): 62-66
23. Rehberger-Likozar A, Šebeštjen M. Influence of trimetazidine and ranolazine on endothelial function in patients with ischemic heart disease. Coron Artery Dis, 2015, 26(8): 651-6. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000272.
24. Li R, Tang X, Jing Q, Wang Q, Yang M, Han X et al. The effect of trimetazidine treatment in patients with type 2 diabetes undergoing percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Emerg Med*, 2017, S0735-6757(17): 30405-9. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.05.024.
25. Grajek S, Michalak M, Frenneaux M, Anker SD. The effect of trimetazidine added to pharmacological treatment on all-cause mortality in patients with systolic heart failure. *Cardiology*, 2015, 131: 22–29.
26. Fi Z, Kovács G, Szentes V. Role of trimetazidine in the treatment of diabetic microangiopathy in ischaemic heart disease. *Orv Hetil*, 2015, 156(19): 765-8. DOI: 10.1556/650.2015.30160.
27. Szwed H, Sadowski Z, Pachocki R. et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized,double-blind, multicentre study (TRIMPOL II) 187 TRIMetazidine in POLand. *Eur. Heart J*, 2001, 22: 2267-2274.
28. Tsioufis K. Trimetazidine and cardioprotection: facts and perspectives. *Angiology*, 2015, 66(3): 204-210.
29. Yoon JW, Cho BJ, Park HS et al. Differential effects of trimetazidine on vascular smooth muscle cell and endothelial cell in response to carotid artery balloon injury in diabetic rats. *Int J Cardiol*, 2013, 167: 126–133.
30. Stępień M, Wlazeł RN, ParadowskiM et al. Serum concentrations of adiponectin, leptin, resistin, ghrelin and insulin and their association with obesity indices in obese normo- and hypertensive patients – pilot study. *Arch Med Sci*, 2012, 8: 431–436.
31. Хлебодарова Ф.Е. Дисфункция сосудистого эндотелия и коррекция цитопротекторами у больных стабильной стенокардией напряжения и артериальной гипертензией. *Рос. Кард. Журнал*, 2009, 6(80): 34-38./ Khlebodarova FE. Vascular endothelial dysfunction and cytoprotectors correction in patients with stable angina and arterial hypertension. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal*, 2009, 6 (80): 34-38.
32. Chrusciel P. Defining the Role of Trimetazidine in the Treatment of Cardiovascular Disorders: Some Insights on Its Role in Heart Failure and Peripheral Artery Disease. *Drugs*, 2014, 74: 9: 971–980.
33. Vitale C, Marazzi G, Pelliccia F et al. Trimetazidine improves exercise performance in patients with peripheral arterial disease. *Diabetes Technol Ther*, 2011, 13(11): 1155-1160.
34. Илюхин О.В., Илюхина М.В., Калганова Е.Л., Иваненко В.В., Лопатин Ю.М. Скорость распространения пульсовой волны в оценке эндотелиальной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. *Сердечная недостаточность*, 2005, 1: 16-8./ Ilyukhin OV, Ilyukhina MV, Kalganova EL, Ivanenko VV, Lopatin YuM. The role of pulse wave propagation rate in the evaluation of endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure of ischemic etiology. *Serdechnaya Nedostatochnost,* 2005, 1: 16-8
35. Amaral N, OkonkoDO. Metabolic abnormalities of the heart in type II diabetes. *Diab Vasc Dis Res*, 2015, 12(4): 239-48. DOI: 10.1177/1479164115580936.
36. Belardinelli R., Solenghi M., Volpe L. et al. Trimetazidine improves endothelial dysfunction in chronic heart failure: an antioxidant effect. *Eur Heart J*, 2007, 28: 1102-1108.
37. Prasad K, Gupta JB, Kalra J, et al. Oxygen free radicals in volume overload heart failure. *Mol Cell Biochem*, 1992, 111: 55-59.

10.21518/2079-701X-2018-5-70-74

Д.А. НАПАЛКОВ, д.м.н., профессор, **А.А. СОКОЛОВА,** к.м.н.
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

ПОЖИЛОЙ ПАЦИЕНТ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ:

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ДАБИГАТРАНА

В статье рассматривается возможность назначения антикоагулянтной терапии пожилым пациентам с фибрилляцией предсердий в различных клинических ситуациях. Представлены ключевые данные рандомизированных клинических исследований по возможностям безопасного и эффективного использования прямого ингибитора тромбина в группах пожилых пациентов, перенесших ЧКВ, ОНМК/ТИА, а также у пациентов с сопутствующей хронической болезнью почек и сахарным диабетом.

Ключевые слова: *фибрилляция предсердий, прямые пероральные антикоагулянты, пожилой пациент, тромбоэмболические осложнения, геморрагические осложнения.*

D.A. NAPALKOV, MD, Prof., A.A. SOKOLOVA, PhD in medicine
Sechenov First Moscow State Medical University И.М. of the Ministry of Health of Russia

ELDERLY PATIENT WITH ATRIAL FIBRILLATION AND COMORBID PATHOLOGY: THERAPEUTIC POTENTIAL OF DABIGATRANE ADMINISTRATION

The article considers the possibility of prescribing anticoagulant therapy to elderly patients with atrial fibrillation in various clinical situations. It presents key data from randomized clinical trials for the safe and effective use of direct thrombin inhibitors in elderly patients undergoing percutaneous coronary intervention, acute cerebrovascular event/ transient ischaemic attack, and patients with concomitant chronic kidney disease and diabetes mellitus.

Keywords: *atrial fibrillation, direct oral anticoagulants, elderly patient, thromboembolic complications, hemorrhagic complications.*

Актуальность вопросов, связанных с антикоагулянтной терапией (АКТ) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), в настоящее время уже не требует особого предисловия. Во всех известных мировых и национальных рекомендациях обсуждается необходимость назначения антикоагулянтов мужчинам и женщинам, имеющим хотя бы 1 балл по шкале CHA_2DS_2-VASc, а при наличии 2 баллов (помимо 1 – за женский пол) неназначение антикоагулянтов рассматривается как ненадлежащая клиническая практика, значительно повышающая риск пациента с ФП получить кардиоэмболический инсульт.

Одним из ключевых факторов риска является возраст пациента: начиная с 65 лет риск кардиоэмболического инсульта увеличивается и возрастает в несколько раз после 75 лет. Именно поэтому в Канадских национальных рекомендациях 2016 г. появилась «упрощенная» трактовка шкалы CHA_2DS_2-VASc: если на приеме пожилой (65 лет и старше по определению ВОЗ) пациент с ФП, то без лишних сомнений нужно назначить антикоагулянт вне зависимости от других факторов риска инсульта [1]. А что же в европейской популяции? Какой он, типичный пациент с ФП? На эти вопросы отвечает регистр EOUR-AF, стартовавший еще в 2012 г. в 9 европейских странах [2].

Оказалось, что 63,5% пациентов с ФП имели возраст 65 лет и старше; 60,6% из них были мужчинами. У 81,2% из числа включенных в регистр риск развития инсульта был высоким, а риск геморрагических событий – низким или умеренным (0–2 балла по шкале HASBLED).

В ходе проведения регрессионного анализа были изучены факторы риска, которые повышали вероятность смерти пациентов с ФП в течение ближайшего года. Помимо собственно возраста и наличия ФП, эти сопутствующие состояния представлены в *таблице 1*.

Одним из ключевых факторов риска является возраст пациента: начиная с 65 лет риск кардиоэмболического инсульта увеличивается и возрастает в несколько раз после 75 лет

В рамках годичного наблюдения за 3049 пациентами 5,7% пациентов скончались, но при этом довольно значительная доля пациентов из их числа (29,6%) – не по сердечно-сосудистым причинам. Из числа же сердечно-сосудистых причин смерти наиболее частой оказалась декомпенсация сердечной недостаточности (77,3% от общего числа всех кардиоваскулярных летальных исходов). За это время у 8 из 3049 пациентов произошел геморрагический инсульт и всего лишь у 3 – ишемический. Такой низкий показатель ишемических инсультов можно объяснить высокой частотой приема оральных антикоагулян-

Таблица 1. Факторы, повышающие риск смерти по любой причине у пациентов с фибрилляцией предсердий в регистре EOUR-AF

Фактор	Отношение шансов (ОШ) и доверительный интервал (ДИ)	p
Хроническая болезнь почек	3,325 (2,293–4,822)	<0,0001
Инсульт или ТИА в анамнезе	2,371 (1,301–4,321)	0,0048
Любые кровотечения в анамнезе	2,248 (1,287–3,929)	0,0044
Злокачественные новообразования	1,816 (1,007–3,276)	0,0474
Застойная сердечная недостаточность (прием диуретиков)	1,712 (1,126–2,604)	0,0119
Хроническая обструктивная болезнь легких	1,647 (1,068–2,541)	0,0241

тов – антагонистов витамина К и прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК): 66,6 и 11,1% от общего числа включенных пациентов соответственно.

Рандомизированные клинические исследования (РКИ) являются фундаментом для определения эффективности и безопасности новых лекарственных средств, разработки рекомендаций и дальнейшего их внедрения в клиническую практику. В то же время в одной из публикаций [3] при сравнении популяций пациентов с ФП, включенных в РКИ с ПОАК, и популяции пациентов с ФП из еще одного регистра (GARFIELD) оказалось, что в них прослеживаются не всегда параллельные тенденции. Это связано с тем, что, например, в исследование ROCKET AF включались заведомо более тяжелые пациенты, имевшие на момент начала исследования 3 и более балла по шкале CHA_2DS_2. В результате при объединенном анализе исследований RE-LY, ROCKET AF, ARISTOTLE и ENGAGE AF-TIMI 48 средний балл по шкале CHA_2DS_2-VASc оказался 4,0, в то время как у пациентов из реальной жизни, включенных в регистр, он составил 3,3. 31% от общего числа пациентов в вышеуказанных РКИ имели высокий риск кровотечений (3 и более балла по шкале HASBLED), в то время как в рутинной практике таких потенциально сложных больных было не более 13%. Точно так же гораздо чаще в РКИ встречались пациенты с сердечной недостаточностью (47% vs 21% в регистре GARFIELD), перенесенным инсультом (31% vs 13% в рутинной практике), сниженным клиренсом креатинина < 50 мл/мин (19% vs 10% в регистре).

В этой связи еще раз необходимо подчеркнуть, что при всей важности и первостепенности данных, полученных в РКИ, их необходимо экстраполировать на реальных пациентов. А они, как было продемонстрировано выше, существенно отличаются от тех, кого включали в РКИ. В этой связи информацию, полученную из различных баз данных, разумнее интерпретировать с осторожностью, но в то же время не следует пренебрегать формирующимися и повторяющимися тенденциями, поскольку они отражают реальную жизнь пациентов с ФП: с нарушениями режима приема препаратов, использованием нежелательной сопутствующей терапии (НПВС и кортикостероидов) и пр.

В данной статье мы сфокусируемся на возможностях использования прямого ингибитора тромбина дабигатрана у пожилых пациентов с ФП, имеющих различную сопутствующую патологию: состоявшееся чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) по поводу острого коронарного синдрома или на фоне стабильного течения ИБС, цереброваскулярную болезнь, хроническую болезнь почек (ХБП) и сахарный диабет 2-го типа.

ПОЖИЛОЙ ПАЦИЕНТ С ФП И ПЕРЕНЕСЕННОЕ ЧКВ

Реперфузионные стратегии, в первую очередь включающие чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) и последующее стентирование, в настоящее время заняли ключевые позиции в лечении пациентов как с острыми коронарными синдромами, так и с хроническими формами ИБС. В этой связи несколько лет назад стали появляться первые исследования и рекомендации по проведению двойной и тройной антитромботической терапии у пациентов с ФП, перенесших ЧКВ. Число коронарных вмешательств нарастает у пациентов пожилого возраста, где длительность антитромботической терапии влияет как на эффективность, так и на безопасность лечения. Главное, что волнует клиницистов, – это сроки тройной и двойной антитромботической терапии, а также выбор антикоагулянтов, которые предпочтительно использовать в составе таких непростых и далеко не безопасных схем.

В последних обновленных европейских рекомендациях 2017 г. по двойной антиагрегантной терапии [4] была предложена схема антитромботической терапии, которая базировалась на разделении пациентов по группам: высокого риска ишемических коронарных событий и высокого риска геморрагических событий (*табл. 2*).

Таблица 2. Европейские рекомендации 2017 г. по антитромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий, перенесших чрескожное вмешательство (адаптировано из [4])

<table>
<tr><th>Сроки</th><th>Риск ишемических событий > риска кровотечений</th><th colspan="2">Риск кровотечений > риска ишемических событий</th></tr>
<tr><td>1-й месяц</td><td rowspan="2">АСК + клопидогрел + антикоагулянт (IIaB)</td><td>АСК + клопидогрел + антикоагулянт (IIaB)</td><td rowspan="3">Клопидогрел + антикоагулянт (IIaA)</td></tr>
<tr><td>2–6-й месяцы</td><td rowspan="2">Клопидогрел + антикоагулянт или АСК + антикоагулянт (IIaA)</td></tr>
<tr><td>7–12-й месяцы</td><td>Клопидогрел + антикоагулянт или АСК + антикоагулянт (IIaA)</td></tr>
<tr><td>Через 1 год</td><td colspan="3">Монотерапия антикоагулянтом (IIaB)</td></tr>
</table>

В данной схеме предлагается использовать минимальные дозы АСК (75–100 мг/сут), клопидогрела (75 мг/сут) и уменьшенные дозы антикоагулянтов: варфарин с целевым МНО 2,0–2,5 либо уменьшенные дозы дабигатрана (110 мг х 2 р/сут), ривароксабана (15 мг х 1 р/сут) или апиксабана (2,5 мг х 2 р/сут).

В большом консенсусном документе 2017 г., подписанном такими авторитетными специалистами в области антикоагулянтной терапии, как Джон Эйкельбум (Канада), Ханс-Кристоф Динер (Германия), Грегори Лип (Великобритания), было отмечено, что ни один из прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) не имеет преимущества над другими, поскольку прямых сравнительных исследований не проводилось [5]. А затем последовательно были опубликованы результаты исследования PIONEER AF-PCI с ривароксабаном [6] и RE-DUAL PCI с дабигатраном [7].

В исследование PIONEER AF-PCI было включено 2 124 пациента с неклапанной ФП, которым имплантировались стенты в ходе проведенного ЧКВ. В дальнейшем все пациенты в соотношении 1:1:1 были разделены на 3 группы, которым назначались: 1) ривароксабан в сниженной дозе 15 мг 1 р/сут в комбинации с клопидогрелом или тикагрелором в течение 12 месяцев; 2) ривароксабан в очень низкой дозе 2,5 мг 2 р/сут в дополнение к стандартной двойной антитромбоцитарной терапии (АСК + клопидогрел/тикагрелор на 1, 6 или 12 месяцев в зависимости от клинической ситуации); 3) стандартная тройная антитромботическая терапия: АСК + клопидогрел/тикагрелор + варфарин с целевым МНО 2,0–3,0.

У пациентов с ФП и инсультом/ТИА в анамнезе максимальная доза дабигатрана (150 мг 2 р/сут) превосходит варфарин по эффективности профилактики повторного инсульта, а сниженная доза дабигатрана (110 мг 2 р/сут) оказалась лучше варфарина по профилю безопасности

Как и предполагалось, достоверно меньшее число геморрагических событий оказалось в группах двойной антитромботической терапии. В первой группе число значимых кровотечений было на 41% меньше, чем в 3-й группе с варфарином (ОШ 0,59; ДИ 0,47–0,76; p<0,001); во второй группе – на 37% меньше, чем в 3-й группе с варфарином (ОШ 0,63; ДИ 0,50–0,80; p<0,001).

Однако главным недостатком проведенного исследования оказалось то, что небольшое число сердечно-сосудистых событий (инфаркты, инсульты, сердечно-сосудистая смерть) не позволили исследователям говорить о сопоставимой эффективности «редуцированных схем терапии» без ацетилсалициловой кислоты. Но, как известно, смысл антитромботической терапии все-таки заключается не в том, чтобы у пациентов не было кровотечений, а в том, чтобы у пациентов не было сердечно-сосудистых катастроф (инфарктов и инсультов).

Опубликованное в 2017 г. исследование RE-DUAL PCI проводилось по похожей схеме, но в него было включено большее число участников – 2725. Это была та же самая популяция пациентов, что и в исследовании PIONEER AF-PCI, и участники были вновь разделены на 3 группы, в которых им назначались: 1) АСК (на 3 месяца) + клопидогрел/тикагрелор + варфарин с целевым МНО 2,0–3,0 (группа «тройной терапии»); 2) дабигатран 110 мг 2 р/сут + клопидогрел/тикагрелор; 3) дабигатран 150 мг 2 р/сут + клопидогрел/тикагрелор. Средняя продолжительность наблюдения составила 14 месяцев.

В группах двойной терапии число геморрагических событий оказалось достоверно меньше, чем в группах тройной терапии: в группе дабигатрана 110 мг – на 48% (ОШ 0,52; ДИ 0,42–0,63; p<0,001), в группе дабигатрана 150 мг – на 28% (ОШ 0,72; ДИ 0,58–0,88; p<0,001). Но принципиальным отличием стало то, что мощности исследования хватило для того, чтобы подтвердить не меньшую эффективность двойной антитромботической терапии в сравнении с тройной (ОШ 1,04; ДИ 0,84–1,29; p = 0,005 для не меньшей эффективности).

Таким образом, дабигатран является единственным из ПОАК, имеющих в настоящее время доказательства своей не меньшей эффективности и бóльшей безопасности (в любой из доз – 150 или 110 мг) в составе двойной антитромботической терапии у пациентов, перенесших ЧКВ. Пока данная схема ведения пациентов (без АСК) не вошла в официальные рекомендации: по-видимому, это произойдет в ближайшем будущем. Кроме того, большие перспективы использования дабигатрана в составе антитромботической терапии у данных больных связаны еще и с ожидаемой в нынешнем году официальной регистрацией в РФ специфического антидота к дабигатрану – идаруцизумаба, который позволит в случае серьезных кровотечений в кратчайшие сроки полностью нейтрализовывать антикоагулянтное действие препарата [8].

ПОЖИЛОЙ ПАЦИЕНТ С ФП И ИНСУЛЬТОМ/ТИА

В ходе шведского когортного исследования [9] было показано, что не только возраст пациента (65 и старше) в 3–5 раз увеличивает риск кардиоэмболического инсульта при наличии ФП, но и такой фактор, как уже перенесенный в анамнезе инсульт, сам по себе в 3 раза повышает шансы на повторный инсульт. Кроме того, в исследовании RE-LY ретроспективно было показано, что пациент, перенесший ишемический инсульт, имеет повышенный риск развития геморрагического [10]. Сложив эти два фактора вместе (возраст и перенесенный инсульт), можно сразу же определить особую группу риска, в которой профилактика цереброваскулярных катастроф является первоочередной задачей.

В этой связи необходимо напомнить, что среди всех ПОАК только дабигатран в максимальной дозе 150 мг 2 р/сут в исследовании RE-LY достоверно лучше, чем варфарин (на 24%; p = 0,03), предотвращал именно ишемические инсульты; сниженная доза дабигатрана (110 мг 2 р/сут),

ривароксабан и апиксабан продемонстрировали эффект не хуже, но и не лучше, чем варфарин [11–13].

Представленные выше результаты были получены для всей популяции пациентов, включенных в РКИ. Но если обратить внимание на группу участников исследования RE-LY с цереброваскулярным событием в анамнезе (инсульт или ТИА), то профиль дабигатрана в сравнении с варфарином был крайне позитивным для обеих доз препарата. Максимальная доза дабигатрана 150 мг 2 р/сут была более эффективна и даже более безопасна, чем варфарин, а сниженная – 110 мг 2 р/сут – преимущественно более безопасна, чем варфарин, у данной уязвимой группы пациентов (*табл. 3*) [10].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что у пациентов с ФП и инсультом/ТИА в анамнезе максимальная доза дабигатрана (150 мг 2 р/сут) превосходит варфарин по эффективности профилактики повторного инсульта, а сниженная доза дабигатрана (110 мг 2 р/сут) оказалась лучше варфарина по профилю безопасности. При этом следует напомнить, что в РКИ число пациентов в группе варфарина, достигавших целевых диапазонов МНО, было существенно выше, чем в рутинной практике (65% vs 20–40%).

ПОЖИЛОЙ ПАЦИЕНТ С ФП, ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Хорошо известно, что начиная с возраста 55 лет у всех пациентов вне зависимости от имеющихся заболеваний необходимо рассчитывать скорость клубочковой фильтрации (СКФ) для выявления ранних стадий хронической болезни почек (ХБП). ХБП может прогрессировать и раньше при наличии таких факторов риска, как артериальная гипертензия (АГ), ожирение и сахарный диабет 2-го типа (СД2).

В целом ряде исследований было показано, что по мере прогрессирования ухудшения функции почек происходит возрастание риска ишемического инсульта, большого кровотечения и общей смертности [1, 14]. В исследовании RE-LY у пациентов с ФП и клиренсом креатинина 30–49 мл/мин (соответствует 3-й стадии ХБП) прослеживались те же результаты, что и для популяции в целом: терапия дабигатраном в дозе 150 мг 2 р/сут сохраняла преимущество в эффективности над варфарином, а дабигатран в дозе 110 мг 2 р/сут оказался не менее эффективным. С позиции безопасности обе дозы дабигатрана при 3-й стадии ХБП были сопоставимы с варфарином по частоте больших кровотечений.

В целом ряде исследований было показано, что по мере прогрессирования ухудшения функции почек происходит возрастание риска ишемического инсульта, большого кровотечения и общей смертности

Кроме того, исследование RE-LY до сих пор остается единственным из РКИ с ПОАК, где был проведен и опубликован субанализ, оценивавший динамику (а не исходный уровень) прогрессирования нарушений функции почек в группах лечения варфарином и дабигатраном [15]. Среднее снижение СКФ через 1,5 года наблюдения было достоверно меньшим в группах дабигатрана 150 мг 2 раза (-2,46 мл/мин/1,73 м^2; p = 0,0002 vs варфарин), дабигатрана 110 мг 2 раза (-2,57 мл/мин/1,73 м^2; p = 0,0008 vs варфарин), чем в группе варфарина (-3,68 мл/мин/1,73 м^2). Эти различия были еще более выраженными у пациентов, имеющих ХБП на фоне сахарного диабета.

В ходе проведения субанализа исследования RE-LY у пациентов с СД2 было показано, что снижение абсолютного риска инсульта и системных эмболий в группе дабигатрана было более выраженным, чем в группе варфарина: для дабигатрана в дозе 110 мг 2 р/сут – на 0,59% в год vs 0,05% на варфарине, для дабигатрана в дозе 150 мг 2 р/сут – на 0,89% в год vs 0,51% на варфарине [16].

Таким образом, дабигатран в сравнении с варфарином продемонстрировал больший нефропротективный эффект у пациентов с ФП, ХБП и сахарным диабетом 2-го типа.

РЕЗЮМЕ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ДАБИГАТРАНА У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ФП

По имеющимся на сегодня данным, отсутствует возможность назвать какой-либо из ПОАК предпочтительным в лечении пожилых пациентов с ФП. Вместе с тем нельзя игнорировать тот факт, что в исследовании RE-LY (дабигатран vs варфарин) около 40% пациентов

Таблица 3. Показатели эффективности и безопасности терапии дабигатраном в сравнении с варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий и цереброваскулярным событием в анамнезе (инсульт или ТИА)

Показатели	Эффективность			Безопасность		
	Инсульты/ системные эмболии	Ишемический инсульт	Сердечно-сосудистая смертность	Все кровотечения	Большие кровотечения	Внутричерепные кровоизлияния
Дабигатран 150 × 2	- 35%	-24%	-15%	-9%	=	-60%
Дабигатран 110 × 2	=	=	-37%	-22%	-20%	-69%

Примечание. Различия с группой варфарина недостоверны.

(более 7000 человек) были в возрасте 75 лет и старше. Возраст пациента позволяет правильно выбрать наиболее подходящую дозу дабигатрана, обеспечивающую наилучший баланс эффективности и безопасности.

Возраст пациента позволяет правильно выбрать наиболее подходящую дозу дабигатрана, обеспечивающую наилучший баланс эффективности и безопасности

Всем пациентам старше 80 лет показана сниженная доза дабигатрана 110 мг 2 р/сут. У пациентов в возрасте 75–79 лет сниженная доза также может быть назначена по решению врача при снижении клиренса креатинина до 30–50 мл/мин, сопутствующем приеме ингибиторов гликопротеина Р или антиагрегантов, а также при наличии желудочно-кишечного кровотечения в анамнезе. У пациентов моложе 75 лет (при отсутствии вышеуказанных клинических ситуаций, которые также могут привести к снижению дозы) основной дозой с максимально доказанной эффективностью с целью первичной и вторичной профилактики инсульта на фоне ФП неклапанной этиологии следует рассматривать дозу 150 мг 2 р/сут.

Полученные в рамках РКИ результаты подтверждаются многочисленными данными реальной клинической практики, которые свидетельствуют об очевидных преимуществах дабигатрана как в эффективности, так и в безопасности по сравнению с традиционным лечением варфарином у пожилых пациентов с ФП [17–18].

Конфликт интересов: Д.А.Напалков читает лекции для компаний Boehringer Ingelheim, Bayer, Pfizer, Takeda. А.А.Соколова читает лекции для компании Boehringer Ingelheim и Takeda

ЛИТЕРАТУРА

1. Macle L, Cairns J, Leblanc K, Tsang T, Skanes A, Cox JL, Healey JS, Bell A, Pilote L, Andrade JG, Mitchell LB, Atzema C, Gladstone D, Sharma M, Verma S, Connolly S, Dorian P, Parkash R, Talajic M, Nattel S and Verma A for the CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. 2016 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. doi: 10.1016/j.cjca.2016.07.591
2. Lip GYH, Laroche C, Ioachim PM, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Petrescu L, Darabantiu D, Crijns HJGM, Kirchhof P, Vardas P, Tavazzi L, Maggioni AP and Boriani G. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: One Year Follow-up of the EUROobservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot Registry). *Eur Heart J,* 2014, 35: 3365-3376. doi:10.1093/eurheartj/ehu374.
3. Gomez-Outes A, Suarez-Gea ML, Garcia-Pinilla JM. Causes of death in atrial fibrillation: Challenges and opportunities. *Trends Cardiovasc Med*, 2017, 27(7): 494-503. doi:10.1016/j.tcm.2017.05.002.
4. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Jüni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN, ESC Scientific Document Group, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2018, 39(3): 213-260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
5. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, Ezekowitz MD, Granger CB, Halperin JL, Hohnloser SH, Hylek EM, Kirchhof P, Lane DA, Verheugt FWA, Veltkamp R, Lip GYH. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 1. *Eur Heart J*, 2017 Mar 21, 38(12):852-859. doi: 10.1093/eurheartj/ehv643.
6. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Ianus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med*, 2016, 375(25): 2423-2434. doi: 10.1056/NEJMoa1611594.
7. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GYH, Ellis SG, Kimura T, Maeng M, Merkely B, Zeymer U, Gropper S, Nordaby M, Kleine E, Harper R, Manassie J, Januzzi JL, Ten Berg JM, Steg PG, Hohnloser SH, RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2017, 377(16): 1513-1524. doi: 10.1056/NEJMoa1708454.
8. Hutcherson TC, Cieri-Hutcherson NE, Bhatt R. Evidence for Idarucizumab (Praxbind) in the Reversal Of the Direct Thrombin Inhibitor Dabigatran: Review Following the RE-VERSE AD Full Cohort Analysis. *P T,* 2017, 42(11): 692–698.
9. Åsberg S1, Eriksson M, Henriksson KM, Terént A. Reduced risk of death with warfarin – results of an observational nationwide study of 20 442 patients with atrial fibrillation and ischaemic stroke. *Int J Stroke,* 2013, 8(8): 689-95. doi: 10.1111/j.1747-4949.2012.00855.
10. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, Xavier D, Di Pasquale G, Yusuf S, RE-LY study group. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Lancet Neurol,* 2010, 9(12): 1157-1163. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70274-X.
11. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L, RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009, 361(12): 1139-51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
12. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM, ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365(10): 883-91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
13. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L, ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365(11): 981-92. doi: 10.1056/NEJMoa1107039.
14. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Reilly PA, Siegbahn A, Yusuf S, Wallentin L. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: a RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation,* 2014, 129(9): 961-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003628.
15. Böhm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Eikelboom JW, Hohnloser SH, Reilly PA, Schumacher H, Brueckmann M, Schirmer SH, Kratz MT, Yusuf S, Diener HC, Hijazi Z, Wallentin L. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol,* 2015, 65(23): 2481-93. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.577.
16. Brambatti M, Darius H, Oldgren J, Clemens A, Noack HH, Brueckmann M, Yusuf S, Wallentin L, Ezekowitz MD, Connolly SJ, Healey JS. Comparison of dabigatran versus warfarin in diabetic patients with atrial fibrillation: Results from the RE-LY trial. *Int J Cardiol*, 2015, 196: 127-31. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.05.141.
17. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M, Hsueh YH, Izem R, Southworth MR, Wei Y, Liao J, Goulding MR, Mott K, Chillarige Y, MaCurdy TE, Worrall C, Kelman JA. Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Elderly Medicare Beneficiaries Treated With Dabigatran or Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Intern Med*, 2016 Nov 1, 176(11):1662-1671. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.5954.
18. Hernandez I, Zhang Y. Comparing Stroke and Bleeding with Rivaroxaban and Dabigatran in Atrial Fibrillation: Analysis of the US Medicare Part D Data. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2017, 17(1): 37-47. doi: 10.1007/s40256-016-0189-9.

Прадакса®
дабигатрана этексилат

ВАШ ВЫБОР — ЕГО БУДУЩЕЕ!

- **ПРАДАКСА® — широко изученный профиль безопасности[1-10]**
- **ПРАДАКСА® 150 мг х2 — единственный НОАК, превзошедший варфарин в снижении риска ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий[9-13*]**

*** — неклапанная фибрилляция предсердий.**
НОАК — новые оральные антикоагулянты

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® (Pradaxa®)[13]. Регистрационный номер: ЛСР-007065/09 (для дозировок 75 мг и 110 мг); ЛП-000872 (для дозировки 150 мг). **МНН:** дабигатрана этексилат. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав:** одна капсула содержит 86,48 мг, 126,83 мг или 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 75 мг, 110 мг или 150 мг дабигатрана этексилата. **Показания:** профилактика венозных тромбоэмболий у пациентов после ортопедических операций; профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин); активное клинически значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; существенный риск развития большого кровотечения из имеющегося или недавнего изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутричерепное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно-расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутрипозвоночные или внутримозговые сосудистые нарушения; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе, нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, дальтепарин и др.), производные гепарина (фондапаринукс и др.), пероральные антикоагулянты (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера; одновременное назначение кетоконазола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронедарона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь, 1 или 2 раза в день независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. Особые указания при изъятии капсул из блистера: оторвите один индивидуальный блистер от блистер-упаковки по линии перфорации; выньте капсулу из блистера, отслаивая фольгу; не выдавливайте капсулы через фольгу. **Побочное действие.** *Побочные эффекты, выявленные при применении препарата: с целью профилактики ВТЭ после ортопедических операций; для профилактики инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий; для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями.* Часто (от 1/100 до 1/10 случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, нарушение функции печени, кожный геморрагический синдром, урогенитальные кровотечения, гематурия. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. **Особые указания.** *Риск развития кровотечений.* Применение препарата ПРАДАКСА, также как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяться не должен, поскольку есть данные о ложном завышении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового или экаринового времени свертывания. В случае, когда эти тесты не доступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий превышение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше границы нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. **Условия хранения:** в сухом месте, при температуре не выше 25°С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

RU/PRA-171528 (1), 01.18

ООО «Берингер Ингельхайм». 125171 Москва, Ленинградское шоссе,16А, стр. 3. Телефон (495) 5445044. Факс (495) 5445620. www.boehringer-ingelheim.ru. Сообщить информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу: ООО «Берингер Ингельхайм». Почтовый адрес: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Тел.: +7 495 544 50 44. Электронная почта: PV_local_Russia@boehringer-ingelheim.com

Литература: **1.** Graham D et al Circulation 2015; 131; 157-164; **2.** Villness T et al; Thrombosis Haemostasis; 2015; 114; 1290-1298; **3.** Seeger J et al; Thrombosis Haemostasis; 2015; 114; 1277-1289; **4.** Larsen T et al; JACC 2013;61;2264-2273; **5.** Larsen T et al; The American Journal of medicine; 2014; 127; 329-336; **6.** Lauffenburger JC et al; J Am Heart Assoc 2015; **7.** Gorst-Rasmussen et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2016; doi:10.1002/pds.4034; **8.** Graham DJ. et al. JAMA Intern Med. 2016;176(11):1662-1671. doi:10.1001/jamainternmed.2016.5954; **9.** Connolly SJ et al. N Engl J Med2009; 361:1139–1151; **10.** Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010; 363:1875–1876; **11.** Granger CB et al. N Engl J Med 2011;365:981–92; **12.** Patel M et al N Engl J Med 2011;365:883-91. **13.** Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® РУ: 75мг/110 мг - ЛСР–007065/09; 150 мг - ЛП-000872; **13.** Pradaxa, European SmPC; доступно по ссылке: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf 09 августа 2017

Boehringer Ingelheim

10.21518/2079-701X-2018-5-76-84

Р.Н. ШЕПЕЛЬ, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ
ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Сахарный диабет 2-го типа является одной из основных проблем здравоохранения не только в нашей стране, но и в мире. В условиях неуклонного роста числа больных диабетом крайне важно уделять должное внимание профилактическим мероприятиям, направленным на снижение распространенности сахарного диабета 2-го типа. В статье описаны основные принципы первичной немедикаментозной профилактики сахарного диабета 2-го типа.

Ключевые слова: *сахарный диабет 2-го типа, профилактика, преддиабет, факторы риска, глюкометры.*

R.N. SHEPEL, National Medical Research Center for Preventive Medicine of Health of Russia, Moscow

Basic Principles of Primary Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus

Type 2 diabetes mellitus is one of the main health problems not only in our country, but also in the world. Due to the steady rise in the number of persons with DM, it is extremely important to pay due attention to preventive measures aimed at reducing the prevalence of type 2 diabetes. The article describes the main principles of primary non-drug prevention of type 2 diabetes mellitus.

Keywords: *type 2 diabetes mellitus, prevention, prediabetes, risk factors, glucometers.*

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

В настоящее время сахарный диабет (СД) является одной из основных проблем здравоохранения не только в нашей стране, но и в мире. СД относят к числу так называемых хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ). Его темпы роста к настоящему времени достигли масштабов эпидемии. По данным Международной федерации диабета, в 2017 г. каждый 11 пациент болен диабетом (425 000 000 человек в мире), при этом только половина знает о своем заболевании [1]. Согласно данным Государственного регистра больных СД, к концу 2016 г. в России диабет был диагностирован у 3% населения (4 348 000 человек), при этом доля лиц с СД 2-го типа составила 92% (4 001 860 человек) [2]. Особую обеспокоенность вызывает тот факт, что реальное число лиц с СД 2-го типа гораздо выше цифр официальной статистики в силу частых случаев отсутствия диагностики заболевания [3]. Неудовлетворительный гликемический и метаболический контроль среди больных СД 2-го типа влечет за собой высокую частоту осложнений, которые зачастую служат причиной летальных исходов у данной группы пациентов. В первую очередь это осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы: в 2016 г. половина пациентов с СД 2-го типа умерла от хронической сердечной недостаточности, нарушений мозгового кровообращения, инфаркта миокарда и острых сердечно-сосудистых нарушений [2]. Несмотря на очевидные успехи в диагностике и лечении, СД 2-го типа остается ведущей причиной таких осложнений, как гипертония (40,6%), диабетическая нейропатия (18,6%), диабетическая ретинопатия (10,3%) и ишемическая болезнь сердца (11,0%) [2].

Безусловно, наличие у пациента СД 2-го типа влечет за собой снижение качества жизни. Вместе с тем проблема увеличения распространенности СД 2-го типа подразумевает под собой рост экономических издержек. Ежегодные экономические затраты на диагностику и лечение больных СД 2-го типа и связанных с ним сердечно-сосудистых осложнений составляют не менее 1% внутреннего валового продукта, что служит основанием для обозначения социально-экономической значимости СД для нашей страны [4].

В этой связи остро стоит вопрос об эффективных и целенаправленных агрессивных профилактических вмешательствах в отношении СД 2-го типа. Профилактика СД 2-го типа может быть реализована путем:

- первичной профилактики, т. е. мероприятий, направленных на предупреждение факторов риска СД 2-го типа с целью сохранения нормогликемии,
- вторичной профилактики – комплекса мероприятий, направленных на устранение выраженных факторов риска, которые при определенных условиях могут привести к возникновению СД 2-го типа,
- третичной профилактики, которая подразумевает под собой предотвращение прогрессирования заболевания и снижение риска развития острых и хронических осложнений, связанных с СД 2-го типа.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ СД 2-ГО ТИПА

Каким образом врачу первичного звена здравоохранения идентифицировать «кандидата» для первичной профилактики СД 2-го типа? Для ответа на этот вопрос необходимо более детально ознакомиться с факторами риска развития СД 2-го типа, которые, в свою очередь, можно условно разделить на модифицируемые и немодифицируемые.

НЕМОДИФИЦИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

Этническая принадлежность

Под термином «этническая принадлежность» принято считать комплекс биологических, географических, куль-

турных, экономических, политических и правовых факторов, а также расу [5]. Результаты крупных зарубежных исследований подтверждают необходимость принимать во внимание этническую принадлежность пациента при первичной профилактике СД 2-го типа. В исследовании, в котором были проанализированы данные 150 000 человек в возрасте 30–64 лет из 75 общин в 32 странах, СД отсутствовал или встречался крайне редко (<3%) в развивающихся странах. В европейских популяциях стандартизованная по возрасту распространенность диабета варьировала от 3 до 10%. Среди некоторых арабских, китайских и испаноязычных американских популяций распространенность диабета достигала 14–20%. Наибольшие значения распространенности были установлены у норуанов (41%) и индейцев пима/папаго (50%) [6]. Результаты другого исследования свидетельствуют о том, что инсулинорезистентность и СД 2-го типа более распространены у выходцев из Южной Азии по сравнению с лицами западноевропейского происхождения [7]. В исследовании под руководством R.S. Piccolo при сравнении афроамериканской, испаноязычной популяций и представителей европеоидной рас выяснилось, что афроамериканские и испаноязычные участники исследования имели риск возникновения СД 2-го типа в 2,89 и 1,48 раза выше, чем представители европеоидной расы [8].

Анализ этнической принадлежности особенно актуален для такой протяженной и многоэтнической страны, как Российская Федерация. К сожалению, аналогичных вышеописанных исследований, выполненных на российской популяции, не так много. В частности, установлено, что среди коренных жителей Севера и Дальнего Востока СД 2-го типа встречается реже, чем среди европеоидов, проживающих в тех же регионах [9]. Среди коренного населения Якутии СД 2-го типа распространен в 1,57 раза реже, чем у представителей некоренного населения [10]. В первом национальном эпидемиологическом кросс-секционном исследовании NATION были получены интересные данные в отношении распространенности заболевания по географическому принципу. Так, данные распространенности СД 2-го типа в федеральных округах варьировали от 4,4% в Сибирском федеральном округе (ФО) до 6,6% в Северо-Кавказском ФО (*табл.*) [11]. Данные распространенности преддиабета варьировали от 10,3% в Северо-Кавказском ФО до 22,0% в Центральном ФО.

Таблица. Распространенность СД 2-го типа и преддиабета в федеральных округах России

Федеральный округ	СД 2-го типа, %	Преддиабет, %
Центральный	5,9	22,0
Дальневосточный	4,9	10,8
Северо-Кавказский	6,6	10,3
Северо-Западный	4,8	17,9
Приволжский	5,5	21,8
Южный	5,9	19,6
Сибирский	4,4	18,6
Уральский	5,0	17,0

Семейный анамнез

Чем ближе генетическая связь между двумя индивидами, тем больше вероятность того, что они будут обладать одинаковым уровнем толерантности к глюкозе. Подтверждением тому служат результаты исследований, которые свидетельствуют о том, что лица, родственники первой степени родства которых имели в анамнезе СД 2-го типа, имеют в 3 раза выше риск развития заболевания по сравнению с лицами без положительного семейного анамнеза [12–15]. К настоящему моменту имеются данные большого количества клинических исследований, целью которых было определение функции генов, предположительно вовлеченных в контроль функции β-клеток поджелудочной железы, метаболизма инсулина и глюкозного обмена или других состояний, которые повышают риск развития СД 2-го типа [16, 17]. Было исследовано более 50 генов в различных популяциях, однако результаты исследований оказались достаточно противоречивыми. Предрасположенность к СД 2-го типа может определяться различными комбинациями генетических вариантов (генотипов) и факторов окружающей среды; генетически предрасположенные лица при этом не обязательно в будущем будут иметь заболевание, а лишь при многофакторном воздействии окружающей среды, в частности физической активности, диеты, наличия ожирения, возраста и др. [18, 19]. Тем не менее имеются данные о прогностической ценности генов PPARγ, ABCC8, KCNJ11 и CALPN10.

PPARγ – этот ген достаточно хорошо изучен, поскольку он играет важную роль в метаболизме адипоцитов и липидов. Кроме того, PPARγ – это мишень для гипогликемических препаратов тиазолидиндионов. Одна из форм гена PPARγ (Pro) снижает чувствительность к инсулину и повышает риск СД 2-го типа в несколько раз. Возможно, более важно то обстоятельство, что этот вариант очень распространен у большей части населения Земли. Примерно 98% европейцев несут хотя бы одну копию Pro-аллеля. Вероятно, это способствует значительной доле (около 25%) СД 2-го типа.

ABCC8 – этот ген кодирует высокое сродство к сульфонилмочевине, которая связана с субъединицей Kir 6.2. Оба гена являются частью АТФ-чувствительного калиевого канала, который играет ключевую роль в регулировании высвобождения гормонов, таких как инсулин и глюкагон, в β-клетке. Мутации в любом гене могут влиять на активность калиевого канала и секрецию инсулина, что в конечном итоге приводит к развитию СД 2-го типа. Интересно, что ABCC8 и KCNJ11 расположены всего в 4,5 кб друг от друга и недалеко от гена INS. Вариантные формы KCNJ11(Lys) и ABCC8 (Ala) также связаны с развитием СД 2-го типа. Из-за непосредственной близости этих генов ведется работа по оценке независимого/совместного влияния каждого из генов на риск развития СД 2-го типа.

Рисунок 1. **Распространенность ранее диагностированного СД 2-го типа в различных группах в зависимости от пола и возраста**

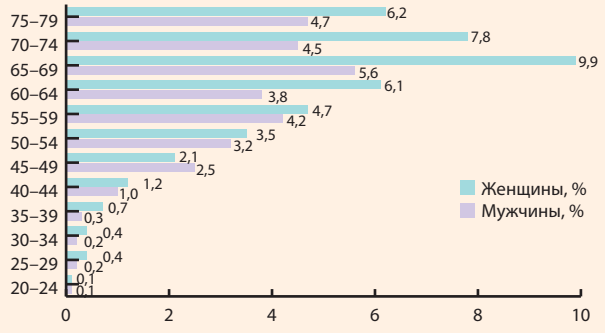
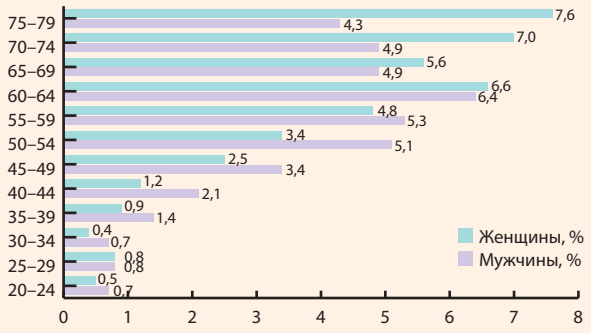


Рисунок 2. **Распространенность ранее не диагностированного СД 2-го типа в различных группах в зависимости от пола и возраста**



CAPN10 кодирует внутриклеточную кальций-зависимую цистеиновую протеазу. Исследования выявили ассоциацию между активностью гена и риском развития СД 2-го типа, особенно среди мексиканско-американской популяции (в европейской – в меньшей степени).

Поскольку PPARγ, ABCC8 и KCNJ11 являются мишенями для действия лекарственных препаратов, используемых при лечении СД 2-го типа, крайне важно проводить фармакогенетическое тестирование активности указанных генов, ведь адекватный ответ на терапию действительно может быть связан с особенностями генотипа индивида.

Оценка генетических факторов, влияющих на риск развития СД 2-го типа, ведется и для российской популяции. Так, к примеру, было установлено, что в якутской популяции маркерами генетической предрасположенности к СД 2-го типа являются гены ABCC8 (вариант rs1799859); CDKN2A/B (вариант rs10811661); LPL (варианты Int6/PvuII G>A и Int8/Hind3) и RSTN (варианты rs34861192 и rs32119177) [20].

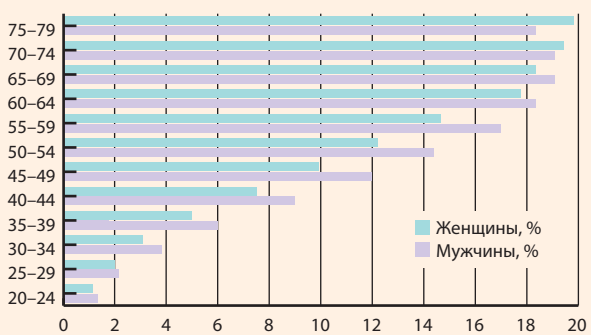
Таким образом, генетическое тестирование не только может помочь определить, кто находится в зоне высокого риска развития СД 2-го типа, но и является полезным при медикаментозном лечении уже наступившего заболевания. Вместе с тем детальный анализ семейного анамнеза крайне важен в первичной профилактике СД 2-го типа.

Возраст и пол

К числу немодифицируемых факторов риска развития СД 2-го типа относят возраст и пол. Безусловно, указанные факторы риска оказывают воздействие в комплексе с другими факторами риска развития заболевания, но их, несомненно, необходимо учитывать в первичной профилактике СД 2-го типа [3]. По данным исследования NATION, наиболее высокая частота развития СД 2-го типа регистрируется у лиц в возрасте 65–69 лет (*рис. 1, 2*). Аналогичные результаты были получены и в США, где распространенность СД 2-го типа у лиц ⩾ 65 лет составила 24,7% [21]. В большинстве популяций, в т. ч. и российской, наблюдается снижение распространенности СД 2-го типа в старших возрастных группах (75 лет и старше) из-за более высоких показателей смертности от заболевания или его осложнений, в первую очередь сердечно-сосудистых. Следует отметить, что наиболее выраженный рост распространенности СД 2-го типа как у мужчин, так и у женщин отмечается в возрастной группе 45–49 лет. Это объясняет факт наличия в современных алгоритмах оказания специализированной медицинской помощи больным СД необходимости проведения исследования углеводного обмена (гликемия натощак или тест с нагрузкой 75 г глюкозы) у всех лиц старше 45 лет [22].

Распространенность СД 2-го типа в исследовании NATION первично была статистически значимо выше среди женщин, чем среди мужчин. Однако после поправок на возраст распространенность СД 2-го типа у мужчин (5,1%; 95% ДИ: 4,8–5,4%) и женщин (5,6%; 95% ДИ: 5,3–5,9%) не имела статистически значимого отличия. Тем не менее результаты исследования несколько отличаются от ранее проведенных исследований, в которых было установлено, что среди мужчин СД 2-го типа имеет большую распространенность [23–24]. Это подтверждают и результаты недавно опубликованного отчета IDF, которые свидетельствуют о том, что в 2017 г. в мире большая распространенность диабета отмечается среди мужчин в возрастной группе 20–70 лет (*рис. 3*) [1]. Авторы исследо-

Рисунок 3. **Распространенность СД 2-го типа в мире в 2017 г. в различных группах в зависимости от пола и возраста**



вания NATION трактуют различия возрастными особенностями выборки, т. к. в исследовании средний возраст женщин был выше, чем средний возраст мужчин. Интересно, что доля женщин с ранее диагностированным СД 2-го типа была выше, чем мужчин, практически во всех возрастных группах. Это наблюдение может быть отражением более частого скрининга женщин на предмет наличия НТГ и СД 2-го типа в период беременности и менопаузы или в связи с более частым развитием ожирения.

Высокая масса тела при рождении (>4 кг)

Макросомия (вес при рождении более 4 000 г) в настоящее время является недооцененным фактором риска первичной профилактики СД 2-го типа в нашей стране.

Гестационный сахарный диабет (ГСД) – это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» СД [23]. Согласно данным Государственного регистра, больных СД к концу 2016 г. в нашей стране было зарегистрировано 2% (75 000), а также другими типами СД, в т. ч. ГСД [2]. Около 15–45% младенцев, рожденных от матерей с ГСД, могут иметь макросомию, что в 3 раза выше, чем у матерей без ГСД [25]. При этом уровень глюкозы в крови матери достоверно коррелирует с риском макросомии плода: при средних значениях постпрандиальной глюкозы 120 мг/дл или менее можно ожидать вероятность рождения плода с признаками макросомии около 20%, а если значения глюкозы достигают 160 мг/дл – частота макросомии может достигать 35% [26].

Безусловно, плод с макросомией имеет ряд анатомических особенностей: отмечается центральное отложение подкожного жира, плод имеет широкие окружности плеч и конечностей, снижение длины «голова – плечи», высокое содержание жировой ткани в организме и толстые складки кожи на верхних конечностях. Гипергликемия у матери, которая служит причиной гиперинсулинемии плода, приводит к увеличению жировой ткани у плода. При ухудшении гликемического контроля и высоком уровне глюкозы в сыворотке крови у матери глюкоза проникает через плаценту. Вместе с тем эндогенный или экзогенно вводимый инсулин не способен проникать через плаценту. В результате во втором триместре поджелудочная железа плода, которая уже способна секретировать инсулин, начинает реагировать на гипергликемию и секретировать инсулин автономным образом, независимо от стимуляции глюкозы. Эта комбинация гиперинсулинемии (инсулина, являющегося основным анаболическим гормоном) и гипергликемии (глюкозы, являющейся основным анаболическим топливом) приводит к увеличению запасов жира и белка у плода [25]. Высокий уровень инсулина вызывает быстрый рост плода [29]. Несмотря на то что рост скелета не нарушается и размер головки плода при макросомии не увеличивается, охват плеч и бедер заметно больше. Это способствует увеличению риска осложнений при родах, а именно: преждевременных родов, паралича Эрба, переломов плеча и ключицы, врожденных пороков развития сердечно-сосудистой и нервной систем [27]. При этом тяжелая гипогликемия и неонатальная желтуха среди макросомных новорожденных встречается в 5 раз чаще [28].

Более того, ряд исследований свидетельствуют о том, что наличие ГСД у матери не всегда проявляются краткосрочными эффектами у новорожденного. Имеются свидетельства о том, что долгосрочные эффекты наличия ГСД у матери не всегда проявляются в раннем детстве, а, как правило, появляются в период полового созревания. Дети матерей с ГСД более восприимчивы к появлению нарушений гликемического и метаболического обмена, в т. ч. риску развития гипергликемии, ожирения, гиперхолестеринемии, роста артериального давления, которые комплексно увеличивают риск развития ХНИЗ, в т. ч. и СД 2-го типа [27]. Учитывая тот факт, что частота родов крупным плодом достигает от 4,5 до 20%, представляется крайне важным проведение мероприятий по первичной профилактике СД 2-го типа у данной группы лиц [30].

МОДИФИЦИРУЕМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

Избыточная масса тела и ожирение

Избыточная масса тела и ожирение часто сопутствуют СД 2-го типа. Вместе с тем большое количество исследований свидетельствуют о том, что избыточная масса тела и ожирение являются важными предикторами развития СД 2-го типа ввиду общности патогенеза заболевания. Во многом увеличение распространенности СД 2-го типа определяется ростом новых случаев ожирения, что вызывает обеспокоенность медицинской общественности всего мира. Эпидемия ожирения является результатом избыточного потребления высококалорийных продуктов, недостаточной физической активности и глобальной тенденции приверженности к малоподвижному образу жизни [31]. Все это привело, в сравнении с данными 1980 г., к увеличению распространенности ожирения во всем мире почти в 2 раза: в 2014 г. 39% взрослых в возрасте 18 лет и старше имели избыточный вес, 13% страдали ожирением [32]. В нашей стране распространенность ожирения также имеет тенденцию к росту – в период с 1993 по 2013 г. распространенность ожирения выросла в 2 раза [33].

В данном контексте классическим исследованием, подтверждающим связь избыточной массы тела и риска развития СД 2-го типа, служит The Nurses' Health Study, результаты которого свидетельствуют о том, что у женщин с индексом массы тела (ИМТ) 23–23,9 кг/м^2 относительный риск развития СД 2-го типа был в 3,6 раза выше, чем у женщин с индексом массы тела менее 22 кг/м^2 [34]. Риск развития заболевания продолжал расти пропорционально росту ИМТ. При увеличении веса на 20–35 кг относительный риск СД 2-го типа составил 11,3, а при увеличении более чем на 35 кг – 17,3. Указанная ассоциация сохранялась после поправки на семейный анамнез. Аналогичная связь между избыточной массой тела и СД 2-го типа наблюдается и у мужчин [35].

Наряду с этим, риск развития заболевания, который ассоциируется с избыточной массой тела, в большей степени зависит от особенностей распределения жировой клетчатки [36]. В частности, особое внимание уделяют абдоминальному (висцеральному) ожирению. Риск метаболических нарушений у женщин повышен при окружности талии (ОТ) ⩾ 80 см, у мужчин ⩾ 94 см и считается высоким при ОТ у женщин ⩾ 88 см, у мужчин ⩾ 102 см. В настоящее время установлено, что распространенность СД 2-го типа увеличивается с ростом показателя ОТ [37–38].

Регулярная ФА в течение 150 мин в неделю снижает заболеваемость СД 2-го типа на 58%, при этом длительная физическая активность (более 30 минут) приводит к использованию жира как источника энергии

Крайне важно в рамках первичной профилактики СД 2-го типа активнее обращать внимание пациентов на проблему лишнего веса. Это небезосновательно, поскольку в исследовании The Nurses' Health Study женщины, снизившие вес на 5,0 кг и более, имели на 50% ниже риск развития СД 2-го типа [39]. Аналогичным образом результаты исследования The Health Professionals Follow-Up Study свидетельствуют о том, что среди мужчин каждый «лишний» килограмм ассоциируется с увеличением риска СД 2-го типа на 7,3% [40].

На этапе краткого и углубленного профилактического консультирования необходимо особое внимание уделять формированию мотивации на снижение массы тела при непременном учете типа нарушения пищевого поведения (эмоциональное, экстернальное или ограничительное). Поставленные цели должны быть реалистичными – рекомендуется снижение веса на 5–15% от исходного. Для каждого пациента необходимо разработать индивидуальный режим питания, который придется соблюдать пожизненно. Бесспорно, необходимо расширение физической активности и постоянная психологическая поддержка со стороны медицинских работников и родственников.

Гиподинамия

Проблема малоподвижного образа жизни (гиподинамии) возникла еще в середине прошлого века, когда ввиду технического прогресса увеличилось число лиц с постоянным недостатком физической активности (ФА). По оценке Всемирной организации здравоохранения, ФА около 60% населения Земли не достигает уровня, необходимого для поддержания и сохранения здоровья, вызывая ежегодно около 1,9 млн смертей в мире [41].

Многочисленные исследования показали важную роль гиподинамии в развитии СД 2-го типа [42–45]. Так, в исследовании The Nurses' Health Study проведена оценка роли физической активности в первичной профилактике неинсулинозависимого СД 2-го типа путем анализа связи между регулярными физическими тренировками и последующим снижением риска развития СД 2-го типа [42]. В исследование были включены 87 253 женщины в возрасте от 34 до 59 лет без верифицированного СД 2-го типа, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Период наблюдения составил 8 лет. Было установлено, что среди женщин, которые занимались активными физическими упражнениями по крайней мере один раз в неделю, риск развития СД 2-го типа на 69% ниже по сравнению с женщинами, которые не тренировались еженедельно.

Аналогичные результаты были получены в крупном проспективном когортном исследовании среди американских мужчин-врачей. Участники, занимавшиеся не реже одного раза в неделю, имели отношение рисков (ОР) = 0,64 по сравнению с теми, кто занимался реже. После поправки на возраст ОР уменьшалось с увеличением частоты тренировок: ОР = 0,77 при частоте 1 раз в неделю, ОР = 0,62 для двух-четырех раз в неделю и ОР = 0,58 для пяти или более раз в неделю.

В другом крупном исследовании было показано, что энергия (в килокалориях), потраченная на прогулку, подъем по лестнице и на физические упражнения, имела обратную связь с риском развития СД 2-го типа – для каждых 500 ккал риск развития СД 2-го типа снижался на 6% [45].

Современные рекомендации по ФА свидетельствуют о том, что польза для здоровья от ФА связана с общим объемом затрат энергии в неделю, измеряемой в единицах метаболических эквивалентов в минуту (МЕТ/мин) [46]. Один МЕТ/мин – это энергия, затрачиваемая на поддержание основного обмена в состоянии покоя. Для взрослого человека весом 70 кг 1 МЕТ/мин составляет приблизительно 1,2 ккал/мин и соответствует потреблению 3,5 мл/кг кислорода в минуту. Умеренный уровень интенсивности ФА находится в переделах от 3 до 5,9 МЕТ/мин.

При консультировании пациентов по вопросам ФА необходимо придерживаться следующего алгоритма действия [47]:

1. Провести оценку повседневной ФА посредством опросников при каждой консультации и диспансеризации. С целью оценки уровня физической активности в настоящее время рекомендуется использовать международный опросник по физической активности (International Questionnaire on Physical Activity – IPAQ), глобальный опросник по ФА (Global Questionnaire on Physical Activity – GPAQ), опросник CINDI или опросник ОДА23+.
2. Оценить клиническое состояние пациента.
3. Определить сердечно-сосудистый риск (ССР) пациента.
4. Исключить противопоказания для занятий ФА: внимательно ознакомиться с анамнезом, жалобами пациента, в сомнительных случаях провести необходимое обследование.
5. Стратифицировать пациентов по группам здоровья и диспансерного наблюдения (I, III и III группы).
6. Оценить физическое состояние пациента (физическую тренированность, подготовленность) посредством разного вида нагрузочных проб, что важно для отдельных категорий пациентов при их вовлечении в систему организационных форм ФА или реабилитационные программы.
7. Предоставить структурированные рекомендации по занятию ФА.

8. Направить пациентов с недостаточным уровнем ФА или желающих поддерживать свой достигнутый уровень ФА для занятий в оздоровительные, лечебно-профилактические, лечебно-физкультурные и медицинские учреждения; граждан, имеющих специфические проблемы со здоровьем, вовлекать в контролируемые программы реабилитации.
9. Регистрировать в амбулаторной карте показатели ФА, рекомендации по ее повышению и сроки повторных контрольных визитов.
10. Оценивать динамику ФА (результат) и вносить необходимые изменения в тактику коррекции ФА при каждом последующем визите, повторять рекомендации и уточнять график повторных визитов.
11. Осуществлять диспансерное наблюдение за уровнем и интенсивностью ФА.
12. Контролировать выполнение рекомендаций, определять приверженность к программе повышения ФА и одобрять позитивные изменения.

Регулярная ФА в течение 150 мин в неделю снижает заболеваемость СД 2-го типа на 58%, при этом длительная физическая активность (более 30 минут) приводит к использованию жира как источника энергии. Лица в возрасте 18–64 года должны уделять занятиям ФА/аэробной ФН средней интенсивности не менее 150 минут в неделю (2 часа 30 минут) или занятиям аэробной ФА высокой интенсивности не менее 75 минут (1 час 15 минут) в неделю. Таким образом, целесообразнее рекомендовать увеличение нагрузки за счет длительности и объема, а не за счет увеличения интенсивности.

Курение

Чаще употребляют табак лица достаточно молодого возраста (25–44 года) [48]. Следует отметить, что наиболее выраженный рост распространенности СД 2-го типа как у мужчин, так и у женщин в нашей стране отмечается в возрастной группе 45–49 лет [3]. Ряд проспективных исследований показал, что курение связано с умеренно повышенным риском развития СД 2-го типа [49–51]. Отказ от курения ассоциируется с повышением чувствительности к инсулину и улучшением профиля липопротеинов [49]. При этом отчетливо прослеживаются положительные эффекты прекращения курения на риск развития СД 2-го типа и их перевес над неблагоприятным воздействием на увеличение веса [50–51].

Результаты проспективных исследований свидетельствуют о том, что диета с высоким содержанием овощей, фруктов, рыбы, птицы и цельного зерна связана с меньшим риском развития СД 2-го типа

Каждому курящему пациенту необходимо предложить один из следующих курсов лечения [52]:

- пациентам, желающим бросить курить, врач должен составить индивидуальную длительную лечебную программу, целью которой является полный отказ от курения,
- пациентам, не имеющим достаточной мотивации для отказа от курения, врач должен составить короткий лечебный курс с целью снижения употребления табака и усиления мотивации.

Диета

Роль диеты в этиологии СД 2-го типа была установлена еще задолго до принципов доказательной медицины. К примеру, индейцы отмечали, что СД 2-го типа чаще встречался у богатых людей, которые потребляли масло, муку и сахар в избыточных количествах [53]. Во время Первой и Второй мировых войн снижение показателей смертности от СД 2-го типа было зарегистрировано из-за нехватки продовольствия и голода в вовлеченных странах. К примеру, в Берлине уровень смертности от диабета снизился в 1914 г. с 23,1 до 10,9 на 100 000 населения в 1919 г. Напротив, в Японии и странах Северной Америки, которые не испытывали проблем с нехваткой продовольственных продуктов, подобной тенденции в указанный промежуток времени отмечено не было [54]. Результаты ряда исследований свидетельствуют о сильной связи СД 2-го типа с высоким содержанием в ежедневном рационе углеводов и жиров. Многие исследования показали положительную связь между высоким уровнем потребления сахаров и развитием СД 2-го типа [55]. Результаты проспективных исследований свидетельствуют о том, что диета с высоким содержанием овощей, фруктов, рыбы, птицы и цельного зерна связана с меньшим риском развития СД 2-го типа, тогда как питание с высоким содержанием красного мяса, переработанного мяса, картофеля фри, высокожирных молочных продуктов, рафинированных зерен, сладостей и десертов ассоциируется с повышенным риском развития заболевания [56–57].

Метаболический синдром и его компоненты

Согласно рекомендациям Международной федерации по сахарному диабету, метаболический синдром (МС) устанавливается на основе критериев:

1. Ожирение центрального типа (абдоминальное): объем талии ≥ 94 см у мужчин, ≥ 80 см у женщин.
2. Наличие любых двух факторов из нижеперечисленных:

- повышенный уровень триглицеридов (≥1,7 ммоль/л);
- пониженный уровень ХС ЛПВП (<1,03 ммоль/л у мужчин и <1,29 ммоль/л у женщин);
- артериальная гипертония (уровень систолического артериального давления (АД) > 130 мм рт. ст. или уровень диастолического АД > 85 мм рт. ст.);
- повышенный уровень глюкозы в плазме крови натощак > 5,6 ммоль/л (100 мг/дл) или ранее диагностированный СД 2-го типа (кроме того, использовался тест с нагрузочной пробой для выявления нарушения толерантности к глюкозе) [58].

Метаболический синдром определяется набором факторов риска, которые имеют выраженную связь с риском развития СД 2-го типа. Ведущим фактором, лежащим в основе развития МС, служит инсулинорезистентность. Гипертрофированная жировая ткань уменьшает

выработку противовоспалительных цитокинов (адипонектин) и усиливает выработку провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухолей альфа (ФНО-α), интерлейкин-6, лептин, резистин и др.), которые снижают чувствительность тканей к инсулину. МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальной гипертонии [59].

Современные глюкометры делают измерение и контроль глюкозы крови максимально быстрым, простым и точным

Дислипидемия считается фактором риска развития СД 2-го типа [60–61]. В частности, в ряде эпидемиологических исследований показано, что низкие уровни холестерина ЛПВП связаны с повышенным риском СД 2-го типа [62]. Артериальная гипертония как компонент МС также имеет очевидную связь с риском развития СД 2-го типа. Кроме этого, обсервационные исследования показали, что артериальная гипертензия вне МС также ассоциирована с риском развития заболевания: повышение систолического артериального давления на 1 мм рт. ст. ассоциируется с повышением риска развития СД 2-го типа от 1 до 4% [63–66]. В исследовании, проведенном в Германии, в котором приняли участие 5556 мужчин и 5445 женщин в возрасте 25–74 лет, было установлено, что риск развития СД 2-го типа у лиц с нормальным, высоким нормальным артериальным давлением и гипертензией составил 0,67 (0,36–1,27), 1,76 (1,24–2,51) и 1,93 (1,41–2,65) для мужчин и 0,74 (0,41–1,32), 1,07 (0,67–1,73) и 2,05 (1,41–2,99) для женщин. Таким образом, установленная гипертензия имела достоверную ассоциацию с ростом риска развития СД 2-го типа как у мужчин, так и у женщин, в то время как высокое нормальное кровяное давление значительно увеличивало риск развития СД 2-го типа только у мужчин [67].

При выборе лекарственных препаратов для лечения дислипидемии и артериальной гипертензии рекомендуется с особым вниманием подойти к выбору медикаментозной терапии, т. к. некоторые из лекарственных средств способствуют усилению метаболических нарушений. В частности, при подборе антигипертензивной терапии предпочтительно использовать препараты, которые могут улучшить или, по крайней мере, не ухудшают чувствительность к инсулину. К таким средствам относятся блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы кальциевых каналов (как дигидропиридиновые, так и недигидропиридиновые) [68].

Примерно с 2006 г. в мире начал активно применяться новый термин «преддиабет», объединяющий два нарушения углеводного обмена – нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и нарушение глюкозы натощак (НГН). НТГ и НГН являются независимыми факторами риска развития СД 2-го типа [69]. Особенностью является то, что оба состояния имеют важное практическое значение, поскольку при своевременном выявлении могут предупредить до 60% новых случаев СД 2-го типа [70]. Контроль уровня глюкозы имеет крайне важное значение. Регулярное определение уровня глюкозы крови является необходимым условием для профилактики СД 2-го типа и возможных сердечно-сосудистых осложнений. При этом венозный забор крови является относительно дорогостоящим методом, а в ряде сельских и удаленных районов – зачастую труднодоступным из-за необходимости транспортировки биологического материала в лабораторию для последующего анализа. В этой связи капиллярное измерение уровня глюкозы крови может служить альтернативой. Основные преимущества последнего заключаются в том, что этот метод проще в исполнении, дешевле и в целом менее инвазивен по сравнению с биохимическим анализом венозной крови. Результаты исследования, выполненные группой ученых во главе с R. Tirimacco, свидетельствуют о том, что определение уровня глюкозы крови при помощи глюкометра имеет сопоставимую точность с определением уровня глюкозы в венозной крови [71]. Не случайно определение уровня глюкозы крови (включая экспресс-метод) входит в первый этап диспансеризации взрослого населения России [72]. При этом крайне важно в рамках консультирования пациента с установленным преддиабетом рекомендовать самоконтроль уровня глюкозы, в т. ч. с использованием глюкометров в домашних условиях. Кроме того, с учетом наиболее выраженного роста распространенности СД 2-го типа в возрастной группе 45–49 лет и высокой доли лиц с неустановленным СД 2-го типа крайне важно рекомендовать всем лицам старше 45 лет проводить контроль углеводного обмена [22].

Определение уровня глюкозы крови при помощи глюкометра имеет сопоставимую точность с определением уровня глюкозы в венозной крови. Не случайно определение уровня глюкозы крови (включая экспресс-метод) входит в первый этап диспансеризации взрослого населения России

Современные глюкометры делают измерение и контроль глюкозы крови максимально быстрым, простым и точным. Новые мультиимпульсные технологии повышают достоверность результатов. Отсутствие необходимости кодирования освобождает пациента от установки кода вручную: глюкометры кодируются автоматически, тем самым упрощая настройку прибора и предотвращая получение неточного результата из-за, возможно, неверной установки кода. Новейшие приборы дают возможность донаносить каплю крови на тест-полоску, когда было взято недостаточное количество крови, причем на точности измерения это не сказывается. Современные глюкометры имеют два режима работы – основной и расширенный, что позволяет устанавливать индивидуальные настройки и напоминания. Например, прибор может отражать настройки низких и высоких значений, давать краткую

информацию о пониженных и повышенных значениях за определенный период времени (неделю, месяц), а также о средних значениях до и после еды. Измерение сахара крови составляет всего несколько секунд.

Описанные выше преимущества использования глюкометра могут повысить приверженность пациента к рекомендации самоконтроля уровня глюкозы с помощью глюкометра в домашних условиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях неуклонного роста числа больных с СД 2-го типа крайне важно уделять особое внимание основным принципам первичной профилактики заболевания. Большое количество эпидемиологических и проспективных исследований свидетельствует о достоверной связи модифицируемых и немодифицируемых факторов и риска развития СД 2-го типа. Крайне важно проводить отдельную и комплексную оценку факторов риска заболевания. В последнем случае удобны различного рода опросники, например шкала оценки риска диабета FINDRISC (The Finnish Diabetes Risk Score).

Вместе с тем в настоящее время по-прежнему существует большой разрыв между тем, что мы знаем, и тем, что мы практикуем в области общественного здравоохранения. «Как сократить этот пробел?» – этот вопрос остается серьезной проблемой общественного здравоохранения не только в России, но и в мире. Одним из путей решения данной ситуации в условиях нашей страны служит обеспечение преемственности профилактического и терапевтического звена, неразрывность диспансеризации, в рамках которой происходит раннее выявление факторов риска ХНИЗ, и диспансерного наблюдения, одной из основных задач которого является коррекция факторов риска заболеваний, в т. ч. СД 2-го типа, с целью предотвращения прогрессирования заболевания, повышения качества и увеличения продолжительности жизни.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

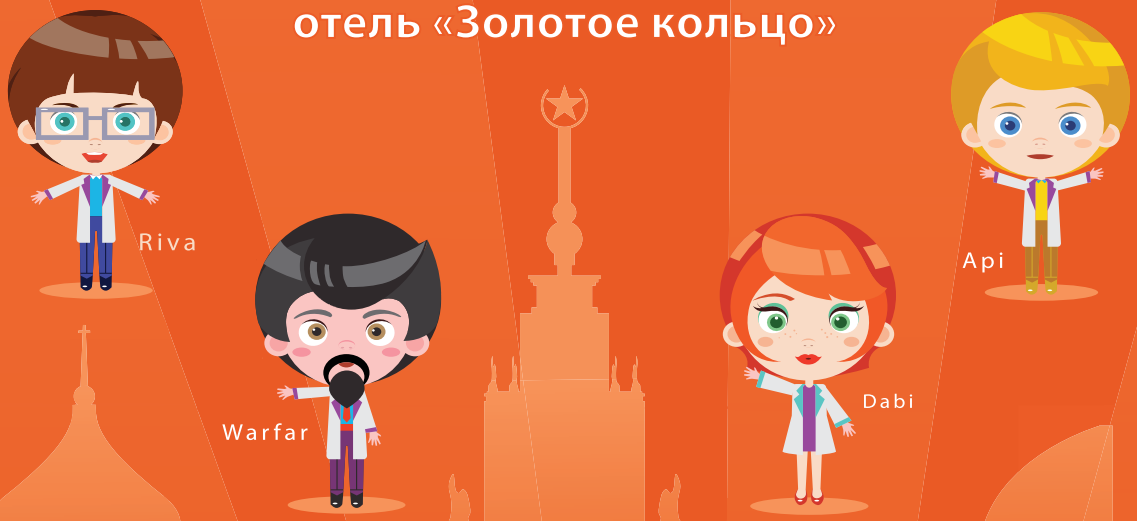
1. IDF Diabetes Atlas. 8-th edition. 2017.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический отчет по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*, 2017, 20(1): 13-41./ Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: a clinical and statistical report based on the Federal Register of Diabetes Mellitus. *Sakharny Diabet*, 2017, 20 (1): 13-41.
3. Dedov I, Shestakova M, Benedetti MM, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult Russian population (NATION study). *Diabetes Res Clin Pract*, 2016, 115: 90-95.
4. Дедов И.И., Концевая А.В., Шестакова М.В. и др. Экономические затраты на сахарный диабет 2 типа и его основные сердечно-сосудистые осложнения в Российской Федерации. *Сахарный диабет*, 2016, 19(6): 518-527./ Dedov II, Kontsevaya AV, Shestakova MV. The economic costs of type 2 diabetes mellitus and its major cardiovascular complications in the Russian Federation. *Sakharny Diabet*, 2016, 19 (6): 518-527.
5. Williams DR. Race and health: basic questions, emerging directions. *Ann Epidemiol*, 1997, 7(5): 322–333.
6. King H, Rewers M. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. *Diabetes Care*, 1993, 16: 157–177.
7. Wium C, Gulseth HL, Eriksen EF, Birkeland KI. Characteristics of glucose metabolism in Nordic and South Asian subjects with type 2 diabetes. *PLoS One*, 2013, 31: 8-12.
8. Piccolo RS, Duncan DT, Pearce N, McKinlay JB. The role of neighborhood characteristics in racial/ethnic disparities in type 2 diabetes: results from the Boston Area Community Health (BACH) Survey. *Soc. Sci. Med*, 2015, 130: 79-90.
9. Никитин Ю.П., Воевода М.И., Симонова Г.И. Сахарный диабет и метаболический синдром в Сибири и на Дальнем Востоке. *Вестник РАМН*, 2012, 1: 66-74. /Nikitin YuP, Voevoda MI, Simonova GI. Diabetes mellitus and metabolic syndrome in Siberia and the Far East. *Vestnik RAMN*, 2012, 1: 66-74.
10. Сыдыкова Л.А., Гагарин В.И. Особенности сахарного диабета 2 типа у коренного населения Севера. *Современные наукоемкие технологии*, 2006, 7: 62-64. /Sydykova LA, Gagarin VI. Features of type 2 diabetes in the indigenous population of the North. *Sovremennyye Naukoyemkiye Tekhnologii*, 2006, 7: 62-64.
11. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*, 2016, 19(2): 104-112. /Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes in the adult population of Russia (NATION study). *Sakharny Diabet*, 2016, 19 (2): 104-112.
12. McCarthy M, Menzel S. The genetics of type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*, 2001, 51(3): 195-199.
13. Flores JC, Hirschhorn J, Altshuler D. The inherited basis of diabetes mellitus: implications for the genetic analysis of complex traits. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2003, 4: 257-291.
14. Hansen L. Candidate genes and late-onset type 2 diabetes mellitus. Susceptibility genes or common polymorphisms? *Dan Med Bull*, 2003, 50: 320-346.
15. Gloyn AL. The search for type 2 diabetes genes. *Ageing Res Rev*, 2003, 2: 111-127.
16. Barroso I, Luan J, Middelberg RPS, et al. Candidate gene association study in type 2 diabetes indicates a role for genes involved in B-Cell function as well as insulin action. *PLoS Biol*, 2003, 1: 41-55.
17. Cox NJ, Hayes MG, Roe CA, et al. Linkage of calpain 10 to type 2 diabetes: the biological rationale. *Diabetes*, 2004, 53: S19-S25.
18. Valsania P, Micossi P. Genetic epidemiology of non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Metab Rev*, 1994, 10: 385–405.
19. Gerich JE. The genetic basis of type 2 diabetes mellitus: impaired insulin secretion versus impaired insulin sensitivity. *Endocr Rev*, 1998, 19: 491–503.
20. Платонов Ф.А., Осаковский В.Л. и др. Маркеры генетической предрасположенности к сахарному диабету 2 типа в якутской популяции. Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса. 2015. С. 43./ Platonov FA, Osakovski VL, et al. Genetic markers of predisposition to type 2 diabetes mellitus in the Yakut population. Collection of theses of the 7th All-Russian Diabetologic Congress. 2015. P. 43.
21. Menke A, Casagrande S, Geiss L, et al. Prevalence of and Trends in Diabetes Among Adults in the United States, 1988-2012. *JAMA*, 2015, 314(10): 1021-1029.
22. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. М., 2017. /Dedov II, Shestakova MV. Standards of specialized medical care in diabetes. M., 2017
23. Wandell PE, Carlsson AC. Gender differences and time trends in incidence and prevalence of type 2 diabetes in Sweden-a model explaining the diabetes epidemic worldwide today? *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 106(3): e90-92.
24. Sattar N. Gender aspects in type 2 diabetes mellitus and cardiometabolic risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2013, 27(4): 501-507.
25. Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM: The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, 191: 964-968.
26. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, Metzger BE, Mills JL, Knopp RH, et al. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. The National Institute of Child Health and Human Development-Diabetes in Early Pregnancy Study. *Am J Obstet Gynecol*, 1991, 164: 103-111.
27. KC K, Shakya S, Zhang H, Gestational Diabetes Mellitus and Macrosomia: A Literature Review. *Ann Nutr Metab,* 2015, 66(suppl 2): 14-20.
28. Hunter DJ, Burrows RF, Mohide PT, Whyte RK. Influence of maternal insulin-dependent diabetes mellitus on neonatal morbidity. *CMAJ*, 1993, 149: 47-52.
29. Simmons D. Interrelation between umbilical cord serum sex hormones, sex hormone-bind-

ing globulin, insulin-like growth factor I, and insulin in neonates from normal pregnancies and pregnancies complicated by diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, 80: 2217-2221.
30. Мудров М.А., Молчанова Н.В., Пономарева Ю.Н., Мудров А.А. Возможности диагностики макросомии плода на современном этапе. *Журнал акушерства и женских болезней*, 2016, 565 (5): 75-81. /Mudrov MA, Molchanova NV, Ponomareva YuN, Mudrov AA. Possibilities for diagnosis of fetal macrosomia at the present stage. *Zhurnal Akusherstva i Zhenskikh Bolezney*, 2016, 565 (5): 75-81.
31. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, Toplak H. Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity European guidelines for obesity management in adults. *Obes Facts*, 2015, 8: 402–424.
32. WHO Obesity and Overweight. Fact sheet No.311. 2016. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/ (accessed date 28.02.2018).
33. Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А. и др. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертонии и их ассоциации в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2017, 16(4): 4-10./ Shalnova SA, Deev AD, Balanova YuA, et al. Twenty-year trends in obesity and hypertension and their associations in Russia. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika,* 2017, 16 (4): 4-10.
34. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH, Arky RA, Speizer FE. Weight as a risk factor for clinical diabetes in women. *American Journal of Epidemiology*, 1990, 132: 501–13.
35. Gang H, Lindström J, Valle TT, et al. Physical activity, body mass index, and risk of type 2 diabetes in patients with normal or impaired glucose regulation. *Arch Intern Med*, 2004, 164(8): 892-896.
36. Yang H, Xin Z, Feng PG, Yang GK. Waist-to-height ratio is better than body mass index and waist circumference as a screening criterion for metabolic syndrome in Han Chinese adults. *Medicine (Baltimore),* 2017, 96(39): e8192.
37. Fujita M, Sato Y, Nagashima K, Takahashi S, Hata A. Predictive power of a body shape index for development of diabetes, hypertension, and dyslipidemia in Japanese adults: a retrospective cohort study. *PLoS One*, 2015, 10: e0128972.
38. Freemantle N, Holmes J, Hockey A, Kumar S. How strong is the association between abdominal obesity and the incidence of type 2 diabetes? *Int J Clin Pract*, 2008, 62: 1391–1396.
39. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med*, 1995, 122(7): 481-486.
40. Koh-Banerjee P, Wang Y, et al. Changes in body weight and body fat distribution as risk factors for clinical diabetes in US men. *Am J Epidemiol*, 2004, 159(12): 1150-1159.
41. Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Гиподинамия – болезнь века: низкая физическая активность как фактор риска заболеваний сердечно-сосудистой системы и преждевременного старения. *Кардиология: новости, мнения, обучение*, 2015, 3: 53–58./ Drapkina OM, Shepel RN. Hypodinamy is the disease of the century: low physical activity as a risk factor for cardiovascular system diseases and premature aging. *Kardiologiya: Novosti, Mneniya, Obucheniye*, 2015, 3: 53-58.
42. Manson JE, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Lancet*, 1991, 338: 774–778.
43. Manson JE, Nathan DM, Krolewski AS, et al. A prospective study of exercise and incidence of diabetes among US male physicians. *Journal of the American Medical Association*, 1992, 268: 63–7.
44. Kriska AM, LaPorte RE, Pettitt DJ, et al. The association of physical activity with obesity, fat distribution and glucose intolerance in Pima Indians. *Diabetologia*, 1993, 36: 863–869.
45. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS Jr. Physical activity and reduced occurrence of non-insulindependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine*, 1991, 325: 147–152.
46. Потемкина Р.А. Повышение физической активности населения России: современные подходы к разработке популяционных программ. *Профилактическая медицина.* 2014, 17(1): 6-11./ Potemkina RA. Increasing physical activity levels in the Russian Federation: modern approaches to development of population programs. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2014, 17 (1): 6-11.
47. Бубнова М.Г., Аронов Д.М. Методические рекомендации. Обеспечение физической активности граждан, имеющих ограничения в состоянии здоровья. *КардиоСоматика*, 2016, 7 (1): 5–50. Bubnova MG, Aronov DM. Guidelines. Ensuring the physical activity of citizens who have health restraints. *KardioSomatika*, 2016, 7 (1): 5-50.
48. Драпкина О.М., Шепель Р.Н. Курение, длина теломер и сердечно-сосудистые заболевания. *Кардиология,* 2015, 55(10): 85–89./Drapkina OM, Shepel RN. Smoking, telomere length and cardiovascular diseases. *Kardiologiya*, 2015, 55 (10): 85-89.
49. Eliasson B, Attvall S et al. Smoking cessation improves insulin sensitivity in healthy middle-aged men. *Eur J Clin Invest*, 1997, 27(5): 450-456.
50. Wannamethee SG, Shaper AG, et al. British Regional Heart Study. Smoking as a modifiable risk factor for type 2 diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care*, 2001, 24(9): 1590-1595.
51. Will JC, Galuska DA, et al. Cigarette smoking and diabetes mellitus: evidence of a positive association from a large prospective cohort study. *Int J Epidemiol*, 2001, 30(3): 540-546.
52. Гамбарян М.Г., Калинина А.М. Оказание медицинской помощи по профилактике и отказу от курения. М., 2012. С. 37./ Gambaryan MG, Kalinina AM. Provision of medical assistance for smoking prevention and cessation. M., 2012. P. 37.
53. Seidell JC. Dietary fat and obesity: An epidemiologic perspective. *Am J Clin Nutr*, 1998, 67(3 Suppl): 546S–550S.
54. Lumey LH, Van Poppel FW. The Dutch famine of 1944-45: Mortality and morbidity in past and present generations. *Soc Hist Med*, 1994, 7: 229–246.
55. Khatib O. Noncommunicable diseases: risk factors and regional strategies for prevention and care. *East Mediterr Health J*, 2004, 10: 778–88.
56. van Dam RM, Rimm EB, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB. Dietary patterns and risk for type 2 diabetes mellitus in U.S. men. *Ann. Intern. Med*, 2002, 136: 201–209.
57. Shu L, Shen XM, et al. Dietary patterns are associated with type 2 diabetes mellitus among middle-aged adults in Zhejiang Province, China. *Nutr J.*, 2017, 16(1): 81.
58. Alberti KGMM, Zimmet PZ, Shaw JE.The metabolic syndrome – a new worldwide definition from the International Diabetes Federation Consensus. *Lancet*, 2005, 366: 1059-1062.
59. Драпкина О.М., Шепель Р.Н., Деева Т.А. Оценка уровня галектина-3 у пациентов с метаболическим синдромом и ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*, 2017, (3): 30-36./ Drapkina OM, Shepel RN, Deeva TA. Evaluation of galectin-3 level in patients with metabolic syndrome and ischemic heart disease. *Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal*, 2017, (3): 30-36
60. Carmena R. Type 2 diabetes, dyslipidemia, and vascular risk: Rationale and evidence for correcting the lipid imbalance. *Am Heart J*, 2005, 150: 859-870.
61. Haffner SM, American Diabetes A: Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care*, 2003, 26(Suppl 1): S83-86.
62. Christiane L, Haase CL, et al. HDL cholesterol and risk of type 2 diabetes: a Mendelian Randomization Study. *Diabetes*, 2015, 64(9): 3328-3333.
63. Gupta AK, Dahlof B, Dobson J, Sever PS, Wedel H, Poulter NR. Anglo-scandinavian cardiac outcomes trial investigators . Determinants of new-onset diabetes among 19,257 hypertensive patients randomized in the anglo-scandinavian cardiac outcomes trial-blood pressure lowering arm and the relative influence of antihypertensive medication. *Diabetes Care*, 2008, 31: 982–988.
64. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, et al, LIFE study group. Risk of new-onset diabetes in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens*, 2002, 20: 1879-1886.
65. Emdin CA, Anderson SG, Woodward M, Rahimi K. Usual blood pressure and risk of new-onset diabetes: evidence from 4.1 million adults and a meta-analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66: 1552–1562 .
66. Marott SCW, Nordestgaard BG, Tybjærg-Hansen A, Benn M. Components of the metabolic syndrome and risk of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101: 3212–3221.
67. Meisinger C, Döring A, Heier M. Blood pressure and risk of type 2 diabetes mellitus in men and women from the general population: the Monitoring Trends and Determinants on Cardiovascular Diseases/Cooperative Health Research in the Region of Augsburg Cohort Study. *J Hypertens*, 2008, 26(9): 1809-1815.
68. Оганов Р.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2017, 16(6): 5–56./ Oganov RG, et al. Comorbid pathology in clinical practice. Clinical guidelines. *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*,
69. American Diabetes Association (ADA): Screening for Type2 Diabetes. *Diabetes Care*, 2004, 27(Suppl 1): 11-14.
70. Каминский А.В. Сахарный диабет. Часть 1. Непростые вопросы диагностики. *Международный эндокринологический журнал*, 2012, 3(43): 43-47./ Kaminsky AV. Diabetes. Part 1. Diagnostic puzzles. *Mezhdunarodnyy Endokrinologicheskiy Zhurnal*, 2012, 3 (43): 43-47.
71. Tirimaccoa R, Tidemanac PA, et al. Should capillary blood glucose measurements be used in population surveys? *International journal of diabetes mellitus*, 2010, 2(1): 24-27.
72. Приказ Минздрава России от 26 октября 2017 г. № 869н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения»./ Order of the Ministry of Health of Russia No. 869n «On the Approval of the Procedure for Clinical Examination of Certain Groups of Adults» of October 26, 2017.

3-й Международный Форум АнтиКоагулянтной и антиагрегантной Терапии

ФАКТPLUS2018

22–24 марта 2018,
Москва,
отель «Золотое кольцо»



www.anticoagulants.ru

10.21518/2079-701X-2018-5-86-92

О.Д. ОСТРОУМОВА[1,2], д.м.н., профессор, **А.А. ЗЫКОВА**[1], к.м.н., **И.В. ГОЛОБОРОДОВА**[1], к.м.н., **А.И. КОЧЕТКОВ**[1], **Г.Ф. ПИКСИНА**[3], к.м.н.
[1] Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России
[2] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)
[3] Городская клиническая больница им. Е.О. Мухина Департамента здравоохранения г. Москвы

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ

В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНОГО С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ С ПОЗИЦИЙ КОМОРБИДНОСТИ: ФОКУС НА ВЫБОР

В статье рассмотрены вопросы выбора антикоагулянтной терапии у больных с фибрилляцией предсердий и рядом сопутствующих заболеваний – ишемической болезнью сердца, в том числе после чрескожных коронарных вмешательств, сахарным диабетом, хронической болезнью почек, хронической обструктивной болезнью легких, а также у лиц пожилого возраста. Приведены данные субанализов рандомизированного клинического исследования ARISTOTLE, свидетельствующие о высоком профиле эффективности и безопасности нового орального антикоагулянта апиксабана у данной категории больных.

Ключевые слова: *фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, мультиморбидность, пожилой возраст, антикоагулянтная терапия, апиксабан.*

O.D. OSTROUMOVA,[1,2] MD, Prof., A.A. ZYKOVA[1], PhD in medicine, I.V. GOLOBORODOVA[1], PhD in medicine, A.I. KOCHETKOV[1], G.F. PIKSINA [3] , PhD in medicine
[1] Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of Russia
[2] Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University)
[3] Mukhina City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health

ANTICOAGULANT THERAPY IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION FROM THE VIEWPOINT OF COMORBIDITIES: FOCUS ON CHOICE

The article discusses the choice of anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation and a number of concomitant diseases – coronary heart disease, including after percutaneous coronary interventions, diabetes mellitus, chronic kidney disease, chronic obstructive pulmonary disease, and in the elderly. The data of subanalyses of a randomized clinical trial of ARISTOTLE are presented, indicating a high profile of efficacy and safety of the new oral anticoagulant apixaban in this category of patients.

Keywords: *Atrial fibrillation, ischemic heart disease, diabetes mellitus, chronic kidney disease, multimorbidity, advanced age, anticoagulant therapy, apixaban.*

Термин «коморбидность» произошел от лат. «со» – вместе + «*morbus*» – «болезнь». Исторически H.C. Kraemer (1995) [1] и M. van den Akker (1996) [2] определили коморбидность как сочетание у одного больного двух и/или более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени у одного пациента вне зависимости от активности каждого из них. Принципиальным в этом определении является наличие единого патогенетического механизма, объединяющего наличие нескольких хронических заболеваний у одного больного. В настоящее время некоторые авторы по-прежнему трактуют коморбидность именно так и противопоставляют этому определению термин «мультиморбидность», когда у одного и того же пациента имеет место наличие множественных заболеваний, не связанных между собой доказанными на настоящий момент патогенетическими механизмами [3]. Существует и другая точка зрения: мультиморбидность есть сочетание множества хронических или острых болезней и медицинских состояний у одного человека, при этом не делается акцент на единство или разность их патогенеза [4].

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное нарушение ритма сердца. Ее частота в общей популяции составляет 1–2%, при этом предсказывают увеличение этого показателя в ближайшие десятилетия [5, 6]. Кроме того, хорошо известно, что распространенность ФП увеличивается с возрастом – от <0,5% в возрасте 40–50 лет до 5–15% в возрасте 80 лет [5–9]. Риск развития ФП в возрасте старше 40 лет на протяжении жизни составляет около 25% [10]. ФП ассоциируется с увеличением смертности, частоты инсульта и других тромбоэмболических осложнений, сердечной недостаточности и госпитализаций, ухудшением качества жизни, снижением переносимости физической нагрузки, нарушением функции левого желудочка и развитием когнитивной дисфункции [11, 12].

Помимо основного заболевания, абсолютное большинство пациентов с ФП имеют коморбидные заболевания: артериальную гипертензию (АГ), ишемическую болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД), хроническую болезнь почек (ХБП), хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) и т. д. Среднее количество коморбидных заболеваний у пациента с ФП составляет 3–4 [13]. По данным О.А. Рубаненко [13], у пациентов терапевтического и кардиологического профиля с ФП частота сопутствующей АГ колебалась в зависимости от формы ФП (впервые возникшая, пароксизмальная, персистирующая, постоянная) – от 80 до 92%, стенокардии – от 20 до 71%, инфаркта миокарда – от 25 до 40%, сахарного диа-

бета – от 18 до 60%, заболеваний органов дыхания (ХОБЛ, бронхиальная астма, пневмония) – от 14 до 51%. Портрет наиболее «типичного» пациента с ФП в реальной клинической практике представляет собой больного с ФП с наличием сопутствующих АГ, ИБС, хронической сердечной недостаточностью, СД, ХБП и часто еще и заболеванием легких (прежде всего, ХОБЛ). Очевидно, что коморбидность затрудняет своевременное назначение больным с ФП антикоагулянтной терапии и усиливает значимость выбора антикоагулянта с позиций соотношения «эффективность/безопасность», которая изучена в рандомизированных клинических исследованиях и исследованиях реальной клинической практики.

Представим себе пациента пожилого возраста с сочетанием ФП, ИБС, СД, ХБП и ХОБЛ и попробуем подобрать ему оптимальную антикоагулянтную терапию. ИБС встречается у 36,4% больных с ФА [14], в свою очередь, ФП развивается у 2–21% больных с острым коронарным синдромом (ОКС) [15]. Широкое применение чрескожных вмешательств на коронарных артериях (ЧКВ), особенно в острую фазу, привело к снижению частоты развития ФП у этих пациентов, однако эта проблема по-прежнему остается очень актуальной. ФП чаще развивается у пациентов пожилого возраста, а также у больных с сердечной недостаточностью, более высокой ЧСС при поступлении в стационар и дисфункцией левого желудочка [12]. С другой стороны, исследования подтверждают, что до 15% больных с ФП в течение жизни переносят ЧКВ со стентированием [16]. Таким пациентам потенциально необходимо назначение тройной антитромботической терапии [11, 17]. Возможность и продолжительность многокомпонентной антитромботической терапии должна определяться индивидуально, исходя из риска атеротромбоза, ишемического инсульта и кровотечений. Для принятия решения по данному вопросу рекомендуется проводить оценку пациентов по шкалам CHA2DS2-VASc, HAS-BLED [17]. Общий подход заключается в следующем: у пациентов с ФП после стентирования продолжительность тройной антитромботической терапии может составлять от 1 до 6 месяцев, после чего рекомендуется переходить на двойную антитромботическую терапию (новый оральный антикоагулянт (НОАК) + ацетилсалициловая кислота (АСК)/клопидогрел), которая будет продолжаться до года. Факторы, которые будут влиять на сокращение периода тройной антитромботической терапии, включают в себя высокий риск кровотечений (немодифицируемый) или низкий риск атеротромботических событий. Наличие этих факторов может привести к тому, что период двойной антитромботической терапии может уменьшиться до 3–6 месяцев. У пациентов с ФП после ОКС целесообразно выдерживать не менее 6 месяцев тройную антитромботическую терапию, перед тем как переходить на двойную. У лиц с высоким риском геморрагических осложнений продолжительность тройной антитромботической терапии целесообразно уменьшать до 1 месяца либо сразу назначать комбинацию одного антиагреганта с НОАК. Высокий риск ишемического события, связанного со ЧКВ, имеет место, если стентирование коронарных артерий произведено в связи с ОКС или с анатомическими или связанными с процедурой факторами, которые могут повышать риск развития инфаркта миокарда [17]:

- предшествующий тромбоз стента на фоне адекватной дезагрегантной терапии,
- стентирование последней оставшейся коронарной артерии,
- диффузное мультисосудистое поражение, особенно у больных с СД,
- ХБП (клиренс креатинина <60 мл/мин),
- установка минимум трех стентов,
- вылечено минимум три поражения,
- бифуркация с установкой двух стентов,
- общая длина стентов более 60 мм,
- лечение хронической тотальной окклюзии.

Для минимизации риска кровотечений рекомендуется [17]:

- использование НОАК вместо антагонистов витамина К (варфарин),
- сниженные дозировки НОАК, изученные в регистрационных исследованиях (например, для апиксабана по 2,5 мг 2 раза в сутки),
- клопидогрел – препарат выбора из ингибиторов P2Y12,
- низкие дозы АСК (≤100 мг),
- использование препаратов из группы ингибиторов протонной помпы.

Фибрилляция предсердий – наиболее распространенное нарушение ритма сердца. Ее частота в общей популяции составляет 1–2%, при этом предсказывают увеличение этого показателя в ближайшие десятилетия

Если перед нами пациент с ФП и стабильной ИБС (год после ОКС), считается, что достаточно назначения монотерапии любым НОАК [11]. При прочих равных условиях в этой ситуации, особенно сопровождаемой высоким риском геморрагических осложнений (возраст 65 лет и старше, нарушение функции почек, наличие геморрагических событий в анамнезе и др.), целесообразно рассмотреть назначение в качестве антикоагулянтной терапии апиксабана.

В исследовании ARISTOTLE, в котором у пациентов с ФП неклапанной этиологии апиксабан в дозе 5 мг 2 р/сут сравнивался с варфарином, у 36,5% пациентов в качестве сопутствующего диагноза фигурировала ИБС [18]. Из числа пациентов с ИБС и ФП (n = 6639) 2585 человек (38,9%) в прошлом перенесли инфаркт миокарда, 1651 (24,9%) – ЧКВ, а 1206 (18,2%) – аортокоронарное шунтирование. Пациенты, имеющие сочетание ИБС и ФП, в сравнении с лицами без коронарной патологии чаще были мужчинами (70,2 против 61,6%; p<0,0001), имели больший вес (84 кг против 81 кг; p<0,0001), чаще страдали заболеваниями периферических артерий (8,4% против 2,9%; p<0,0001) и чаще имели пароксизмальную

форму ФП (18,0% против 13,7%; p<0,0001). 42,2% пациентов с ИБС, помимо апиксабана, получали сопутствующую терапию АСК. Как и ожидалось, общая смертность у пациентов с ИБС и ФП была выше, чем у лиц только с ФП (4,3% против 3,4% на 100 пациенто-лет; p<0,0001). Частота инсультов и системных эмболий в двух данных подгруппах пациентов была сопоставимой (1,51% против 1,39% на 100 пациенто-лет; p = 0,37), в то время как частота инфарктов была значимо выше у пациентов с ФП и ИБС (0,97% против 0,34% на 100 пациенто-лет; p<0,0001). Частота больших кровотечений была сопоставимой у лиц с ФП и ИБС и пациентов с ФП без ИБС, однако число геморрагических инсультов было в 3 раза выше у пациентов с сочетанием ФП и ИБС (0,97% против 0,34% на 100 пациенто-лет; p<0,0001) [18].

На терапии апиксабаном у пациентов с ФП и ИБС число больших кровотечений в исследовании ARISTOTLE было достоверно на 22% меньше, чем на варфарине (ОШ 0,72; 95% ДИ 0,62–0,99). Следовательно, апиксабан у пациентов с ФП неклапанной этиологии и ИБС является аналогичным по эффективности в сравнении с варфарином, а по безопасности существенно превосходит его, реже провоцируя большие кровотечения и внутричерепные кровоизлияния. В связи с этим следует сделать заключение, что апиксабан может назначаться для длительной терапии у пациентов с ФП и ИБС, особенно у пациентов с высоким риском кровотечений.

СД 2-го типа – это независимый фактор риска развития ФП [11]. Частота СД у больных с ФП составляет 20% [11]. Об этом свидетельствуют, в частности, данные эпидемиологических исследований. Так, во Фрамингемском исследовании было показано, что СД способствует появлению новых случаев ФП в большой когорте мужчин и женщин в возрасте старше 38 лет (относительный риск составил для мужчин 1,4; для женщин – 1,6) [12]. При этом взаимосвязь СД с ФП была достоверной при учете сердечно-сосудистых факторов риска и теряла свою значимость при учете индекса HOMA (Homeostasis Model Assessment) – показателя инсулинорезистентности. Имеется гипотеза, что не гипергликемия сама по себе, а именно инсулинорезистентность увеличивает риск возникновения новых случаев ФП у пациентов с СД.

Абсолютное большинство пациентов с ФП имеют коморбидные заболевания: артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет, хроническую болезнь почек, хроническую обструктивную болезнь легких и т. д.

СД и ФП часто сочетаются друг с другом еще и потому, что ассоциируются с ИБС, АГ и дисфункцией левого желудочка, а также дисфункцией вегетативной нервной системы и нарушением функции ионных каналов [12]. Наличие СД ухудшает прогноз этих больных: увеличивается риск смерти и сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому в рекомендациях подчеркивается, что целесообразно устранить имеющиеся факторы риска, включая контроль артериального давления, использование статинов и т. д. [11, 12]. Важное значение СД отмечается во всех схемах стратификации риска инсульта, поэтому у больных СД рекомендуется антитромботическая терапия.

Коморбидность затрудняет своевременное назначение больным с ФП антикоагулянтной терапии и усиливает значимость выбора антикоагулянта с позиций соотношения «эффективность/безопасность»

В специально проведенном субанализе [19] оценивали эффективность и безопасность апиксабана в сравнении с варфарином у пациентов с ФП и наличием/отсутствием СД 2-го типа. Из 18 201 пациента – участника исследования ARISTOTLE у 4 547 (25%) стоял диагноз «СД 2-го типа». Эти пациенты были моложе (средний возраст – 69 vs 70 лет), характеризовались наиболее частым наличием ИБС (39% vs 31%) и более высокими средними баллами по шкалам CHADS2 (2,9 vs 1,9) и HAS-BLED (1,9 vs 1,7), чем пациенты без СД 2-го типа (для всех сравниваемых значений p < 0,0001). У больных с ФП и СД 2-го типа, принимавших апиксабан, по сравнению с пациентами, лечившимися варфарином, в течение всего времени наблюдения была меньше частота системных эмболий (отношение рисков (ОР) = 0,75; 95%-ный доверительный интервал (ДИ): 0,53–1,05) и внутричерепных гематом (ОР = 0,49; 95%-ный ДИ: 0,25–0,95), общая смертность (ОР = 0,83; 95%-ный ДИ: 0,67–1,02), сердечно-сосудистая смертность (ОР = 0,89; 95%-ный ДИ: 0,66–1,2); для всех сравниваемых групп различия статистически значимы (p < 0,05). В то же время частота инфаркта миокарда не отличалась у больных с СД на фоне приема варфарина и апиксабана (ОР = 1,02; 95%-ный ДИ: 0,62–1,67). Следовательно, у пациентов с СД 2-го типа апиксабан сохраняет свое преимущество перед варфарином как по эффективности, так и по безопасности.

ХБП является одним из самостоятельных факторов риска инсульта и кровотечения [20]. Почти каждый третий больной с ФП имеет либо начальную, либо умеренно выраженную стадию ХБП – это сочетание увеличивает риск развития инсульта в 1,4 раза. Известно, что почечная дисфункция (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 80 мл/мин) ассоциируется у лиц с ФП с высоким риском как ишемических событий, так и кровотечений [21]. Терминальная стадия ХБП тоже не редкость среди больных с ФП. Примерно 20% больных, страдающих ХБП, имеют дополнительно ФП. А среди больных с ФП около 5% имеют снижение скорости клубочковой фильтрации ниже 15 мл/мин, что соответствует терминальной стадии ХБП: у этих больных риск инсульта возрастает многократно, достигая 5–10-кратного увеличения [22]. Все вышеперечисленное требует от практического врача корректно оценивать риск неблагоприятных

исходов у этой категории пациентов, а также выбрать максимально эффективный и безопасный антикоагулянтный препарат.

Проблема лечения больных с сочетанием ФП и почечной недостаточности заключается в том, что не существует специальных клинических исследований, которые были бы посвящены использованию пероральных антикоагулянтов для профилактики инсультов и тромбоэмболических осложнений у этой категории больных. В клинических исследованиях, проводившихся ранее, участвовали только больные с легкой и умеренно выраженной степенью почечной недостаточности, а больные с тяжелой почечной недостаточностью из-за высокого риска геморрагических осложнений из исследований исключались. С точки зрения безопасности использования НОАК у больных с заболеваниями почек важны данные о том, что дабигатран преимущественно выводится через почки (до 80%). В наименьшей степени выведение почками касается апиксабана (25–30%), ривароксабан занимает промежуточное положение (35–45%) [11]. Для принятия решения о назначении пероральных антикоагулянтов у больного с ФП и ХБП врач, помимо оценки риска инсульта по рекомендуемым шкалам, должен обязательно рассчитать клиренс креатинина. То есть не просто посмотреть концентрацию креатинина в плазме крови, а именно рассчитать клиренс креатинина по формуле MDRD (получена в исследовании MDRD – Modification of Diet in Renal Disease Study) либо по формуле Кокрофта – Голта. Выбор антикоагулянтной терапии и дозировки препарата будет зависеть от клиренса креатинина. В случае когда клиренс креатинина ниже 15 мл/мин, новые антитромботические препараты применять не рекомендуется. Следует также помнить, что для безопасности антикоагулянтной терапии при ФП ключевым положением является обязательная оценка клиренса креатинина у каждого больного перед назначением новых антикоагулянтов. На фоне длительного приема пероральных антикоагулянтов необходим повторный контроль функции почек стандартно не реже 1 раза в год. Однако, если у больного изначально уже имела место ХБП со сниженным клиренсом креатинина, целесообразно контролировать этот показатель чаще – один раз в 3–6 месяцев. При возникновении какого-либо интеркуррентного заболевания, способного повлиять на функцию почек, это влияние должно быть сразу оценено по клиренсу креатинина, и при необходимости должна быть изменена доза препарата.

Какой антикоагулянт лучше выбрать в этой клинической ситуации? С учетом пути выведения и данных доказательных исследований апиксабан в этой ситуации имеет очень хороший профиль эффективности и безопасности. Так, отдельный субанализ исследования ARISTOTLE [23] посвящен сравнению эффективности и безопасности апиксабана и варфарина у пациентов с ФП в зависимости от функции почек. В исследовании ARISTOTLE у 42% пациентов определялась СКФ – 51–80 мл/мин, еще 15% имели СКФ 50 мл/мин и менее, то есть популяция с нарушенной функцией почек соответствовала таковой среди больных с ФП в реальной клинической практике [24]. Результаты субанализа показали, что апиксабан был более эффективен, чем варфарин, в профилактике инсульта/системной эмболии и летального исхода независимо от наличия почечной дисфункции. Применение апиксабана также ассоциировалось с меньшей частотой больших кровотечений у пациентов как с нормальной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ), так и со сниженной. При этом максимальное уменьшение риска больших кровотечений у пациентов с ФП было зарегистрировано в группе больных с СКФ менее 50 мл/мин, принимающих апиксабан (ОР = 0,50; 95%-ный ДИ: 0,38–0,66; p = 0,005 при сравнении с варфарином) [23].

Еще один субанализ исследования ARISTOTLE был посвящен изучению развития нарушения функции почек и его ассоциации с конечными точками эффективности и безопасности в течение 12 месяцев наблюдения [25]. Используя результаты серий анализов крови, которые были доступны для 16 869 пациентов-участников, исследователи обнаружили, что у 13,6% за этот период отмечено ухудшение функции почек, которое определялось как снижение СКФ более чем на 20%. Скорость снижения СКФ была различной, но в целом состояние почек ухудшалось стремительнее у более пожилых пациентов и лиц с низкими значениями гематокрита, хронической сердечной недостаточностью, сосудистыми заболеваниями и СД.

Возможность и продолжительность многокомпонентной антитромботической терапии должна определяться индивидуально, исходя из риска атеротромбоза, ишемического инсульта и кровотечений

У пациентов с ухудшающейся функцией почек были стабильно более высокие показатели частоты инсультов и системных эмболий (ОР 1,53; 95% ДИ 1,17–2,01), больших кровотечений (ОР 1,56; 95% ДИ 1,27–1,93) и общей смертности (ОР 2,31; 95% ДИ 1,98–2,68). Это увеличение риска не зависело от исходного состояния функции почек и от формулы, которая применялась для расчета СКФ (использовались формулы Кокрофта – Голта и «Сотрудничества в области эпидемиологии хронической болезни почек» [Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPI]).

Тем не менее в группе апиксабана у этих пациентов относительные риски инсульта или системных эмболий были ниже, чем в группе варфарина (ОР 0,80; 95% ДИ 0,51–1,24; p = 0,86), и то же касалось больших кровотечений (ОР 0,76; 95% ДИ 0,54–1,07; p = 0,73). Эти преимущества апиксабана по сравнению с варфарином не имели статистически значимых взаимодействий с фактом ухудшения функции почек при использовании для определения СКФ формулы Кокрофта – Голта (но не CKD-EPI): для инсультов и системных эмболий ОР составило 0,83; 95% ДИ 0,52–1,32; p для взаимодействия = 0,70, а для боль-

ших кровотечений ОР 0,78; 95% ДИ 0,54–1,11; p для взаимодействия = 0,62. Благоприятные эффекты апиксабана в отношении этих первичных конечных точек эффективности и безопасности также не различались у пациентов с нормальной или стабильно низкой (<50 мл/мин) функцией почек.

Апиксабан у пациентов с ФП неклапанной этиологии и ИБС является аналогичным по эффективности в сравнении с варфарином, а по безопасности существенно превосходит его, реже провоцируя большие кровотечения и внутричерепные кровоизлияния

Согласно комментариям авторов этого субанализа, в настоящее время имеется очень мало информации по вариабельности функции почек на фоне терапии антикоагулянтами, и это увеличивает ценность полученной ими информации. Ранее риски, связанные с ухудшением функции почек у пациентов с ФП, исследовались только на более мелких когортах в условиях регистровых исследований, при этом главным образом регистрировались только более высокие показатели смертности и комбинированных сердечно-сосудистых конечных точек. Кроме того, эти результаты, несомненно, должны обнадеживать получающих апиксабан пациентов, которые относятся к этой уязвимой категории, и их лечащих врачей.

Все вышеперечисленные факты позволяют практикующему врачу с уверенностью использовать апиксабан для долговременной профилактики неблагоприятных событий у пациентов с ФП и почечной дисфункцией без значимого увеличения риска больших кровотечений.

Очень мало обсуждается проблема взаимосвязи ФП и ХОБЛ. А ведь ХОБЛ встречается у 10–15% больных с ФП [12]. С другой стороны, ФП часто встречается у больных с хроническими заболеваниями легких и имеет неблагоприятное прогностическое значение (развитие гипоксии на фоне обострений). Ключевое значение имеют лечение заболевания легких и коррекция метаболических нарушений, поскольку антиаритмические средства и электрическая кардиоверсия чаще всего бывают неэффективными при сохранении нарушенной функции легких. При тяжелой ХОБЛ часто развивается мультифокальная предсердная тахикардия, которую можно спутать с ФП. Бронходилататоры, особенно теофиллины и агонисты бета-адренорецепторов, могут спровоцировать развитие ФП; контролировать частоту желудочкового ритма в таких случаях бывает трудно. Неселективные бета-адреноблокаторы, соталол, пропафенон и аденозин обычно противопоказаны больным с бронхоспазмом, поэтому предпочтительно назначение недигидропиридиновых антагонистов кальция. Селективные бета-адреноблокаторы (например, бисопролол) в небольших дозах часто хорошо переносятся и эффективны. Для восстановления синусового ритма возможно внутривенное введение флекаинида. При наличии нарушений гемодинамики показана электрическая кардиоверсия [17].

Что касается выбора антикоагулянтной терапии, хотелось бы обратить внимание, что имеется специальный субанализ исследования ARISTOTLE, который касается эффективности и безопасности апиксабана у пациентов с ФП и ХОБЛ [26]. Результаты выполненного анализа показывают, что наличие ХОБЛ никак не влияет на бóльшую, чем у варфарина, эффективность и безопасность апиксабана при ФП (ОР = 0,92; 95%-ный ДИ: 0,52–1,63) и при сочетании ФП и ХОБЛ (ОР = 0,78; 95%-ный ДИ: 0,65–0,95), для обоих показателей p = 0,617. При этом наличие ХОБЛ (10,8% пациентов с ФП в исследовании ARISTOTLE) никак не влияло на риск развития инсульта или системной эмболии (ОР = 0,85; 95%-ный ДИ: 0,6–1,21), для обоих показателей p = 0,356. Однако наличие ХОБЛ у пациентов с ФП ассоциировалось с повышением частоты общей и сердечно-сосудистой смерти по сравнению с пациентами без нее (ОР = 1,6; 95%-ный ДИ: 1,36–1,88; p = 0,001), что необходимо учитывать практикующему врачу при ведении таких пациентов [26].

В приведенном нами клиническом варианте мы имеем дело с пациентом с ФП пожилого возраста. Пожилые больные с ФП значительно отличаются от пациентов более молодого возраста [12]. Эти различия включают [12]:

- уязвимость, многочисленные сопутствующие заболевания, как сердечно-сосудистые, так и несердечные;
- высокую заболеваемость и распространенность ФП;
- более высокий риск тромбоэмболических осложнений и кровотечений;
- более частое наличие постоянной, а не рецидивирующей (пароксизмальной и/или персистирующей) ФП;
- частое наличие атипичных симптомов и жалоб;
- меньшую чувствительность частоты желудочкового ритма к действию симпатического отдела вегетативной нервной системы («старая» проводящая система);
- более высокую вероятность аритмогенного действия лекарств (сниженная функция почек и печени);
- большую частоту недиагностированной ФП.

Как уже было сказано выше, частота ФП повышается с увеличением возраста: с 0,5% в возрастной группе 40–50 лет до 10% у лиц старше 80 лет [8]. Известно также, что с возрастом увеличивается риск развития тромбоишемических осложнений [27].

В исследовании ARISTOTLE возраст больных был следующим: 30% – до 65 лет, 39% – от 65 до 74 лет включительно и 31% – 75 лет и старше. В течение 1,8 года наблюдения, согласно протоколу, частота развития ишемического инсульта/транзиторной ишемической атаки закономерно повышалась с увеличением возраста пациентов. По результатам специально проведенного субанализа исследования ARISTOTLE показано, что апиксабан в дозировке 5 мг два раза в день был более эффективен в профилактике ишемических событий в возрастной группе старше 75 лет. При этом риск развития больших кровотечений значимо не повышался в случае отсутствия у пожилых пациентов других дополнительных факторов, ассоциированных с геморрагическими осложнениями: низкой массы тела, известной почечной дисфункции.

Кроме того, апиксабан в полной дозе 5 мг два раза в день показал прекрасный эффект и в снижении числа больших и жизнеугрожающих кровотечений у больных с высоким риском их развития, имевших один из нескольких известных факторов высокого риска геморрагических осложнений: пожилой и старческий возраст, пониженные значения массы тела (60 кг и менее), высокий уровень креатинина (более 133 мкмоль/л) [29].

Поскольку были предположения, исходящие из исследований фармакокинетики у различных клинических групп, что при сочетании нескольких из вышеперечисленных факторов апиксабан в стандартной дозировке 5 мг два раза в день может провоцировать развитие больших кровотечений, то для практического применения апиксабана его уменьшенная дозировка (2,5 мг два раза в день) рекомендуется при наличии двух и более клинико-анамнестических признаков: возраста 80 лет и старше, массы тела 60 кг и менее, концентрации креатинина в плазме 133 мкмоль/л и более для профилактики геморрагических осложнений. Следовательно, у пациентов пожилого и старческого возраста при выборе НОАК по профилю эффективности/безопасности несомненные преимущества в сравнении с варфарином имеет апиксабан в дозировке 5 мг два раза в день (при отсутствии других факторов риска, ассоциированных с развитием кровотечений), который, наряду со снижением риска инсульта и системных тромбоэмболий, имеет доказанно меньший риск больших кровотечений [30].

Следовательно, с учетом данных всех вышеперечисленных анализов апиксабан в дозе 5 мг 2 раза в сутки может считаться оптимальным выбором для рассматриваемого нами пациента пожилого возраста с ФП и рядом коморбидных заболеваний (ИБС, СД, ХБП, ХОБЛ).

Таким образом, у больных с ФП, особенно в условиях мультиморбидности, в пожилом и старческом возрасте, правильное и своевременное применение антитромботической терапии позволяет снизить риск инсультов и внемозговых кардиогенных эмболий и, следовательно, смертность и инвалидизацию этих больных. Современные рекомендации по ведению больных ФП подчеркивают первоочередную значимость антикоагулянтной терапии и отдают предпочтение применению НОАК, в том числе апиксабана, эффективность и безопасность которого у разных групп пациентов с ФП доказана в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ООО «Пфайзер Инновации»
123112, Москва, Пресненская наб., д. 10
БЦ «Башня на Набережной» (Блок С), 22-й этаж
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.
Статья подготовлена при поддержке компании «Пфайзер». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании «Пфайзер».

ЛИТЕРАТУРА

1. Kraemer HC. Statistical issues in assessing comorbidity. *Stat. Med*., 1995, 14: 721-723.
2. Van den Akker M. Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of the literature. Eur. J. Gen. Pract. 1996, 2(2): 65-70.
3. Лазебник Л.Б. Старение и полиморбидность. *Consilium Medicum*, 2005, 12: 993-996./ Lazebnik LB. Aging and polymorbidity. *Consilium Medicum*, 2005, 12: 993-996.
4. Greenfield S, Apolone G, McNeil BJ, Cleary PD. The importance of co-existent disease in the occurrence of postoperative complications and one-year recovery in patients undergoing total hip replacement. Comorbidity and outcomes after hip replacement. *Med Care,* 1993, 31(2): 141-154.
5. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, McMurray JJ. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/ Paisley study. *Heart*, 2001, 86: 516–521.
6. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA,* 2001, 285: 2370–2375.
7. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TS. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation,* 2006, 114: 119–125.
8. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, Kors JA, van Herpen G, Stricker BH, Stijnen T, Lip GY, Witteman JC. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J*, 2006, 27: 949–953.
9. Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol*, 2009, 104: 1534–1539.
10. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation,* 2004, 110: 1042–1046.
11. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener H-Ch, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W1, Carerj S, Casselman F, Coca A, De Caterina R, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GY, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, Van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K.J. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, 2016, 37(38): 2893-2962.
12. Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции. Клинические рекомендации: «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий» 2017 года. webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/af.pdf. /All-Russian scientific society of specialists in clinical electrophysiology, arrhythmology and pacemaking. Clinical guidelines: diagnosis and treatment of atrial fibrillation in 2017. webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/af.pdf.
13. Рубаненко О.А. Коморбидная патология у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*, 2015, 17(2): 367-370./ Rubanenko OA. Comorbid pathology in patients with atrial fibrillation. *Izvestiya Samarskogo Nauchnogo Tsentra Rossiyskoy Akademii Nauk*, 2015, 17 (2): 367-370.
14. Lip GY, Laroche C, Dan GA, Santini M, Kalarus Z, Rasmussen LH, Oliveira MM, Mairesse G, Crijns HJ, Simantirakis E, Atar D, Kirchhof P, Vardas P, Tavazzi L, Maggioni AP. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. *Europace*, 2014 Mar, 16(3): 308-19. doi: 10.1093/europace/eut373. Epub 2013 Dec 17.
15. Dorian P, Guerra PG, Kerr CR, O'Donnell SS, Crystal E, Gillis AM, Mitchell LB, Roy D, Skanes AC, Rose MS, Wyse DG. Validation of a new simple scale to measure symptoms in atrial fibrillation: the Canadian Cardiovascular Society Severity in Atrial Fibrillation scale. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2009, 2: 218–224.
16. Cho JR, Angiolillo DJ. Percutaneous coronary intervention and atrial fibrillation: The triple therapy dilemma. *J Thromb Thrombolysis*, 2015, 39: 203–8. doi: 10.1007/s11239-014-1132-z.
17. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, Jüni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN, ESC Scientific Document Group, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease

developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2018, 39(3): 213-260. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.
18. Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM, Hohnloser SH, Alexander JH, Lewis BS, Aylward PE, Verheugt FW, Keltai M, Diaz R, Hanna M, Granger CB, Wallentin L. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: Insights from the ARISTOTLE trial. *Int J Cardiol*, 2013, 170: 215-220.
19. Ezekowitz JA, Lewis BS, Lopes RD, Wojdyla DM, McMurray JJ, Hanna M, Atar D, Cecilia Bahit M, Keltai M, Lopez-Sendon JL, Pais P, Ruzyllo W, Wallentin L, Granger CB, Alexander JH. Clinical outcomes of patients with diabetes and atrial fibrillation treated with apixaban: results from the ARISTOTLE trial. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Pharmacother*., 2015, 1(2): 86–94.
20. Grand'Maison A, Charest AF, Geerts WH. Anticoagulant use in patients with chronic renal impairment. *Am. J. Cardiovasc. Drugs,* 2005, 5(5): 291–305.
21. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, Chang Y, Pomernacki NK, Borowsky L, Singer DE, ATRIA Study Investigators.et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation,* 2009, 119(10): 1363–1369.
22. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Díez J, Hart RG, Eckardt KU, Kasiske BL, McCullough PA, Passman RS, DeLoach SS, Pun PH, Ritz E. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*, 2011, 80(6): 572–586.
23. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L, Alexander J H, Amerena J, Hanna M, Keltai M, Lanas F, Lopes RD, Lopez-Sendon J, Granger CB, Wallentin L. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur. Heart J*, 2012, 33(22): 2821–2830.
24. Soliman EZ, Prineas RJ, Go A S, Xie D, Lash JP, Rahman M, Ojo A, Teal VL, Jensvold NG, Robinson NL, Dries DL, Bazzano L, Mohler ER, Wright JT, Feldman HI, Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am. Heart J*, 2010, 159(6): 1102–1107.
25. Hijazi Z, Hohnloser SH, Andersson U, Alexander JH, Hanna M, Keltai M, Parkhomenko A, López-Sendón JL, Lopes RD, Siegbahn A, Granger CB, Wallentin L. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function Over Time: Insights From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*, 2016 Jul 1, 1(4): 451-60. doi: 10.1001/jamacardio.2016.1170.
26. Durheim MT, Cyr DD, Lopes RD, Thomas LE, Tsuang WM, Gersh BJ, Held C, Wallentin L, Granger CB, Palmer SM, Al-Khatib SM. Chronic obstructive pulmonary disease in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Int. J. Cardiol*., 2016, 202: 589–594.
27. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest,* 2010, 137(2): 263–272.
28. Halvorsen S, Atar D, Yang H, De Caterina R, Erol C, Garcia D, Granger CB, Hanna M, Held C, Husted S, Hylek EM, Jansky P, Lopes RD, Ruzyllo W, Thomas L, Wallentin L. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur. Heart J*, 2014, 35(28): 1864–1872.
29. Alexander JH, Andersson U, Lopes RD, Hijazi Z, Hohnloser SH, Ezekowitz JA, Halvorsen S, Hanna M, Commerford P, Ruzyllo W, Huber K, Al-Khatib SM, Granger CB, Wallentin L, Apixaban for Reduction of Stroke and Other Thromboembolic Complications in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Investigators et al. Apixaban 5 mg Twice Daily and Clinical Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation and Advanced Age, Low Body Weight, or High Creatinine. A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*, 2016, 1(6): 673–681.
30. Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, De Caterina R, Wojdyla DM, Huber K, Jansky P, Steg PG, Hanna M, Thomas L, Wallentin L, Granger CB. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J. Am. Coll. Cardiol*., 2014, 63(20): 2141–2147.

IEEF 2018

Международный Образовательный Эндоскопический видео Форум

1–3 ноября 2018 МОСКВА

Подробная информация, программа, регистрация на официальном сайте Форума WWW.IEEFORUM.RU

ENDOCLUBNORD

Трансляция live-демонстраций из экспертных клинических центров Гамбурга 02.11.2018

Технический организатор: **МЕД**ЗНАНИЯ+
+7 (495) 699-14-65; 699-81-84
info@medq.ru; www.medQ.ru

Научно-организационный комитет:
Веселов В.В.
Дуванский В.А.
Иванова Е.В.
Князев М.В
Королев М.П.
Павлов П. В.
Пирогов С.С.
Федоров Е.Д.
Шаповальянц С.Г.
Шишин К.В.
Щербаков П.Л.

Организатор: РНИМУ имени Н.И. ПИРОГОВА

При поддержке: Российское эндоскопическое общество; WEO World Endoscopy Organization

Информационные системы «КЛИФАР» – программные решения для работы с данными по зарегистрированным лекарственным препаратам, фармсубстанциям, 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.**

Реклама

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

10.21518/2079-701X-2018-5-94-99

Н.В. ДОБРЫНИНА, к.м.н., Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ

ПРИМЕНЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТОВ В КАРДИОЛОГИИ

Тромбозы – одна из ведущих причин смертности и инвалидизации населения всего мира, поэтому вопросы их лечения и профилактики являются актуальными в современной медицине. В статье рассматриваются особенности и возможности применения новых оральных антикоагулянтов в целом, и особенно апиксабана как самого «молодого» представителя данной группы лекарственных препаратов.

Ключевые слова: *тромбозы, варфарин, новые антикоагулянты, апиксабан, фибрилляция предсердий.*

N.V. DOBRYNINA, PhD, Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov

MODERN FEATURES OF THE USE OF ANTICOAGULANTS IN CARDIOLOGY

Thrombosis is one of the leading causes of death and disability around the world, therefore their treatment and prevention are relevant in modern medicine. The article discusses the features and possible applications of the new oral anticoagulants in General, and particularly of apixaban as the newest representative of this group of drugs.

Keywords: *thrombosis, warfarin, new anticoagulants, apixaban, atrial fibrillation.*

Тромбозы – одна из ведущих причин смертности и инвалидизации населения всего мира. Ежегодно один из 250 человек, живущих на земле, погибает от тромбозов. Тромбозы бывают трех видов: артериальные, венозные и внутрисердечные. Самой частой причиной формирования тромбов в артериях является поражение стенок этих сосудов атеросклеротической бляшкой – «атеротромбоз». Это основа развития таких заболеваний, как инфаркт и инсульт. Его опасность заключается в том, что атеросклеротическая бляшка формируется и растет бессимптомно и проявляется уже тяжелым заболеванием. Не менее «драматичен» и венозный тромбоз, т.к. тромбы, образовавшиеся в глубоких венах, очень часто становятся причиной эмболий в системе легочной артерии, вызывая такое грозное заболевание, как тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). Несмотря на совершенствование медицинской помощи при данной патологии, за последние 25 лет ее снижение у мужчин не произошло, а частота у женщин даже увеличилась. Так, по оценкам экспертов Ассоциации флебологов России, в нашей стране ежегодно венозный тромбоз возникает у 240 000 человек, у 100 000 из них развивается ТЭЛА. Аналогичная ситуация и за рубежом, что подтверждается данными клиники Мэйо, полученными в ходе специального исследования «Rochester epidemiology project». Актуальность проблемы данного заболевания обусловлена не только его тяжестью и высокой летальностью, но и трудностями диагностики. Кроме сосудов, тромбы могут образовываться и в полостях сердца при их расширении и нарушении тока крови. Тромбы возникают в предсердиях при фибрилляции предсердий (ФП), на клапанах сердца при ревматических пороках, при наличии протезированных клапанов. Они могут эмболизировать в любые органы, в т. ч. в мозг, вызывая развитие кардиоэмболического инсульта [1].

Ишемический инсульт кардиоэмболического генеза, возникший у пациентов с ФП, является достаточно частым явлением, составляя 20–30% всех ишемических инсультов, протекает тяжелее, чем без ФП, ассоциируется с более высокой летальностью (в 3 раза больше, чем у пациентов без ФП), тяжелым функциональным и неврологическим дефицитом [2–5]. Кроме того, перенесенный инсульт часто повторяется (от 4 до 14% в течение 2 лет после первого события) еще более тяжелым, нередко – летальным эпизодом [5–7]. Поэтому обоснованно считается, что инсульт легче предупредить, чем добиться полной реабилитации пациента.

Безусловно, в предотвращении инсульта огромную роль играет нормализация артериального давления [8], липидного спектра, снижение массы тела, устранение гиподинамии, отказ от поведенческих факторов риска (курения, злоупотребления алкоголем и др.). Однако в группе пациентов с ФП самым эффективным способом реальной профилактики инсультов является назначение антикоагулянтов, причем вне зависимости от выбранной тактики контроля ритма и частоты пароксизмов ФП [2, 9, 10]. Патогенетически данный феномен объясняется тем, что при ФП в левом предсердии, а точнее в его ушке, образуется тромб. После восстановления синусового ритма у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП возобновляется сокращение ушка левого предсердия, что способствует отрыву находящихся в нем тромботических масс и попаданию последних в кровоток. Перманентная форма ФП характеризуется устойчивой гипокинезией ушка левого предсердия, при этом механическое воздействие на тромб отсутствует, поэтому риск тромбоэмболических событий, казалось бы, должен стать ощутимо меньше. Однако в силу вступает наличие массивных рыхлых тромбов и высокая распространенность перманентной формы фибрилляции предсердий (около 25% после 40 лет с неуклонным ростом данного показателя с возрастом) [5], что также является обоснованием необходимости назначения антикоагулянтов и при данной форме ФП.

Таблица 1. Факторы риска развития инсульта и тромбоэмболии при неклапанной фибрилляции предсердий

Факторы риска	Балл
Застойная сердечная недостаточность или умеренная или тяжелая дисфункция левого желудочка (ФВЛЖ≤ 40%)	1
Артериальная гипертензия	1
Возраст ≥75 лет	2
Сахарный диабет	1
Инсульт/транзиторная ишемическая атака/тромбоэмболия в анамнезе	2
Сосудистая патология: инфаркт в анамнезе, заболевания периферических артерий или аортальные бляшки	1
Возраст 65–74 года	1
Женский пол	1
Наивысшая возможная оценка	9

При назначении антикоагулянтов важно соблюсти соотношение рисков развития инсульта и кровотечения. Для оценки риска тромбоэмболии с 2012 г. Европейским обществом кардиологов рекомендовано использование шкалы CHA_2DS_2-VAS_C, в которой учитываются большие (каждый – по 2 балла) и значимые малые (каждый – по 1 баллу) факторы риска (*табл. 1*).

Пациентам с оценкой по шкале CHA_2DS_2-VAS_C ≥2 баллов рекомендована терапия антикоагулянтами, равной 1 баллу, рекомендована терапия ацетилсалициловой кислотой в дозе 75–325 мг/сут или антикоагулянтами (этот вариант предпочтительнее). Пациентам с отсутствием факторов риска (0 баллов по шкале CHA_2DS_2-VAS_C) рекомендована терапия ацетилсалициловой кислотой в дозе 75 мг/сут или отсутствие антитромботической терапии. Последний вариант предпочтительнее (*табл. 2*).

Принятие решения о необходимости назначении антитромботической терапии должно быть сбалансировано исчерпывающей оценкой риска развития кровотечений. Для этого существует представленная в 2010 г. Европейским обществом кардиологов шкала HAS-BLED, которая позволяет выявить высокий (>3,7%) годовой риск развития большого кровотечения: любого интракраниального кровоизлияния или кровотечения, требующего госпитализации или гемотрансфузии с падением уровня гемоглобина более чем на 20 г/л. Шкала включает в себя ряд факторов риска, которые оцениваются в 1 балл (*табл. 3*). Если пациент набрал по этой шкале 3 балла и более, то риск кровотечения у него расценивается как высокий.

Эта ситуация не может считаться основанием для неназначения антикоагулянтов, в таких случаях требуется усиление контроля за пациентом и коррекция факторов риска [11].

Оральные антикоагулянты как лекарственные препараты были предложены в 1941 г. биохимиком Karl Paul Link (США), выделившим дериваты кумарина (дикумарин) из подгнившего сена – виновника эпидемии кровотечений у крупного рогатого скота на севере США и в Канаде в начале 1920-х гг. Затем на основе дикумарина ученый создал родственное соединение, названное warfarin (Wisconsin Alumni Research Foundation and the arin coming from the word coumarin), которое сначала использовалось в качестве эффективного крысиного яда и лишь с 1950-х гг. предложено в качестве орального антикоагулянта [12].

Таблица 2. Рекомендации по профилактике у пациентов с фибрилляцией предсердий

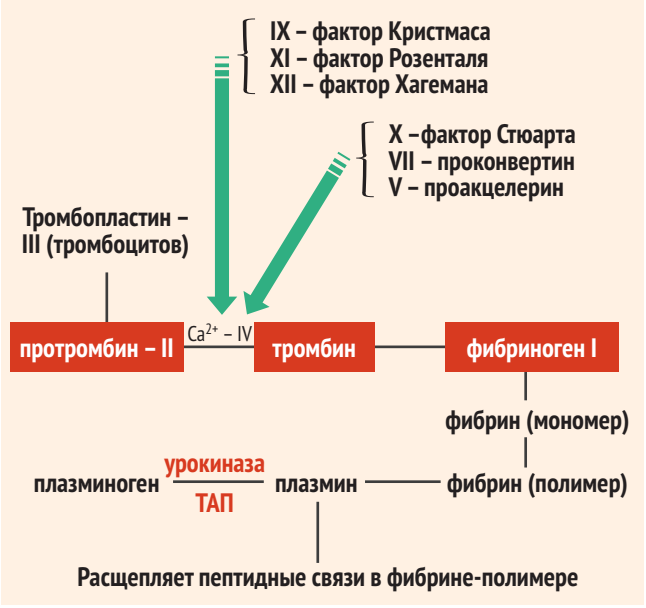
Категория риска	Оценка по шкале CHA_2DS_2-VAS_C), баллы	Рекомендуемая антитромботическая терапия
Один большой фактор риска или 2 клинически значимых факторов риска	2	Оральные антикоагулянты
Один клинически значимый фактор риска	1	Ацетилсалициловая кислота в дозе 75–325 мг/сут или антикоагулянты. Предпочтительная терапия: оральные антикоагулянты
Нет факторов риска	0	Ацетилсалициловая кислота в дозе 75 мг/сут или отказ от назначения антитромботической терапии. Предпочтительная терапия: отказ от назначения антитромботической терапии

Таблица 3. Факторы риска тяжелых кровотечений

Факторы риска	Пояснения	Баллы
Артериальная гипертензия	Систолическое АД>160 мм рт. ст.	1
Нарушенная функция печени	Тяжелое хроническое заболевание или повышение билирубина >2 раз от верхней границы нормы в сочетании с повышенными АсТ/АлТ >3 раз от верхней границы нормы	1
Нарушенная функция почек	Диализ, трансплантация или креатинин ≥200 мкмоль/л	1
Инсульт в анамнезе		1
Кровотечение в анамнезе	И/или предрасположенность к кровотечениям (в т. ч. анемия)	1
Лабильное МНО на фоне терапии варфарином	Нестабильное/высокое или в терапевтическом диапазоне менее 60% времени	1
Возраст старше 65 лет		1
Злоупотребление алкоголем	Более 8 рюмок в день	1
Прием лекарств, повышающих риск кровотечения	Антиагреганты или НПВС	1 за каждую группу лекарственных препаратов

Механизм действия варфарина состоит в блокировании (ингибировании γ-карбоксилирования) выработки К-зависимых факторов свертывания крови: II (протромбина), VII, IX, X, а также естественных антикоагулянтов (протеинов С и S) (*рис.*).

Рисунок. Схема свертывания крови и фибринолиза



Препарат достигает пиковой концентрации на 2–3–5-е сутки ежедневного приема (для него характерна выраженная кумуляция), и его эффективное действие во многом зависит от концентрации витамина К в пище пациента. Основной путь выведения препарата из организма – печеночный с участием цитохромов CYP1A2, CYP2C19, CYP3A4. С этим связаны высокий риск лекарственных взаимодействий и фармакогенетическая вариабельность эффекта варфарина. Эти и другие факторы приводят к существенной вариации ответов на терапию варфарином у конкретного пациента, что, в свою очередь, требует, помимо соблюдения диеты, сбалансированной по уровню витамина К, индивидуального регулярного наблюдения за параметрами коагуляции (контроль международного нормализованного отношения (МНО)) с последующей коррекцией режима дозирования для поддержания целевого значения МНО в пределах 2–3. Но даже несмотря на плановый мониторинг МНО, ежегодно у 1–3% принимающих варфарин развиваются серьезные кровотечения, в т. ч. и на фоне целевого МНО [5, 10, 11]. Самая высокая эффективность и безопасность варфарина наблюдается, когда более чем 60% результатов тестов МНО попадают в целевой диапазон [11]. Однако в России существуют сложности с калибровкой тестов для оценки МНО, приводящие к неточному определению данного показателя в лабораториях [5].

В итоге, несмотря на то что результаты клинических исследований убедительно свидетельствуют о способности варфарина снижать риск развития инсульта на 64%, в то время как традиционный антиагрегант, ацетилсалициловая кислота, уменьшает тот же самый риск на 19%, а также несмотря на превосходство варфарина перед двойной антиагрегантной терапией ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем по эффективности профилактики сосудистых осложнений у пациентов с ФП [13, 14], в реальной клинической практике применение данного препарата ограничено. Даже на Западе около 50% пациентов, которым показан варфарин, не принимают его [5] из-за неназначения врачом или из-за низкой приверженности к лечению (около 92% пациентов пропускают дозу препарата, 20% устраивают себе каникулы в приеме лекарства, около 30% преждевременно прекращают принимать препарат, около 4% принимают более 10% лишних доз) [15].

В сложившейся ситуации следует обратить внимание на т. н. новые пероральные антикоагулянты (НОАК), зарегистрированные в течение последних 10–15 лет. Это ингибиторы Xa-фактора (ривароксабан, апиксабан), прямые (селективные) ингибиторы свободной и связанной формы тромбина (дабигатран). Еще ряд молекул, например отамиксабан, DU-176b и другие находятся на стадии клинических исследований [15]. Все зарегистрированные в России препараты в настоящее время обладают хорошей доказательной базой, меньшим количеством лекарственных взаимодействий по сравнению с варфарином и линейной фармакокинетикой (не кумулируют), что определяет предсказуемость и стабильность их эффекта, а также отсутствие необходимости планового лабораторного контроля [5].

Российские врачи уже в течение нескольких лет успешно используют в своей клинической практике такие НОАК, как дабигатран и ривароксабан, а вот с апиксабаном знакомы несколько меньше, поскольку он сравнительно недавно зарегистрирован на территории Российской Федерации.

Апиксабан представляет собой прямой, обратимый и селективный блокатор активного центр Xa-фактора (*рис.*). Он способен, правда, в незначительной степени и очень индивидуально, удлинять протромбиновое время, МНО и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), поэтому использование данных показателей с целью оценки фармакодинамической активности апиксабана не рекомендуется [16]. В метаболизме апиксабана принимают участие относительно малоактивные цитохромы 3A4 и 1A1/2, т. е. у данного препарата отмечается небольшое количество лекарственных взаимодействий [5]. Почками экскретируется лишь 25% препарата, а, значит, его можно применять у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП): согласно инструкции по применению, он противопоказан только у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации <15 мл/мин и у пациентов, получающих гемодиализ (эффективность и безопасность не изучались).

Апиксабан одобрен для лечения тромбоза глубоких вен нижних конечностей и рецидивирующих венозных тромбоэмболий у взрослых пациентов, профилактики венозных тромбоэмболий после протезирования тазо-

бедренного и коленного суставов, а также для лечения тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Так, в исследовании AMPLIFAY было показано, что в лечении острых венозных тромбоэмболий апиксабан не менее эффективен, чем стандартная схема лечения эноксапарином с последующим переходом на варфарин. При этом применение апиксабана ассоциировалось с достоверно меньшим риском кровотечений (0,6% по сравнению с 1,8%) [15, 17].

По оценкам экспертов Ассоциации флебологов России, в нашей стране ежегодно венозный тромбоз возникает у 240 000 человек, у 100 000 из них развивается ТЭЛА

Еще одна не менее важная сфера применения апиксабана – это профилактика инсульта и системных эмболий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. Результаты двойного слепого исследования AVERROUS свидетельствуют, что апиксабан снижает риск развития инсульта и системных тромбоэмболий эффективнее, чем ацетилсалициловая кислота. Апиксабан в этом исследовании ассоциировался с 55%-ным снижением частоты инсультов и системных эмболий по сравнению с ацетилсалициловой кислотой, при этом отмечалась сопоставимая безопасность этих двух препаратов: отмечалось отсутствие разницы в возникновении частоты больших кровотечений при применении апиксабана и ацетилсалициловой кислоты. В связи с высокой эффективностью и безопасностью апиксабана исследование AVERROUS было завершено досрочно [10, 15, 16, 18]. В исследовании ARISTOTLE, в котором принимали участие 18 тыс. пациентов с фибрилляцией предсердий, апиксабан достоверно более эффективно предотвращал инсульты и системные эмболии по сравнению с варфарином (1,27% в год и 1,6% в год соответственно), при этом реже вызывал большие кровотечения (2,13% в год против 3,09%) и ассоциировался с меньшей смертностью (3,52% по сравнению с 3,94%) по сравнению с варфарином. Это единственный НОАК из зарегистрированных на территории Российской Федерации, который превзошел эталонный оральный антикоагулянт варфарин по показателям и эффективности, и безопасности [10, 15, 16, 19].

Особую категорию пациентов составляют больные с острым коронарным синдромом (ОКС) и ФП. Самая большая проблема этих больных – высокая частота повторных госпитализаций и смерти, учитывая, что ФП в 5 раз повышает летальность, в т. ч. и госпитальную, пациентов с ОКС [20, 22]. По данным наблюдательного исследования Danish Registry, наилучший исход при сочетании ОКС с ФП наблюдается у больных, получающих тройную антитромботическую терапию или терапию варфарином с одним из дезагрегантов (клопидогрел, тикагрелол, прасугрел). Однако при проведении исследования WOEST были получены прямо противоположные результаты. В итоге для внесения ясности в сложившуюся ситуацию, с учетом высокой распространенности сочетания ОКС и ФП, Рабочая группа по тромбозам Европейского общества кардиологов совместно с Европейской ассоциацией по нарушениям сердечного ритма, Европейской ассоциацией по чрескожным кардиоваскулярным вмешательствам, Европейской ассоциацией по неотложной помощи при заболеваниях сердца при поддержке Общества по нарушению сердечного ритма и Азиатско-Тихоокеанского общества по нарушениям сердечного ритма приняли объединенный консенсус, который получил название «Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions». По сути, данный документ не является клиническими рекомендациями, но отражает мнение экспертного сообщества, основанное на косвенных данных ряда клинических и регистровых исследований, а также некоторых метаанализов, выделявших группу пациентов с показаниями для тройной антитромботической терапии, а, значит, при отсутствии результатов рандомизированных исследований может служить «руководством для принятия решений» для практикующего специалиста. Согласно этому консенсусу, пациентам с ОКС и ФП с высоким риском ишемического инсульта, рассчитанного по шкале CHA_2DS_2-VAS_C и низким риском кровотечений, рассчитанным по шкале HAS-BLED, тройная антитромботическая терапия назначается в течение 6 мес., далее до 12 мес. назначается комбинация орального антикоагулянта и ацетилсалициловой кислоты или клопидогреля. В случае высокого риска кровотечений продолжительность тройной антитромботической терапии сокращается до 4 недель, а далее используется двойная антитромботическая терапия (оральный антикоагулянт + ацетилсалициловая кислота или клопидогрел). Двойная антитромботическая терапия может быть вариантом выбора с момента начала терапии у пациента с высоким риском кровотечений. В консенсусе обозначено, что в качестве орального антикоагулянта может быть использован не только варфарин, но и все зарегистрированные НОАК, в т. ч. апиксабан, в низких дозах (2,5 мг х 2 р/сут) [22].

Ишемический инсульт кардиоэмболического генеза, возникший у пациентов с ФП, является достаточно частым явлением, составляя 20–30% всех ишемических инсультов, протекает тяжелее, чем без ФП, ассоциируется с более высокой летальностью (в 3 раза больше, чем у пациентов без ФП), тяжелым функциональным и неврологическим дефицитом

Получив определенный опыт применения класса НОАК при неклапанной фибрилляции предсердий, оценив удобство использования и меньшее количество опасных геморрагических событий, врачебное сообщество пытается расширить показания к назначению данных препаратов [23]. Так, в рекомендациях Европейской ассоциации по нарушениям сердечного ритма 2015 г. [9] уже имеются дополнительные возможности для назначения НОАК (*табл. 4*).

Таблица 4. Возможности и противопоказания к применению НОАК у ряда пациентов с фибрилляцией предсердий

Патология	Допустимо	Противопоказано
Механический клапан сердца		V
Умеренный или тяжелый митральный стеноз (обычно ревматической этиологии)		V
Тяжелый аортальный стеноз	V Данные ограничены; большинству пациентов требуется оперативное вмешательство	
Биологический клапан сердца	V Через 3 месяца после операции	
Операция на митральном клапане	V Через 3–6 месяцев после операции	
Чрескожная транслюминальная пластика аортального клапана и транскатетерная имплантация аортального клапана	V Нет данных проспективных исследований; может потребоваться комбинация с 1–2 антиагрегантами; рекомендуется учитывать риск кровотечений	
Гипертрофическая кардиомиопатия	V Нет данных проспективных исследований	

Эти данные получены при анализе ранее проведенных исследований с НОАК. Например, анализ post-hoc-исследования ARISTOTLE показал, что преимущества апиксабана над варфарином, выявленные для всех включенных пациентов, сохранялись и у больных, имевших проблемы с клапанами сердца (аортальный стеноз и аортальная недостаточность, незначительный митральный стеноз и умеренная митральная регургитация – всего около 26,4% от всех включенных больных), а также у пациентов после оперативного вмешательства на клапанах сердца (около 5,2% от включенных больных). Эти данные становятся крайне полезными практическому врачу в ситуации, когда по разным причинам невозможно назначить варфарин, а пациент нуждается в антикоагулянтной терапии [23, 24].

Долгое время дискутабельным оставался вопрос о кратности приема НОАК в целом и апиксабана в частности. Врачам хотелось бы упростить режим приема (до 1 р/сут) и тем самым повысить приверженность больных к лечению, что теоретически, казалось бы, легко сделать, т. к. период полувыведения (Т ½) у большинства НОАК составляет в среднем 12 ч. Но здесь возникает достаточно много затруднений. При Т½ = 12 ч для достижения оптимальной фармакодинамики и клинического эффекта необходимо было бы строго соблюдать режим приема лекарственного препарата (прием по часам), что крайне неудобно для пациентов, которым препарат назначается длительно. В этой ситуации двукратный прием оставляет гораздо больше возможностей как для варьирования времени приема препарата, так и для случайно пропущенных доз. Таким образом, у мало приверженных к лечению пациентов двукратный прием антикоагулянта более безопасен, чем однократный: в гипотетической фармакокинетической модели изменения концентрации антикоагулянтов при однократном и двукратном приеме показано, что в течение 100 дней лечения 15 пропусков в режиме однократного приема эквиваленты 30 пропускам в режиме двукратного приема [15, 25]. Еще одно затруднение для НОАК – это несоответствие фармакокинетических показателей параметрам антикоагулянтного эффекта: при однократном приеме соотношение пик/спад составляет около 4,5 для дабигатрана, около 10 для апиксабана и ривароксабана. Чем выше это соотношение, тем больше суточные колебания препарата в плазме, что клинически приводит к повышению риска кровотечений на пике действия и снижению антикоагулянтной активности на спаде. Наиболее наглядно это продемонстрировано на апиксабане: с помощью методов фармакогенетического моделирования результатов исследований III фазы показано, что двукратный прием обеспечивает снижение пиковой концентрации и повышение минимальной концентрации, тем самым увеличивая безопасность и эффективность препарата. Аналогичные результаты продемонстрированы и в модели APROPOSE у пациентов после протезирования коленного сустава [15, 26].

В настоящее время в интернет-ресурсах появилась информация об успешной разработке и апробации новых препаратов, способных ингибировать фактор Xa (Andexanet (PRT064445) и Aripazine (PER977, ciraparantag)). Эти средства претендуют на применение в качестве прямых антидотов НОАК, что значительно увеличит безопасность применения данных лекарственных препаратов [2].

У мало приверженных к лечению пациентов двукратный прием антикоагулянта более безопасен, чем однократный: в гипотетической фармакокинетической модели изменения концентрации антикоагулянтов при однократном и двукратном приеме показано, что в течение 100 дней лечения 15 пропусков в режиме однократного приема эквиваленты 30 пропускам в режиме двукратного приема

Таким образом, НОАК в целом и апиксабан в частности, имея высокую эффективность антитромботического действия и хороший профиль безопасности, являются крайне перспективными лекарственными препаратами, способными постепенно вытеснить варфарин из клинического применения. Ограничение использования в настоящее время связано во многом со стоимостью этих лекарственных препаратов и отсутствием убедительной доказательной базы по ряду вопросов клинического применения.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокарев И. Гибель раз в 37 секунд [Электронный ресурс]. ГАЗЕТА.RU. 28.08.2012. URL: https://www.gazeta.ru/science/2012/08/28_a_4739733.shtml (дата обращения 22.04.2017г.)/ Bokarev I. Death every 37 seconds. [Electronic resource]. GAZETA.RU. 28.08.2012. URL: https://www.gazeta.ru/science/2012/08/28_a_4739733.shtml (accessed date April 22, 2017).
2. Елисеева Л.Н., Бледнова А.Ю., Денисова Н.Н. и др. Апиксабан – от рекомендаций к повседневной практике. *Медицинский совет*, 2016, 9: 6-10. /Eliseeva LN, Blednova AYu, Denisova NN, et al. Apixaban: from guidelines to everyday practice. *Meditsinskiy Sovet*, 2016, 9: 6-10.
3. Reiffel JA. Atrial fibrillation and stroke: epidemiology. *Am J Med,* 2014, 127: 15-16.
4. Лагода О.В. Антитромботическая терапия у пациентов с кардиоэмболическим ишемическим инсультом. *Неврология и ревматология*, 2016, 1: 33-36. Lagoda OV. Antithrombotic therapy in patients with cardioembolic ischemic stroke. *Nevrologiya i Revmatologiya*, 2016, 1: 33-36.
5. Ашихмин Я.И., Щекочихин Д.Ю. Индивидуализированная антитромботическая терапия при фибрилляции предсердий. *Фарматека,* 2013, 18: 119-123. /Ashikhmin YaI, Schekochikhin DYu. Individualized antithrombotic therapy for atrial fibrillation. *Farmateka*, 2013, 18: 119-123.
6. Переверзева К.Г., Правкина Е.А., Никулина Н.Н., Воробьев А.Н. Анализ антитромботической терапии при фибрилляции предсердий в амбулаторной практике г. Рязани в рамках регистрового исследования сердечно-сосудистых заболеваний. В кн.: Р.Е. Калинин, ред. Здравоохранение: образование, наука, инновации: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 70-летию Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Рязань, 2013: 333-335. /Pereverzeva KG, Pravkina EA, Nikulina NN, Vorobiev AN. Analysis of antithrombotic therapy in atrial fibrillation in outpatient practice in Ryazan as part of a registry study of cardiovascular diseases. In the book: Kalinin RE, ed. Healthcare: education, science, innovations: materials of the All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation dedicated to the 70th anniversary of the Pavlov Ryazan State Medical University. Ryazan, 2013: 333-335.
7. Sacco RL, Adams R, Albers G et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke,* 2006, 37: 577-617.
8. Добрынина Н.В. Что мы знаем о кандесартане: возможности клинического применения. *Consilium Medicum*, 2016, 5: 67-69./ Dobrinina NV. What we know about candesartan: potential of clinical administration. *Consilium Medicum*, 2016, 5: 67-69.
9. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non- vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace,* 2015, 17(10):1467-1507.
10. Kamm JA. Anticoagulation therapy in atrial fibrillation: current issues and future strategy. *Cardiology,* 2014, 2: 14-25.
11. 2012 focused update ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur. Heart J,* 2012, 33: 2719-2747.
12. Хорев Н.Г., Момот А.П., Залозный Д.А. Новые оральные антикоагулянты (обзор литературы). *Фарматека,* 2010, 18/19: 20-26./ Khorev NG, Momot AP, Zalozny DA. New oral anticoagulants (literature review). *Farmateka,* 2010, 18/19: 20-26.
13. Hart RGM, Pearse LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med,* 2007, 146: 857-867.
14. Connolly S, Pogue G, Hart R et al. 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 randomized controlled trial. *Lancet,* 2006, 367: 1903-1912.
15. Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Троицкая Е.А. Проблема приверженности к антикоагулянтной терапии и пути ее решения. *Кардиология,* 2016, 56: 71-78./ Kobalava ZhD, Villevalde SV, Troitskaya EA. The problem of adherence to anticoagulant therapy and ways to its solution. *Kardiologiya*, 2016, 56: 71-78.
16. Долгова Е.Л., Соколов И.М., Шварц Ю.Г. Проблема выбора антикоагулянта для профилактики инсульта у больных с фибрилляцией предсердий. *Медицинский совет*, 2014, 12: 58-62./ Dolgova EL, Sokolov IM, Shvarts YuG. How to choose appropriate anticoagulant for the prevention of stroke in patients with atrial fibrillation. *Meditsinskiy Sovet*, 2014, 12: 58-62.
17. Angelli G, Buller H, Curto M et al. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N. Engl. J. Med*, 2013, 369(9): 799-808.
18. Connoly SJ, Eikelboom J, Joyner C. on behalf of AVERROUS Steering Committee and Investigators. Apixaban in Patient with Atrial Fibrillation. *N. Engl. J. Med*, 2011, 364(9): 2093-2104.
19. Grander C, Alexander J, McMurrey J et al. Apixaban versus warfarin in patient with atrial fibrillation. *N. Engl. J. Med*, 2011, 365: 981-992.
20. 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./ Pereverzeva KG, Vorobyov AN, Martsevich SY, Lukyanov MM, Moseychuk KA. Analysis of the management of patients with coronary heart disease and atrial fibrillation in real outpatient practice. *Nauka Molodykh* - Eruditio Juvenium, 2015, 1: 48-55.
21. Переверзева К.Г., Воробьев А.Н., Никулина Н.Н., Мосейчук К.А., Правкина Е.А., Якушин С.С. Особенности обследования пациентов с ишемической болезнью сердца в амбулаторной практике по данным регистрового наблюдения. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*, 2014, 1: 90-96. / Pereverzeva KG, Vorobiev AN, Nikulina NN, Moseichuk KA, Pravkina EA, Yakushin SS. Features of the examination of patients with ischemic heart disease in outpatient practice according to observation in a registry study. *Rossiyskiy Mediko-biologicheskiy Vestnik Im. Akademika I.P. Pavlova*, 2014, 1: 90-96.
22. Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Подходы к рациональной антитромботической терапии у пациентов с острым коронарным синдромом и неклапанной фибрилляцией предсердий (по материалам Европейского конгресса кардиологов 2014 г.). *Consilium medicum*, 2015, 5: 49-53./ Barbarash OL, Kashtalap VV. Approaches to rational antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndrome and non-valvular atrial fibrillation (based on the materials of the European Congress of Cardiology in 2014). *Consilium Medicum*, 2015, 5: 49-53.
23. Напалков Д.А., Соколова А.А. Антикоагулянтная терапия прямыми оральными антикоагулянтами за гранью клинических рекомендаций: сложный выбор клинициста и персонализированный подход к лечению. *Фарматека*, 2016, 13: 87-90. /Napalkov DA, Sokolova AA. Anticoagulant therapy with direct oral anticoagulants beyond clinical guidelines: a complex choice of a clinician and a personalized approach to treatment. *Farmateka*, 2016, 13: 87-90.
24. Петров В.С. Результаты 5-летнего наблюдения за пациентами с ревматическими пороками сердца. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*, 2015, 3: 83-87./ Petrov VS. The results of a 5-year follow-up of patients with rheumatic heart disease. *Rossiyskiy Mediko-biologicheskiy Vestnik Im. Akademika I.P. Pavlova*, 2015, 3: 83-87.
25. Vrijens B, Heidbuchel H. Non – vitamin K antagonist anticoagulants: considerations on once – vs. twice – daily regimens and their potential impact on medication adherence. *Europase,* 2015, 17(4): 514-523.
26. Renda G, De Katerina R. The new anticoagulants in atrial fibrillation: once daily or twice – daily? *Vascul. Pharmacol,* 2013, 59(3-4): 53-62.

10.21518/2079-701X-2018-5-100-103

А.В. РОДИОНОВ, к.м.н., Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

СОВРЕМЕННЫЕ МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ТАБАКОКУРЕНИЯ

Курение представляет собой весьма значимый фактор риска сердечно-сосудистых, респираторных и онкологических заболеваний. На сегодняшний день в арсенале врача существует ряд препаратов для медикаментозной поддержки отказа от курения. В обзоре представлены последние данные, касающиеся сравнительной эффективности и безопасности современных методов лечения никотиновой зависимости, в том числе у пациентов высокого риска.

***Ключевые слова**: курение, сердечно-сосудистые заболевания, никотиновая зависимость, медикаментозное лечение, вареникли́н.*

A.V. RODIONOV, PhD in medicine
Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia

MODERN PHARMACEUTICAL METHODS OF TREATMENT OF TOBACCO SMOKING

Smoking is a very significant risk factor for cardiovascular, respiratory and cancer diseases. To date, practitioners have a number of drugs for pharmaceutical support of smoking cessation in their arsenal. The review presents the latest data on the comparative effectiveness and safety of modern methods of treating nicotine dependence, including in high-risk patients.

Keywords: smoking, cardiovascular diseases, nicotine addiction, medication, varenicline.

Курение – один из трех наиболее значимых факторов, драматически повышающих риск сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистую смертность. По данным исследований INTERHEART и INTERSTROKE, курение почти в 3 раза повышает риск инфаркта миокарда (ИМ) и более чем в 2 раза увеличивает риск инсульта [1, 2]. Важно отметить, что риск сердечно-сосудистых осложнений, связанных с курением, у женщин существенно выше, чем у мужчин, особенно это касается инсульта, риск которого у женщин в 2 раза выше, чем у мужчин [3]. Недаром в большинстве экономически развитых стран в последние 20 лет проводится активная и последовательная борьба с табакокурением на национальном уровне; отрадно, что в последние 5 лет в России также существенно изменилось антитабачное законодательство. Системная борьба с курением уже приносит свои плоды: так, в крупном британском метаанализе 2017 г. показано, что в тех странах Северной Америки и Европы, где законодательное ограничение на курение существует давно, удалось на 3,7% снизить частоту преждевременных родов, на 9,8% – частоту обострений бронхиальной астмы и на 18,5% – частоту пневмоний, требующих госпитализации [4].

Многие пациенты сами хорошо понимают, что курение представляет собой значимый фактор риска и теоретически хотели бы отказаться от вредной привычки, но в силу различных причин не готовы это сделать самостоятельно. Нередко пациенты прибегают к «паллиативным» мерам – сокращают количество выкуриваемых сигарет, переходят на «легкие» сигареты (со сниженным содержанием никотина), на электронные системы доставки никотина и т. д. Однако все эти меры вряд ли можно считать достаточными и действенными. Конечно, негативное влияние курения в отношении осложнений атеросклероза дозозависимое, однако выкуривание даже одной сигареты в день способствует повышению риска ИБС и инсульта. Приемлемого и безопасного количества выкуриваемых сигарет не существует, поэтому целью лечения никотиновой зависимости можно считать только полный отказ от сигарет, а не сокращение уровня их потребления [5]. Курение сигарет со сниженным содержанием никотина – еще более серьезное заблуждение, поскольку развитие атеросклероза провоцирует не только никотин, но и многочисленные продукты сгорания, оксиданты, содержащиеся в табачном дыме. Именно эти токсические вещества ответственны за развитие эндотелиальной дисфункции, повышение уровня воспалительных цитокинов, инсулинорезистентность, активацию протромботических факторов и т. д. [3].

С другой стороны, врачи тоже зачастую занимают недостаточно активную позицию, полагая, что пациент и так знает о вреде курения, и дополнительный совет бросить курить – это пустая трата времени. В то же время эксперты Европейского общества кардиологов (ESC) рекомендуют при работе с любым пациентом выяснить статус курения, объяснить пагубность никотиновой зависимости, выяснить, планирует ли пациент бросить курить, и порекомендовать методы поддержки отказа от курения [6]. Даже такой нехитрый способ «лечения», как короткий совет врача отказаться от курения, обладает 2% эффективностью, т. е. каждый пятидесятый пациент может прекратить курение, лишь руководствуясь авторитетной рекомендацией специалиста [7]. Часто пациенты задают вопрос, как лучше бросить курить: постепенно уменьшая количество выкуриваемых сигарет либо одномоментно. Работы последних лет свидетельствуют, что у пациентов, которые бросают курить быстро, частота устойчивого отказа от курения в итоге выше (через 4

нед. доля бросивших курить при одномоментном отказе – 52% по сравнению с 38% при постепенном снижении количества сигарет) [8]. Катастрофической ошибкой можно назвать рекомендации некоторых врачей продолжать курение, мотивируя это большим стажем курения, возможным нарушением бронхиального дренажа, тяжелыми последствиями абстиненции и т. д. Многочисленные клинические исследования свидетельствуют, что практически во всех группах пациентов отказ от курения улучшает прогноз. Не следует рекомендовать бросать курить лишь пациентам с терминальными заболеваниями и ожидаемой продолжительностью жизни меньше года [9, 10].

Методов лекарственного лечения никотиновой зависимости не так много. В России зарегистрированы препараты трех групп: это различные формы никотиновой заместительной терапии (НЗТ); препарат растительного происхождения цитизин, имеющий слабую доказательную базу, и варениклин – частичный агонист-антагонист специфических никотиновых рецепторов. Во многих странах применяют также атипичный антидепрессант бупропион, однако в России он до настоящего времени не зарегистрирован для лечения никотиновой зависимости [11, 12].

Сравнительная эффективность различных стратегий прекращения курения на большом массиве пациентов с сердечно-сосудистой патологией (n = 7475) рассмотрена в метаанализе K. Suissa et al. Если принять эффективность плацебо (обычной помощи) за 1,0, то сравнительная эффективность отдельных методов лечения выглядит следующим образом: консультации в стационаре – 1,05, НЗТ – 1,22, бупропион – 1,42, телефонное консультирование – 1,47, индивидуальное консультирование – 1,64, варениклин – 2,64. Таким образом, варениклин на сегодняшний день можно рассматривать как наиболее эффективный препарат для лечения никотиновой зависимости в том числе у кардиологических пациентов [13].

Врачи-терапевты, врачи-кардиологи традиционно весьма настороженно относятся к препаратам центрального действия, опасаясь за возможное развитие нежелательных явлений как со стороны сердечно-сосудистой, так и со стороны центральной нервной системы. Рассмотрим подробнее данные об эффективности и безопасности варениклина, полученные за последние несколько лет.

В 2016 г. опубликован систематический обзор и метаанализ клинических исследований варениклина в сравнении с плацебо L. Sterling et al., целью которого была оценка риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, принимавших варениклин, в течение периода лечения и на протяжении 30 дней после прекращения терапии. В анализ включено 38 исследований, в которых участвовали 12 706 пациентов. Относительный риск нежелательных сердечно-сосудистых событий достоверно не различался у пациентов, получавших терапию варениклином или плацебо (относительный риск (ОР) 1,03; 95% ДИ 0,72–1,49). При этом ОР нежелательных сердечно-сосудистых событий достоверно не различался у пациентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы и без хронических заболеваний, получавших

терапию варениклином или плацебо: у пациентов с сердечно-сосудистой патологией – ОР 1,04; 95% ДИ 0,57–1,89; у пациентов без сердечно-сосудистой патологии – ОР 1,03; 95% ДИ 0,64–1,64 [14].

Исследование D. Kotz et al. к настоящему времени представляет собой наиболее масштабное ретроспективное когортное исследование различных методов лечения никотиновой зависимости, в котором оценивали психоневрологические и сердечно-сосудистые нежелательные явления. Проведена оценка свыше 7 млн электронных медицинских карт пациентов, наблюдавшихся в медицинских учреждениях первичного звена Великобритании. После скрининга в исследование включено 164 766 пациентов, в т. ч. 51 450 пациентов, получавших варениклин, 106 759 – НЗТ и 6 557 – антидепрессант бупропион. По результатам исследования после псевдорандомизации при 6-месячном наблюдении не получено данных об увеличении риска любых нейропсихиатрических и сердечно-сосудистых событий у пациентов, получавших варениклин, по сравнению с пациентами, получавшими НЗТ. Регрессионный анализ рисков по Коксу показал, что прием варениклина снижает риск ишемической болезни сердца, инсульта, хронической сердечной недостаточности, аритмии, депрессии и самоповреждения по сравнению с таковым на фоне НЗТ в течение 6 мес. Моделирование искажающих факторов продемонстрировало, что повышение риска сердечно-сосудистых или нейропсихиатрических нежелательных явлений по сравнению с НЗТ маловероятно [15].

Наиболее масштабное исследование эффективности и нейропсихиатрической безопасности лекарственных средств для отказа от курения – это исследование EAGLES (рандомизированное двойное слепое исследование с плацебо-контролем, активным контролем и тройной пустышкой: варениклин, бупропион, никотиновый пластырь и плацебо (1:1:1:1). В исследование включено 8144 пациента, из которых у 4116 участников имелись особенности психиатрического анамнеза, продолжительность лечения – 24 нед. По результатам исследования показано, что назначение варениклина пациентам как с особенностями психиатрического анамнеза, так и без особенностей не приводило к повышению частоты развития нейропсихиатрических нежелательных явлений. Что касается эффективности, то варениклин продемонстрировал наиболее высокие показатели отказа от курения в обеих изученных когортах по сравнению с другими средствами терапии (НЗТ, бупропион, плацебо) [16].

Наконец, особый интерес представляет возможность активного лечения никотиновой зависимости у пациентов с максимальным риском сердечно-сосудистых осложнений.

Плацебо-контролируемое исследование EVITA выполнено у 302 пациентов, госпитализированных в стационар с острым коронарным синдромом, включая нестабильную стенокардию и инфаркт миокарда, как с подъемом сегмента ST, так и без такового. Особенностью этого исследования стало назначение варениклина непосредственно в стационаре. По результатам исследования показано, что в группе пациентов, получавших варениклин, частота долгосрочного отказа от курения была достоверно выше во всех временных точках по сравнению с плацебо (к 4-й нед. частота отказа от курения – 52,0% на варениклине и 32,5% на плацебо, p<0,001; к 24-й нед. частота отказа от курения – 35,8% на варениклине и 25,8% на плацебо, p = 0,081). Подтвержден благоприятный профиль безопасности варениклина у пациентов с острым коронарным синдромом. У части больных, которые не смогли полностью бросить курить, отмечено снижение количества выкуриваемых сигарет. Так, доля пациентов, снизивших количество выкуриваемых сигарет более чем наполовину к 24-й нед., на варениклине составила 67,4% по сравнению с 55,6% в группе плацебо (p = 0,049). Не было отмечено повышения частоты развития серьезных нежелательных явлений в группе варениклина по сравнению с терапией плацебо. Доля пациентов, у которых зарегистрировано какое-либо серьезное осложнение (смерть, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия), составила 4% в группе варениклина и 4,6% в группе плацебо (p > 0,99). Частота серьезных нежелательных явлений также была сопоставимой (11,9% в группе варениклина и 11,3% в группе плацебо, p > 0,99) [17].

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – еще одно заболевание, при котором отказ от курения представляет собой доказанный метод лечения, улучшающий прогноз. В ретроспективное когортное исследование D. Kotz et al. [18] включено 14 350 пациентов с ХОБЛ, у которых применялись различные методы лечения никотиновой зависимости. У пациентов, получавших бупропион и варениклин, не отмечено повышения риска неблагоприятных событий в сравнении с НЗТ. У пациентов, получавших варениклин, отмечено достоверное снижение рисков в сравнении с пациентами, получавшими НЗТ. В группе пациентов, получавших лечение варениклином, отмечено достоверное снижение риска развития хронической сердечно-сосудистой недостаточности на 44% (ОР = 0,56, 95% ДИ 0,34–0,92) и депрессии на 27% (ОР = 0,73, 95% ДИ 0,61–0,86). Отмечена также тенденция к снижению риска развития инсульта, поражений периферических сосудов, аритмии, суицидального поведения.

Подводя итоги, следует еще раз отметить, что табакокурение является вполне модифицируемым фактором риска, и терапию, направленную на отказ от употребления табака и никотинсодержащей продукции, может назначать врач-терапевт или врач-кардиолог самостоятельно при ведении курящего пациента. Каждый прием пациента должен сопровождаться выяснением вопросов о статусе курения и готовности пациента отказаться от этой вредной привычки. В случае, когда пациенту сложно самостоятельно бросить курить, врач имеет возможность рекомендовать медикаментозные методы лечения, среди которых наибольшей эффективностью и приемлемой безопасностью обладает варениклин, который уже более 10 лет с успехом применяется во многих странах мира.

Конфликт интересов: помощь в публикации статьи оказана ООО «Пфайзер Инновации». Содержание статьи отражает личное мнение авторов и может не совпадать с позицией компании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F et al.; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 2004 Sep 11-17, 364(9438): 937-952.
2. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P et al., INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*, 2010 Jul 10, 376(9735): 112-123.
3. Rigotti NA, Clair C. Managing tobacco use: the neglected cardiovascular disease risk factor. *European Heart Journal*, 2013, 34: 3259-3267.
4. Faber T, Kumar A, Mackenbach JP, Millett C, Basu S, Sheikh A, Been JV. Effect of tobacco control policies on perinatal and child health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*, 2017 Sep 5, 2(9): e420-e437.
5. Hackshaw A et al. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. *BMJ*, 2018 Jan 24, 360: j5855.
6. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J,* 2016 Aug 1, 37(29): 2315-2381.
7. Silagy C, Stead LF. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001, 2.
8. Lindson-Hawley N, Banting M, West R, Michie S, Shinkins B, Aveyard P. Gradual Versus Abrupt Smoking Cessation: A Randomized, Controlled Noninferiority Trial. *Ann Intern Med*, 2016 May 3, 164(9): 585-592. doi: 10.7326/M14-2805.
9. Smoking: harm reduction. Smoking: harm reduction. Public health guideline. Published: 5 June 2013. nice.org.uk/guidance/ph4.
10. The Clinical Practice Guideline Treating Tobacco Use and Dependence 2008 Update Panel, Liaisons, and Staff. A Clinical Practice Guideline for Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update: A U.S. Public Health Service Report. *American journal of preventive medicine*, 2008, 35(2): 158-176.
11. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, 3.
12. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007 Jan 24, 1.
13. Suissa K, Larivière J, Eisenberg MJ, Eberg M, Gore GC, Grad R et al. Efficacy and Safety of Smoking Cessation Interventions in Patients With Cardiovascular Disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2017 Jan, 10(1).
14. Sterling LH, Windle SB, Filion KB, Touma L, Eisenberg MJ. Varenicline and Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*, 2016 Feb 22, 5(2).
15. Kotz D, Viechtbauer W, Simpson C, van Schayck OC, West R, Sheikh A. Cardiovascular and neuropsychiatric risks of varenicline: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*, 2015 Oct, 3(10): 761-768.
16. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*, 2016 Jun 18, 387(10037): 2507-2520.
17. Eisenberg MJ, Windle SB, Roy N, Old W, Grondin FR, Bata I et al. Varenicline for Smoking Cessation in Hospitalized Patients With Acute Coronary Syndrome. *Circulation*, 2016 Jan 5, 133(1): 21-30.
18. Kotz D, Viechtbauer W, Simpson CR, van Schayck OCP, West R, Sheikh A. Cardiovascular and neuropsychiatric risks of varenicline and bupropion in smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2017 May 4. pii: thoraxjnl-2017-210067.

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

Реклама

10.21518/2079-701X-2018-5-104-108

Н.Г. ПОТЕШКИНА [1, 2], д.м.н., профессор, **А.А. ТРОШИНА** [1, 2], к.м.н., **М.Ю. МАСЛОВА** [1], **М.А. ЛЫСЕНКО** [1, 2], д.м.н., профессор, **И.В. САМСОНОВА** [2], к.м.н., **Е.И. ЖЕЛНОВА** [2], к.м.н.
[1] Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва
[2] Городская клиническая больница №52 Департамента здравоохранения г. Москвы

ОБРАЗОВАНИЯ СРЕДОСТЕНИЯ

В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Образования средостения включают широкий спектр доброкачественных и злокачественных заболеваний. На сегодняшний день, согласно литературным данным, распространенность образований средостения в структуре всех онкологических заболеваний составляет 3–7%, из них первично-локализованные опухоли (тимома, лимфома, герминогенные опухоли и др.) составляют 3%. Так, наиболее встречающимися образованиями средостения являются лимфома и тимома, гораздо реже встречаются опухоли зародышевой клетки. Примечательно, что нейрогенные опухоли средостения также являются распространенными, составляя от 12 до 21% от всех образований средостения с преобладанием в детской популяции. По морфологической структуре от 25 до 49% всех образований имеют злокачественный характер. Актуальность затронутой тематики обусловлена учащением заболеваемости и маскированным течением. Отмечено, что около 60% случаев образования средостения проявляются классическими респираторными симптомами, в остальных же случаях клиническая картина имеет вариабельный характер, что затрудняет диагностику и, соответственно, тактику лечения.
В статье представлено описание клинического случая первично-локализованного образования средостения у пациентки 32 лет с установленным диагнозом «первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома», дебютировавшим с клинической картины респираторных жалоб. Данный клинический случай описывает алгоритм диагностики заболевания с применением современных лабораторно-инструментальных методов обследования.

Ключевые слова: *образование средостения, неходжкинская лимфома, первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома.*

N.G. POTESHKINA[1,2], MD, Prof., A.A. TROSHINA[1,2], PhD in medicine, M.Y. MASLOVA[1], M.A. LYSENKO[1,2], MD, Prof., I.V. SAMSONOVA[2], PhD in medicine, E.I. ZHELNOVA[2], PhD in medicine
[1]Pirogov Russian National Research Medical University
[2]Moscow City Clinical Hospital №52

MEDIASTINAL MASS IN CLINICAL PRACTICE

Abstract: Mediastinal masses include a wide range of both benign and malignant diseases. Current evidence shows that they constitute 3–7% of all oncological diseases, with primary tumours (thymoma, lymphoma, germ cell tumours) accounting for 3% of all mediastinal masses. Lymphoma and thymoma, for instance, are the most common, while germ cell tumours are of much less frequent occurrence. Neurogenic tumours, it bears noting, are also widespread making up 12–21% of all mediastinal masses, predominantly so among paediatric population. Morphologically 25–49% of all masses are malignant. The rationale of the subject matter is the fact that statistics for progress of the disease masked as other conditions have been on the rise. It is noted that about 60% of mediastinal masses manifest themselves in classical respiratory symptoms, while the rest of cases are represented by a variable clinical picture, which makes it more difficult to diagnose and decide on the therapeutic approach.
The article presents a clinical case of a 32-year-old female patient diagnosed as primary mediastinal large B-cell lymphoma which made its first appearance as a clinical picture of respiratory complaints. This clinical case describes the diagnosis algorithm using up-to-date laboratory and instrumental methods.

Keywords*: mediastinal mass, non-Hodgkin's lymphoma, primary mediastinal large B-cell lymphoma.*

Образования средостения включают широкий спектр доброкачественных и злокачественных заболеваний. Они формируются из любой ткани, находящейся в средостении, и могут носить как первичный, так и вторичный характер (за счет лимфогенного распространения новообразований легких или органов поддиафрагмального пространства).

Согласно литературным данным, распространенность образований средостения в структуре всех онкологических заболеваний составляет 3–7%, из них первично-локализованные опухоли (тимома, лимфома, герминогенные опухоли и др.) составляют 3% [1, 2]. В различных сериях исследований пациентов с первично-локализованными образованиями средостения наиболее часто встречающимися были лимфома и тимома, реже – опухоли зародышевой клетки. Распространенность лимфомы составляет около 30%, что отражено в работах Dubashi B. и соавт. и Baram A. и соавт., которые говорят о 30,6% (n = 91) и 33% (n = 85) больных соответственно [2, 3]. Также в работе Baram A и др. показано, что тимома имела место в 20,7% случаев с локализацией в переднем отделе средостения. Следует отметить, что нейрогенные опухоли средостения также являются распространенными, составляя от 12 до 21% от всех образований средостения с преобладанием в детской популяции [4]. Опухоли зародышевой клетки встречаются реже – приблизительно 15% всех образований средостения [5]. В исследовании Baram A. и др. описано 11,76% больных с данной патологией [3].

По морфологической структуре от 25 до 49% всех образований имеют злокачественный характер [2]. Aroor A. и др. показали, что частота злокачественных опухолей средостения составила 68,57% случаев (n = 35). Аналогичные

данные получены в работе Vaziri M. и др. [6], где частота злокачественных образований составила 60% (n = 105).

Каков же средний возраст пациентов с новообразованиями средостения?

В исследовании Aroor A. и др. [1] у пациентов с диагностированным образованием средостения средний возраст составил 45,4 года (диапазон 30–50 лет) с преимущественным преобладанием мужского пола. Такой же возрастной диапазон отмечен в исследовании Dubashi B. и др. [2] и Baram A. и др. [3], однако средний возраст не указывался.

Клиническая картина образований средостения крайне неспецифична и зависит от размеров образования и степени сдавления прилежащих структур. Наиболее частые жалобы: кашель, одышка, затрудненное дыхание, дисфагия, боль в грудной клетке, синдром Горнера (паралич и парез возвратного гортанного и диафрагмального нервов), симптомы сдавления верхней полой вены [7]. Около 60% случаев образования средостения проявляются классическими респираторными симптомами [1, 3]. В исследовании Baram A. и др. 93% пациентов имели неспецифическую клиническую картину, а у 7% течение заболевания было бессимптомным [3]. Аналогичные результаты были получены Singh G. и др. [8] (n = 113) и Dubashi B. и др. [2], где 94,7 и 97% пациентов соответственно имели жалобы вариабельного характера с нерезко выраженными симптомами заболевания. В связи с этим диагностика новообразований средостения по клиническим признакам крайне затруднительна и требует инструментального обследования [9].

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки позволяет определить характерную локализацию, форму и размеры опухоли средостения. Компьютерная и магнитно-резонансная томография позволяют уточнить локализацию новообразования, ее взаимосвязь с окружающими органами и тканями.

В статье описан клинический случай новообразования средостения, протекающий под маской респираторных жалоб.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка К., 32 года, госпитализирована в январе 2017 г. в ГКБ №52 г. Москвы с жалобами на кашель с трудноотделяемой мокротой желтого цвета, эпизоды повышения температуры тела до субфебрильных значений, одышку, не связанную с физической нагрузкой.

Из анамнеза: считает себя больной в течение 6 месяцев, когда впервые отметила появление эпизодов субфебрильной температуры до 37,4 °С, непродуктивного кашля, катаральных явлений – першение и боль в горле, усиливающиеся при глотании. Через месяц от дебюта заболевания появилось чувство тяжести за грудиной. В связи с сохраняющимися респираторными симптомами и интоксикационным синдромом в том же месяце проводилась терапия азитромицином по 500 мг в течение 3 дней. На фоне лечения – частичная положительная динамика с сохранением эпизодов непродуктивного кашля и субфебрилитета. Ухудшение состояния через 5 месяцев, когда усилился кашель, появилась мокрота желтого цвета, наросла одышка вне четкой связи с физической нагрузкой, появилось чувство нехватки воздуха в горизонтальном положении. Стала отмечать потливость преимущественно в вечерние часы. С учетом статуса пациентки (беременность 18 недель) рентгенологическое исследование органов грудной клетки не проводилось. В связи с сохраняющейся одышкой проведена эхокардиография (ЭхоКГ) и получены косвенные данные за наличие объемного образования органов грудной клетки. Пациентка была госпитализирована в ГКБ №52 для обследования.

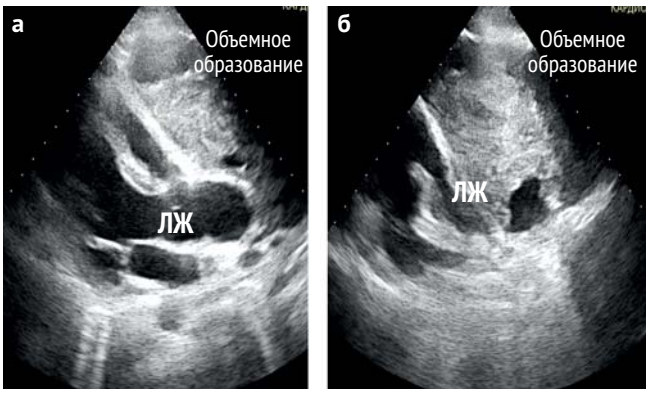
При поступлении в стационар состояние средней тяжести. Кожный покров бледный, влажный, обращало на себя внимание расширение поверхностных вен на шее более выраженное справа. Периферические лимфоузлы в размерах не увеличены. Зев не гиперемирован. Температура тела 36,7 °С. Периферических отеков нет. Над всей поверхностью легких дыхание везикулярное, равномерно проводится во все отделы, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений 18 в минуту (Sa кислорода 97%). Тоны сердца ясные, физиологическая акцентуация тонов сохранена, ритм правильный, ЧСС 110 уд/мин, АД 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий, увеличен за счет плодной беременности, безболезненный. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Физиологические отправления в норме.

Общий анализ крови от 31.01.17: лейкоцитоз до 11,3 х 10^9/л, гранулоциты 90,3%, гипохромная анемия легкой степени тяжести (Нв 109 г/л, эритроциты до 3,87 х 10^9/л, ЦП 0,84 ЕД).

Б/х анализ крови от 31.01.17: С-РБ 21,82 мг/л, ЛДГ 676,0 Ед/л, сывороточное железо 8,9 мкмоль/л, гликемия 3,72 ммоль/л, общий белок 58,2 г/л, альбумин 31,4 г/л.

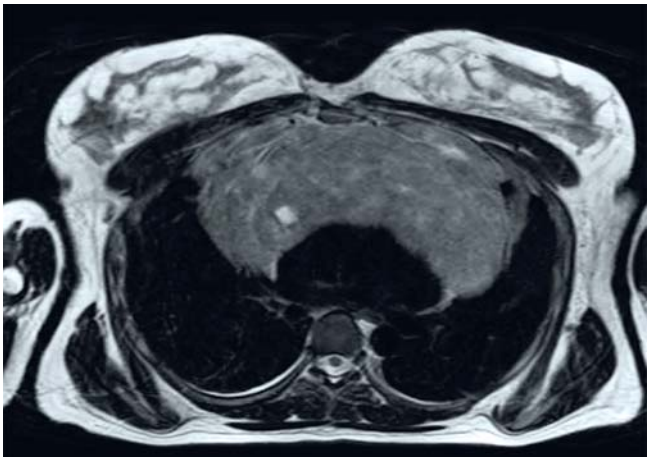
ЭхоКГ от 31.01.17: камеры не расширены. Сократительная способность удовлетворительная (ФВ 63%), СДЛА 33 мм рт. ст. В полости перикарда умеренное количество жидкости, за грудиной лоцируется изоэхогенное образование неправильной формы с анэхогенным участком 30 х 29 мм и максимальными размерами 170 х 175 мм (*рис. 1*).

Рисунок 1. ЭхоКГ пациентки К. 32 лет



а) парастернальная позиция по длинной оси левого желудочка (ЛЖ). В средостении выявлено объемное образование 170 × 175 мм
б) объемное образование в средостении при ЭхоКГ с кистозной полостью

Рисунок 2. МРТ органов грудной клетки (сагиттальный срез) пациентки К. 32 лет. Определяется объемное образование переднего отдела средостения неоднородной структуры



МРТ ОГК от 31.01.17: в переднем средостении определяется образование неоднородной структуры с участками кистозной перестройки максимальным размером до 28 мм, с четкими бугристыми контурами размерами 195 х 94 х 147 мм, со сдавлением структур средостения, деформацией и обрастанием сосудов (*рис. 2*).

С учетом жалоб, анамнеза, лабораторных исследований, результатов МРТ ОГК и ЭхоКГ для верификации лимфопролиферативного заболевания с диагностической целью проведена трепанобиопсия подвздошной кости с аспирацией костного мозга, однако по данным морфологического исследования поражения костного мозга не получено. С целью дальнейшей верификации диагноза была выполнена трансторакальная эксцизионная биопсия загрудинного опухолевого образования.

По заключению гистологического и иммуногистохимического исследования биопсийного материала описываются фрагменты фиброзной ткани с рыхлыми пролиферативными изменениями крупных лимфоидных клеток с округло-овальными или многодольчатыми ядрами, наличием двуядерных форм, часть опухолевых клеток крупноклеточного пролиферата с выраженными некробиотическими изменениями, явлениями деформации. На срезах клетки опухолевого субстрата экспрессируют CD20, CD45, отмечается выраженная коэкспрессия CD30 (мембранная, цитоплазматическая реакция) и CD23 (мембранная реакция) в виде пластов позитивных клеток. Индекс пролиферативной активности Ki67 составляет до 80% позитивных клеток. На сохранных участках экспрессии IgM опухолевыми клетками не обнаружено. С маркерами CD3, PAX5, EBV (LMP1) достоверной экспрессии клетками опухолевого субстрата не обнаружено. Морфологическая картина и иммунофенотип характеризуют субстрат первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы.

Таким образом, клиническая симптоматика с нарастающими респираторными жалобами, данные диагностических исследований (наличие образования неоднородной структуры с кистозными изменениями по данным ЭхоКГ и МРТ), результаты гистологического, иммуногистохимического исследований, отсутствие специфического поражения костного мозга дают основание для постановки диагноза «Первичная медиастинальная В-крупноклеточной лимфома».

Пациентке было запланировано проведение 6 курсов полихимиотерапии (ПХТ) с эскалацией доз на 20% во время проведения каждого курса по программе DA-R-EPOCH препаратами: ритуксимаб, этопозид, доксорубицин, винкристин, циклофосфан, преднизолон.

После 4-го курса состояние пациентки с положительной клинической динамикой в виде регресса одышки. Помимо этого, по лабораторно-инструментальным данным снижение уровня ЛДГ с 676,0 Ед/л до химиотерапии до 158,1 Ед/л; уменьшение размеров солидного образования в переднем средостении (МРТ в динамике) с 195 × 94 × 147 до 118 × 60 × 69 мм, а также уменьшение участка кистозной перестройки с 28 до 14 мм.

Запланированный 5-й курс химиотерапии был отменен в связи с диагностированным нарушением плацентарного кровотока II степени с декомпенсацией по данным фетометрии. На сроке 31–32 недели пациентка была родоразрешена путем кесарева сечения. Рожден плод женского пола с признаками недоношенности II степени, оценка по шкале Апгар 6.

Согласно литературным данным, распространенность образований средостения в структуре всех онкологических заболеваний составляет 3–7%, из них первично-локализованные опухоли (тимома, лимфома, герминогенные опухоли и др.) составляют 3%

С учетом стабильного состояния пациентки после родов проведен 5-й, а затем и 6-й курс ПХТ. По окончании всего курса химиотерапии состояние ближе к удовлетворительному, одышка не беспокоит, по данным контрольного МРТ-исследования в переднем средостении отмечается значительное уменьшение размеров мягкотканного компонента, сохраняются остатки ткани размерами до 65 × 16 мм (исходный размер 195 × 94 × 147 мм).

Прогноз благоприятный. Пациентка выписана под наблюдение гематолога по месту жительства с последующей оценкой размеров образования по данным позитронно-эмиссионной томографии с компьютерной томографией (ПЭТ–КТ) для решения вопроса о необходимости проведения второй линии химиотерапии.

ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентки выявлен самостоятельный и в то же время редкий клинико-иммуноморфологический вариант В-клеточных неходжкинских лимфом (НХЛ) – первичная медиастинальная (тимическая) В-крупноклеточная лимфома (ПМВККЛ). По распространенности ПМВККЛ составляет 2–4% из класса неходжкинских лимфом и встреча-

ется преимущественно у молодых женщин [10]. Для ПМВККЛ, как правило, характерен агрессивный локальный рост в пределах грудной полости с инфильтрацией прилежащих структур и органов, что уже на начальных этапах болезни вызывает развитие синдрома верхней полой вены и дыхательной недостаточности. Опухолевые очаги за пределами грудной клетки и генерализованная лимфаденопатия в дебюте заболевания встречаются крайне редко. В описанном случае имел место быстропрогрессирующий процесс с нарастанием респираторных симптомов за 6 месяцев. Образование имело неоднородный характер с участками кистозной перестройки, сдавлением прилежащих структур средостения, деформацией и обрастанием сосудов.

В настоящее время с целью дифференциальной диагностики и уточнения гистогенеза различных форм неходжкинских лимфом применяют иммуногистохимическое исследование с использованием панели моноклональных антител и методы молекулярно-генетического анализа [11].

При генетическом исследовании ПМВККЛ выявляются хромосомные аномалии в 9p- или 2p-хромосоме с мутацией генов JAK-2 и c-Rel соответственно [12, 13]. В данном случае такое исследование не выполнялось.

Гистологической особенностью ПМВККЛ является вариабельность клеточного состава по размеру с преобладанием крупных и средних форм, с богатой бледной цитоплазмой, с ядрами овоидной или неправильной формы. Характерной особенностью является наличие стромального фиброза, который делит ткань опухоли на отсеки. Иммунофенотип ПМВККЛ: иммуноглобулин М (IgM)-негативный статус, экспрессия антигенов: CD20 в 100% случаев, высокая частота экспрессии CD23, CD30, CD45, отсутствие экспрессии CD10 и CD15 [12, 14]

В настоящее время с целью дифференциальной диагностики и уточнения гистогенеза различных форм неходжкинских лимфом применяют иммуногистохимическое исследование с использованием панели моноклональных антител и методы молекулярно-генетического анализа

Дифференциальная диагностика проводится с другими типами лимфом с локализацией в средостении, средостенными опухолями, такими как тимома, опухоли зародышевой клетки, и метастатическим поражением органов средостения. Другие типы лимфом с локализацией в средостении в основном включают следующие: классическую лимфому Ходжкина (ЛХ), диффузную В-крупноклеточную лимфому (ДВККЛ) с первичным или преимущественным поражением средостения и медиастинальную лимфому серой зоны (МЛСЗ) [12]. Описываемые в данном случае изменения в виде стромального фиброза и клеток с округло-овальными или многодольчатыми

Амбулаторная ХИРУРГИЯ
СТАЦИОНАРОЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ
ИНФОРМАЦИОННОЕ
И НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, РАБОТАЮЩИХ
В СЕКТОРЕ АМБУЛАТОРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ

Журнал отличает четкая практическая направленность и наглядность в описании новых (рациональных) методик лечения
• Определение стандартов оказания специализированной и квалифицированной хирургической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях.
• Освещение вопросов анастезиологического пособия при выполнении оперативных вмешательств в условиях дневных (однодневных) хирургических стационаров.
• Рассматриваются проблемы лицензирования и аккредитации хирургических подразделений и формирований амбулаторно-поликлинического звена.
• Вопросы интеграции медицинских вузов и НИИ и практического здравоохранения, в том числе с целью подготовки кадров для центров амбулаторной и специализированной хирургии.
www.asurgery.ru • АРХИВ ВЫПУСКОВ
РЕМЕДИУМ ИЗДАТЕЛЬСТВО
105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,
remedium@remedium.ru
Реклама

ядрами, наличие 2-ядерных форм, а также положительные CD45 и CD23 в опухолевых клетках исключают ЛХ [14]. Наличие экспрессии CD30 и CD23 исключают ДВККЛ, клетки которой не экспрессируют их [15]. МЛСЗ исключена в связи с положительной экспрессией CD23 и отсутствием экспрессии EBV (LMP1). Таким образом, для постановки правильного диагноза необходим процесс иммунофенотипирования с тщательным выбором маркеров.

Информативность МРТ оказывается существенно выше при оценке инвазии в сосуды средостения, а также при оценке жидкостных и нейрогенных образований средостения

Инициирующая химиотерапия занимает особое место в прогностическом плане. Одним из рекомендуемых режимов является DA-EPOCH-R без лучевой терапии [16]. Именно такой режим химиотерапии был начат пациентке. Добавление ритуксимаба к основному режиму улучшает ответ, выживаемость и уменьшает риск прогрессии заболевания [16].

Больные с ПМВККЛ имеют относительно хороший прогноз особенно те, у кого нет рецидивов в течение двух лет (это и отличает данный тип лимфомы от ДВККЛ) [17].

Клинический случай демонстрирует необходимость проведения дифференциально-диагностического поиска у пациентов с жалобами на малопродуктивный кашель, утомляемость, длительно существующую лихорадку. В классическом представлении клиническая картина протекает бессимптомно и является случайной находкой при рентгенологическом исследовании [18].

При добавлении к обследованию методов лучевой и радиоизотопной диагностики удается улучшить точность дифференциальной диагностики различных по гистогенезу образований средостения. КТ является универсальным методом лучевой диагностики образований средостения, дающим достаточно информации [19].

Стоит отметить, что информативность МРТ оказывается существенно выше при оценке инвазии в сосуды средостения, а также при оценке жидкостных и нейрогенных образований средостения. Именно такой диагностический подход был применен у пациентки с учетом беременности.

В то время как визуализирующие методы исследования помогают не только в определении местоположения опухоли, но и позволяют максимально близко подойти к точному диагнозу, обязательным элементом для выбора лечебной тактики является морфологическое исследование, куда входит трансторакальная тонкоигольная аспирационная биопсия или же трансстернальная биопсия с последующим гинетическим и иммуногистохимическим исследованием материала [20]. Именно это и позволило поставить точный диагноз и определить дальнейшее лечение.

Таким образом, современная клиническая картина новообразований средостения характеризуется довольно скудным и неспецифичным или бессимптомным течением и разнообразными рентгенологическими синдромами. Созданы определенные алгоритмы дифференциальной диагностики с учетом клинической картины и результатов инструментальных методов исследования, что позволяет рационально спланировать лечение пациентов.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

1. ЛИТЕРАТУРА

2. Aroor AR, Prakasha SR, Seshadri S, et al. A study of clinical characteristics of mediastinal mass. *J Clin Diagn Res* 2014; 8: 77–80.
3. Dubashi B, Cyriac S, Tenali SG. Clinicopathological analysis and outcome of primary mediastinal malignancies – A report of 91 cases from a single institute. *Ann Thorac Med* 2009; 4: 140–2.
4. Baram A, Tayeb ZA Mediastinal Masses: Retrospective Single Center Based Study. *J Cancer Sci Ther* 8: 252–256. 2016
5. Wang J1, Yan J, Ren S, et al. Giant neurogenic tumors of mediastinum: report of two cases and literature review. *Chin J Cancer Res.* 2013 Apr; 25(2): 259–62.
6. Bachh AA, Haq I, Gupta R, et al. Benign mediastinal teratoma with intrapulmonary extension presenting with trichoptysis. *Respir Med CME 3*:189–191. 2013.
7. Vaziri M, Pazooki A, Zahedi-Shoolami L. Mediastinal masses: Review of 105 cases. *Acta Medica Iranica*. 2009; 47: 297–300.
8. Duwe BV, Sterman DH, Musani AI. Tumors of the mediastinum. *Chest* 2005; 128: 2893–909.
9. Singh G, Amin Z, Wuryantoro et al. Profile and factors associated with mortality in mediastinal mass during hospitalization at Cipto Mangunkusumo Hospital, Jakarta. *Indonesian Journal of Internal Medicine*. 2013; 45: 3–10.
10. Gonzalez M, Ris HB, Krueger T, et al. Management of anterior mediastinal masses in adults. *Revue des_Maladies Respiratoires.* 2012, 29(2):138–148.
11. Gaulard P, Harris NL, Pileri SA et al. Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. *Lyon: IARC*; 2008. 250–1.
12. De Matos LL, Trufelli DC, de Matos MGL, da Silva Pinhal MA. Immunohistochemistry as an Important Tool in Biomarkers Detection and Clinical Practice. *Biomarker Insights*. 2010; 5: 9–20.
13. Dabrowska-Iwanicka, A. & Walewski, J.A. Primary Mediastinal Large B-cell Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep* (2014) 9: 273.
14. Leticia Quintanilla-Martinez, F Fend. Mediastinal Gray Zone Lymphoma. *Haematologica April* 2011 96: 496–499.
15. Harris NL. Shades of grey between large B-cell lymphomas and Hodgkin lymphomas: differential diagnosis and biological implications. *Mod Pathol*. 2013; 26: 57–70.
16. Salama ME, Rajan Mariappan M, Inamdar K et al. The value of CD23 expression as an additional marker in distinguishing mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma from Hodgkin lymphoma. *Int J Surg Pathol*. 2010; 18: 121–8.
17. Dunleavy K., Wilson W.H. Primary mediastinal B-cell lymphoma and mediastinal gray zone lymphoma: do they require a unique therapeutic approach? *Blood*. 2015. 125, 1. 33-39.
18. Broccoli A, Casadei B, Stefoni V et al. The treatment of primary mediastinal large B-cell lymphoma: a two decades monocentric experience with 98 patients. *BMC Cancer*. 2017 Apr 17;17(1):276.
19. Juanpere S, Cañete N, Ortuño P et al. A diagnostic approach to the mediastinal masses. *Insights Imaging* (2013) 4: 29-52. https://doi:10.1007/s13244-012-0201-0.
20. Bakan et al. Evaluation of anterior mediastinal solid tumors by CT perfusion: a preliminary study. *Diagn Interv Radiol* 2017; 23: 10–14.
21. Preeti S, Vidya Jha, Naveen K, et al Clinicopathological Analysis of Mediastinal Masses: A Mixed Bag of Non-Neoplastic and Neoplastic Etiologies. *Turk Patoloji Derg* 2017, 33:37–46.

Российское общество по гипертонии
Russian Society of Hypertension

РОССИЙСКОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО
ПО АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

XIV ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ

2018

14-15 МАРТА 2018 ГОДА

ТЕЗИСЫ ПРИНИМАЮТСЯ
ДО 15 ФЕВРАЛЯ 2018 ГОДА

WWW.GIPERTONIK.RU

10.21518/2079-701X-2018-5-110-116

Н.Ю. СЕМИГОЛОВСКИЙ[1,2], д.м.н., профессор, **Т.В. ВАВИЛОВА**[3], д.м.н., профессор, **В.А. КАЩЕНКО**[1,2], д.м.н., **С.Н. СЕМИГОЛОВСКИЙ**[2], **А.А. САПЕГИН**[1], к.м.н.
[1] Клиническая больница №122 им. Л.Г. Соколова Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург
[2] Санкт-Петербургский государственный университет
[3] Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

ГЕПАРИН-ИНДУЦИРОВАННАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Выраженная тромбоцитопения значимо (в разы и десятки раз) повышает госпитальную летальность, особенно пациентов общехирургического, сосудистого, ортопедического и травматологического профилей в сравнении с кардиохирургическими больными и – в меньшей степени – интервенционными кардиологическими пациентами. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения является иммуноопосредованным осложнением и парадоксально сопровождается частыми тромбозами. Риск тромбоза варьирует от 30–50% при умеренной и до 90% – при выраженной тромбоцитопении. Венозные тромбозы при этом преобладают над артериальными, особенно распространены тромбозы глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболии легочной артерии. Нередки инсульты, острый инфаркт миокарда, тромбоз мезентериальных сосудов, позвоночной артерии, центральных катетеров и т. д. Задержка с диагностикой и отменой гепаринов, введение тромбовзвеси, неназначение альтернативных антикоагулянтов ухудшают прогноз и повышают летальность.
В настоящее время для оценки вероятности развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении у конкретного больного используется балльная шкала 4 Т. Она содержит неточности и предусматривает подсчет баллов по 4 критериям и 3 степеням, что затрудняет ее использование. В начале 2014 г. на основании анализа литературы и собственного опыта нами было разработано упрощенное правило экспресс-диагностики этого состояния. В обзоре описываются патофизиология, эпидемиология, диагностика и аспекты современного лечения этого грозного осложнения, которое можно эффективно профилактировать и успешно лечить. Приводятся клинические примеры, подтвержденные иммунотестом. В следующем сообщении будет приведен 3-летний анализ распространенности, причин и динамики осложнений этого состояния в многопрофильном стационаре, а также результаты внедрения оригинального правила.

Ключевые слова: *тромбоцитопения, гепарины, гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ), иммунодиагностика, тромбоз.*

N.Yu.SEMIGOLOVSKII[1], MD, professor, T.V. VAVILOVA[3], MD, professor, V.A.KASHCHENKO[1,2], MD, S.N. SEMIGOLOVSKII[2], A.A. SAPEGIN[1], PhD in medicine
[1]Sokolov' Hospital №122 of Federal Medical and Biological Agency
[2]Sankt-Petersburg State University
[3]Almazov' Federal medical Research Centre

HEPARININDUCED THROMBOCYTOPENIA IN PATIENTS WITH VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS – CLINICAL CASES AND REVIEW OF THE LITERATURE

Severe thrombocytopenia significantly (at times and dozens of times) increases in-hospital mortality, especially for General surgical, vascular, orthopedic and traumatological patients in comparison with cardiosurgery and interventional cardiac patients. Heparin-induced thrombocytopenia is immune-mediated complication, paradoxically accompanied by frequent thrombosis. The risk of thrombosis varies from 30–50% for moderate and up to 90% in severe thrombocytopenia. Venous thrombosis predominate over the arterial, especially thrombosis of deep veins of lower extremities and pulmonary thromboembolia. Strokes, acute myocardial infarction, thrombosis of the mesenteric, vertebral arteries, central catheters are also not rare. The delay in diagnosis and in cessation of the heparins, the use of tromboconcentrate, not appointment of alternative anticoagulants – all of it worsen prognosis and increase mortality. Currently, in order to assess the possibility of Heparin-induced thrombocytopenia «Scale 4 T» is often in usage. It contains inaccuracies and provides 4 criteria and 3 degrees, that to some extent complicates its use. In early 2014, on the basis of literature analysis and own experience, we have developed a simplified «Rule» for the rapid diagnosis of this condition. Key points are highlighted in review regarding the pathophysiology, epidemiology, diagnosis, aspects of modern management, as well as the economic impact of heparin-induced thrombocytopenia and clinical examples in surgical patients confirmed by immunoassay. The next message will show a 3-year analysis of the incidence, causes, dynamics of outcomes in a multidisciplinary hospital, and the results of the implementation of the original «Rule».

Keywords: *thrombocytopenia, heparins, heparin-induced thrombocytopenia (HIT), immunodiagnostics, thrombosis.*

Расстройства гемостаза в хирургии играют ключевую роль в выживаемости больных после оперативных вмешательств. Венозные тромбоэмболические осложнения периоперационного периода при этом – одна из самых частых причин предотвратимой смерти в стационаре [15].

Последние Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) (2015) [4] содержат указание на необходимость использования в оценке риска ВТЭО т. н. шкалы Caprini J.A. (2005) [16]. Эта проверенная в многочисленных исследованиях шкала [1, 39] приводит гепарин-индуцированную тромбоцитопению (ГИТ) как фактор риска ВТЭО с оценкой в 3 балла, т. е. ГИТ сразу способна сделать риск ВТЭО «высоким».

Клинический случай 1

Пациент Ж., 78 лет, поступил в отделение кардиореанимации 4.08.15 из хирургического отделения спустя неделю консервативного лечения с диагнозами: основной – «острый холецистопанкреатит»; сопутствующий – «ИБС; постинфарктный кардиосклероз (2013). Гипертоническая болезнь 3-й ст. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 2 ф.к. Желудочковая экстрасистолия. ЦВБ. Дисциркуляторная энцефалопатия».

Пациента беспокоили одышка в покое, трофические расстройства кожи отечных голеней и непостоянные летучие боли в животе и нижних конечностях. Не исключалось обострение хронического холецистита (по данным компьютерной томографии – уплотнение стенок желчного пузыря). Были обнаружены флеботромбоз глубоких вен правой голени, высокое давление в легочной артерии (60 мм 04.08.15) на фоне гиперкоагуляции – D-димер – 8250 нг/мл (при норме до 250 нг/мл), в связи с чем заподозрена тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). Отмечена также крайне низкая фракция выброса левого желудочка (24% при норме свыше 55%). По результатам анализа крови от 03.08.15 усилилась печеночная недостаточность – гиперферментемия по аспартатаминотрансферазе и аланинаминотрансферазе. Заподозрена «диабетическая стопа», однако убедительных данных за сахарный диабет у больного не получено (критерий – гликированный гемоглобин), как и за сепсис (прокальцитониновый тест – норма, при СРБ – 83,4 мг/л при норме до 10 мг/л!). Диагноз ТЭЛА подтвержден при спиральной компьютерной томографии в ангиорежиме от 06.08.15. Проводилась активная антикоагулянтная терапия: 4.08.15 – нефракционированный гепарин внутривенно – 500 Ед/ч под контролем АЧТВ, с 5.08.15 – эноксапарин натрия – 0,4 х 2 подкожно, инотропная, антибактериальная терапия (моксифлоксацин + Эртапенем).

В ходе лечения у больного отмечалось прогрессивное снижение уровня тромбоцитов (до 72 х 10^9/л от 09.08.15), была заподозрена гепарин-индуцированная тромбоцитопения. Анализ крови на ГИТ-антитела выявил увеличение этого показателя – 5,8U/мл (при норме до 1,0 U/мл). С 8.08.15 гепарин в лечении заменен на введение Фондапаринукса (2,5 мг подкожно ежедневно). В итоге отмечено восстановление уровня тромбоцитов (197 х 10^9/л от 13.08.15) при снижении уровня D-димера с 8 250 до 1 760 нг/мл от 10.08.15. Отмечена положительная динамика уровня лимфоцитов (1% от 07.08.15 до 8% от 13.08.15). Состояние больного компенсированное. Больной выписан с диагнозами: основной – «тромбоз суральных вен правой голени. ИБС. Стенокардия 2-го функционального класса. Постинфарктный кардиосклероз (2013). Гипертоническая болезнь 3-й ст.»; осложнения основного – «двусторонний гидроторакс, желудочковая экстрасистолия. ХСН 2.ф.к. Гепарин-индуцированная тромбоцитопения»; сопутствующий – «фликтена правой стопы на фоне отечного синдрома. Хронический некалькулезный холецистит».

Клинический случай 2

Пациент С., 83 года, лечился в 5-м хирургическом (сосудистом) отделении с 18.06.15 с диагнозами: основной – «сахарный диабет 2-го типа. Синдром диабетической стопы справа. Смешанная форма. Влажная гангрена II пальца правой стопы. Диабетическая ангиопатия правой нижней конечности. Окклюзия подколенно-берцового сегмента справа. Хроническая артериальная недостаточность 4-й ст. по А.В. Покровскому»; сопутствующий – «генерализованный атеросклероз. ИБС. ПИКС (ОИМ неизвестной давности). Ишемическая кардиомиопатия. ГБ III ст. Риск ССО 4-й ст. Постоянная форма фибрилляции предсердий, субтотальная АВ-блокада». Постоянный электрокардиостимулятор с 2004 г. ХСН III ФК. ДГПЖ. Стриктура уретры. Эпицистостома. Диабетическая нефропатия. Синдром ХПН. Ампутация левой нижней конечности на уровне верхней трети бедра от 15.04.14 г. Послеоперационная вентральная грыжа.

18.06.15 г. – у больного выполнена ампутация II пальца правой стопы. 01.07.2015 г. произведена ангиопластика подколенно-берцового сегмента справа. Выявлен также неокклюзирующий тромбоз поверхностной бедренной, подколенной и берцовых вен правой нижней конечности (без УЗ-признаков флотации). С 08.07.15 г. отмечена олигурия, нарастание почечной недостаточности, в связи с чем переведен в отделение общей реанимации, где до 13.07.15 г. проводилась антибактериальная, антикоагулянтная (эноксапарин натрия), инфузионная, нейропротекторная, антиоксидантная и мочегонная терапия, коррекция водно-электролитного и белкового баланса. С 14.07.15 г. наросла одышка в покое, заподозрены острый повторный инфаркт миокарда, отказ кардиостимулятора. Был переведен в отделение кардиореанимации, где острого инфаркта не выявлено, как и поломки кардиостимулятора (тропонин – норма, ритм сердца по данным прикроватного ЭКГ-мониторирования устойчивый). Диагностирована ТЭЛА (давление в легочной артерии 72 мм рт. ст., объемная перегрузка правых камер, Д-димер 1186 нг/мл при норме – до 250 нг/мл, по данным сцинтиграфии легких – дефекты перфузии), возникшая на фоне гепарин-индуцированной тромбоцитопении (тромбоцитопения – 60 х 10^9/л). Анализ крови на ГИТ-антитела выявил увеличение этого показателя – 8,2 U/мл (при норме – до 1,0 U/мл). Улучшение состо-

яния достигнуто путем замены эноксапарина натрия на фондапаринукс) и Соталола на Верапамил, использования мочегонных и сердечных гликозидов. Отмечено постепенное улучшение самочувствия, общего состояния, легочной вентиляции, восстановление уровня тромбоцитов.

Тромбоцитопению относят к маркерам высокого риска поскольку, она способна в разы увеличивать летальность стационарных больных [12, 22, 36]. Выраженная тромбоцитопения сопровождается повышением 30-дневной летальности у больных после общехирургических, сосудистых и травматолого-ортопедических операций [22].

Вместе с тем вопросы необходимого объема предоперационного обследования хирургических больных до сих пор являются дискутабильными [13, 22]. Это касается, в частности, сомнений в необходимости обязательного определения исходного уровня тромбоцитов и проведения гемокоагуляционных тестов [22, 28, 36]. В *таблице 1* представлены данные литературы по влиянию тромбоцитопении на исходы оперативных вмешательств у больных различного профиля.

Недавнее (2014) крупное американское исследование – ретроспективный анализ историй болезни 316 644 больных, подвергшихся некардиохирургическим вмешательствам [22], было направлено на выяснение вопроса: влияет ли уровень тромбоцитов у пациентов без геморрагического синдрома на последующие периоперационные осложнения, а также на летальность и необходимость гемотрансфузий после вмешательства. Это исследование было призвано в т. ч. оценить прогностическую роль уровня тромбоцитов для формирования последующих клинических рекомендаций.

Выяснилось, что у пациентов с тромбоцитопенией (<100 х 10^9/л) 30-дневная летальность после некардиохирургических вмешательств составила 15,6% против 0,1% у пациентов с нормальным уровнем тромбоцитов. В случае легкой тромбоцитопении (от 100 до 150 х 10^9/л) риск 30-дневой летальности был повышен на 31%, а вероятность последующей гемотрансфузии у больных с выраженной и легкой тромбоцитопенией повышалась на 75 и 31%, соответственно. В то же время тромбоцитоз (>450 х 10^9/л) не оказывал влияния на периоперационную летальность.

Сразу после операций на открытом сердце снижение уровня тромбоцитов может достигать 30% и удерживаться в пределах 40–60% от исходного на 2–3-й послеоперационные дни [58]. Геморрагические осложнения после операций с искусственным кровообращением, по оценке отечественных и зарубежных специалистов, встречаются в 3–5% случаев, однако точная частота тромбогеморрагических осложнений в хирургии до настоящего времени не оценена из-за отсутствия четкого определения понятия синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и единых диагностических критериев [5].

Опасность ГИТ заключается в парадоксальном развитии тромбозов (до 50% случаев) как артериального, так и венозного русла. Летальность при ГИТ достигает, по данным литературы, 20–30%

Тромбоцитопения нередко встречается и в рентгенангиохирургии. Падение уровня тромбоцитов ниже 100 х 10^9/л отмечают у 2,4–9,2% пациентов после чрескожных коронарных вмешательств, при которых используются антитромбоцитарные средства: аспирин, клопидогрел, абциксимаб и др. [46].

Одной из возможных причин снижения количества тромбоцитов является ГИТ. Обращает на себя внимание то обстоятельство, что тромбоцитопения имеет место у больных инфарктом миокарда с использованием тромболизиса (и гепарина), т. е. в ситуации, когда частота таких причин как кровопотеря, гемодилюция, посттрансфузионные реакции, сепсис невысока.

Опасность ГИТ заключается в парадоксальном развитии тромбозов (до 50% случаев) как артериального, так и венозного русла [2, 54, 57]. Летальность при ГИТ достигает, по данным литературы, 20–30% [2, 31].

При ретроспективном анализе базы данных 9 638 кардиохирургических пациентов НЦССХ им. А.Н. Бакулева [5] паде-

Таблица 1. Частота выраженной тромбоцитопении и соотношение летальности у больных с выраженной тромбоцитопенией и с нормальным уровнем тромбоцитов

Нозология	Частота тромбоцитопении, %	Летальность, %		Соотношение летальности при тромбоцитопении и без нее
		При тромбоцитопении	При нормальном уровне тромбоцитов	
Некардиохирургические операции (общая хирургия, сосудистые, ортопедические)*	7,7	15,6	0,1	156:1
Операции на открытом сердце**	6,5	24,0	1,6	15:1
Чрескожные коронарные вмешательства***	3,9	12,4	1,1	11:1
Инфаркт миокарда/тромболизис***	16,4	16,1	3,3	5:1
Острый коронарный синдром***	1,0	11,5	5,7	2:1

* Цит. по [22]. – ** Цит. по [5]. – *** Цит. по [36].

Таблица 2. Сравнительная характеристика 2 типов тромбоцитопений, обусловленных применением гепаринов

Характеристика	1-й тип (гепарин-ассоциированный)	2-й тип (гепарин-индуцированный, ГИТ)
Механизм	Неиммунный	Иммунный
Количество тромбоцитов	≥100 × 10^9/л или ≥50% от исходного уровня	≤100 × 10^9/л или ≤50% от исходного уровня
Манифестация	В течение первых 4 дней	В течение 5–15 дней
Тромбозы	Редко	Часто
Лечение	Отмена гепарина	Отмена гепарина и назначение альтернативных антикоагулянтов. Переливание тромбоцитарной взвеси противопоказано

ние уровня тромбоцитов на 50% и выше в послеоперационном периоде, расцененное как ГИТ, встречалось в среднем в 6,5% случаев (у 3% детей и у 14% взрослых). При этом летальность в группе больных без тромбоцитопении составила 1,6%, а в группе больных с предполагаемой ГИТ – 24%, т. е. оказалась в 15 раз выше. Между тем ГИТ, являющуюся потенциально фатальной, можно эффективно профилактировать и успешно лечить [2, 12].

По механизмам развития, скорости падения уровня тромбоцитов и принципам лечения различают 2 типа тромбоцитопении, связанной с использованием гепаринов (*табл. 2*). 1-й тип – гепарин-ассоциированная неиммунная тромбоцитопения – возникает у 10–30% больных, сопровождается снижением количества тромбоцитов на на 10–30%, носит транзиторный характер и не требует дополнительного лечения кроме отмены препарата. Ее механизмом считают прямую активацию тромбоцитов через специфические рецепторы P2Y12 и IIb/IIIa, что ведет к агрегации тромбоцитов. Тромбозы при этом виде развиваются редко.

Второй тип – гепарин-индуцированная тромбоцитопения (ГИТ) – представляет собой иммуноспецифическую реакцию, связанную с образованием аутоантител к комплексу гепарина и 4-го тромбоцитарного фактора (ТФ4). ГИТ возникает в течение 5 и более (до 15) суток у 1–5% пациентов, получающих нефракционированный гепарин (НФГ) и до 1% – у леченных низкомолекулярными гепаринами (НМГ) [58].

Развитие ГИТ может быть и более стремительным у больных, получавших гепарин ранее. Чаще ГИТ развивается у хирургических больных, нежели у терапевтических [51], у женщин (в 1,7 раза чаще, чем у мужчин) и у пожилых (старше 60 лет). Для нее характерно падение уровня тромбоцитов ниже 100 х 10^9/л или на 50% от

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).

НОАТ НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ПО АТЕРОТРОМБОЗУ

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.aterotromboz.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

исходного. Именно ГИТ присуще развитие парадоксальных тромбозов.

В настоящее время установлено, что в основе ГИТ лежит формирование гепарин-зависимых антител (антитела ГИТ), распознающих «собственный» протеин ТФ4, обнаруживаемый в тромбоцитарных гранулах [7]. Когда полимолекулярные комплексы гепарина, ТФ4 и антитела класса IgG оказываются на поверхности тромбоцитов, Fc «хвосты» антител ГИТ взаимодействуют с тромбоцитарными рецепторами Fc (FcIIa), что приводит к активации тромбоцитов [30, 38]. Цепь гепарина, состоящая из 12 и более сахаридных мономеров, плотно связывается с ТФ4, что, возможно, объясняет, почему НФГ относительно чаще вызывает ГИТ, чем короткие молекулы НМГ [50]. Между тем, литературные данные по соотношению ГИТ при использовании НМГ и НФГ варьирует в широких пределах – от 1:2 до 1:30 [9, 20, 58, 59].

Помимо активации тромбоцитов, антитела ГИТ вызывают гиперкоагуляцию, оказывая повреждающее действие на эндотелиоциты и моноциты с повышением экспрессии тканевого фактора и генерации тромбина, что доказано клиническими и экспериментальными исследованиями [9, 47, 52]. Активация коагуляции при ГИТ происходит также в результате прокоагулянтных изменений мембраны тромбоцитов [49]. У 5–10% больных ГИТ наблюдается снижение фибриногена, указывающее, в частности, на развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) [53]. Если эти механизмы уже запущены, риск тромбоза сохраняется от нескольких дней до недель даже после прекращения применения гепарина [48, 51].

Обычно ГИТ развивается в срок от 5 до 15 дней после начала курса гепаринотерапии [54]. Однако при предшествующем использовании гепарина ГИТ может начаться и раньше в результате наличия циркулирующих антител ГИТ. Полагают, что риск быстрого начала ГИТ ограничен первыми 100 днями после лечения любыми гепаринами, поскольку антитела ГИТ недолговечны. Кроме того, антитела ГИТ могут и не вырабатываться повторно при последующем применении гепарина [42, 54].

Риск тромбоза варьирует от 30–50% у больных с умеренной тромбоцитопенией до 90% и более - у пациентов с глубокой тромбоцитопенией и синдромом ДВС. Венозные тромбозы преобладают над артериальными (соотношение 4:1), особенно распространены тромбозы глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и тромбоэмболии легочной артерии.

Другие осложнения ГИТ включают инсульт, острый инфаркт миокарда, тромбоз мезентериальных сосудов, тромбоз позвоночной артерии и т. д. [51, 53]. Необычным и опасным проявлением ГИТ может стать также некроз надпочечников, приводящий к острой или хронической надпочечниковой недостаточности [14, 53].

При лечении ГИТ недостаточно только отменить гепарин [32, 48, 51]. Важно проводить профилактику тромбозов или лечение уже состоявшихся осложнений. В соответствии с современными европейскими и американскими рекомендациями [61, 33], препаратами выбора являются Бивалирудин, Лепирудин, Агратробан, Данапароид и Фондапаринукс. В настоящее время установлено, что Фондапаринукс является эффективным и безопасным препаратом выбора при развитии ГИТ [11, 29, 44], о чем свидетельствуют и приведенные клинические наблюдения, а также при первичном его использовании вероятность ГИТ крайне низкая, что дает препарату преимущества как в плане эффективности, так и экономичности использования [25, 45].

Больные с выявленными ГИТ-антителами должны получать негепариновые антикоагулянты не менее 6 месяцев [31, 61]. Продленная профилактика включает пероральные антикоагулянты, в первую очередь Варфарин. Вместе с тем последний может вызвать микротромбозы у больных ГИТ за счет резкого снижения протеина С при активной гипокоагуляуции (МНО > 4.0). Поэтому, по мнению Warkentin T.E. и Greinacher A. (2016), начало приема Варфарина должно быть поэтому отложено до момента восстановления уровня тромбоцитов свыше $150x10^9$/л [60]. Данные последних лет позволяют высказать оптимизм в отношении использования ривароксабана в качестве альтернативного антикоагулянта.

Переливание тромбоцитарной взвеси больным ГИТ противопоказано по причине тромбогенности такой процедуры и вероятности дополнительной активации продукции антител [2, 40, 60]. Имеются отдельные сообщения об эффективности эфферентных методик лечения ГИТ и, в частности, плазмообмена [26].

Лабораторная диагностика ГИТ затруднена, дорогостояща, непрерывно совершенствуются и до последнего времени апробируются в клинических условиях [10, 40]. Используются функциональные и антигенные тесты.

Функциональные тесты:

1. Тест высвобождения серотонина – «золотой стандарт» выявления антител к комплексу гепарин/PF4. Чувствительность 60–80%, специфичность до 90%. Используется C_{14}-меченный серотонин. Для проведения теста необходимо специальное оборудование и изотоп. Применяется этот метод ограниченно, в основном центрами, специализирующимися на изучении ГИТ.
2. Тест гепарин-индуцированной агрегации тромбоцитов (HIPA). Чувствительность от 39 до 81%, специфичность до 90%. Это – наиболее широко используемый диагностический тест (ответ можно получить за 2–3 часа).

Антигенные тесты:

1. Твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA). Тест этот высокочувствителен, но низкоспецифичен, что ограничивает его широкое применение. Расхождение результатов наблюдается у 25% больных.
2. Иммунный анализ с частичками геля (PIFA).
3. Определение ГИТ-антител (HIT-Ab), в т. ч. с использованием портативных одноразовых картриджей для исключения ГИТ.

Несмотря на то что у тромбоцитопении достаточно много причин, известная фатальность ГИТ и доступность дорогостоящих иммунотестов побуждает клиницистов за рубежом к гипердиагностике ГИТ [34], достигающей, по данным недавнего (2011) исследования, 100% [18]. Возможности такой диагностики в нашей стране ограни-

Таблица 3. Балльная шкала риска развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении 2-го типа [24, 34]

Признак	2 балла*	1 балл*	0 баллов*
Тромбоцитопения	Падение Тр** более 50% или Тр≥20 × 10^9/л	Падение Тр на 30–50% или Тр≥10–19 × 10^9/л	Падение Тр менее 30% или Тр≤10 × 10^9/л
Время манифестации	5–10 сутки или в первые сутки (с анамнезом инфузии гепарина за последние 30 дней)	≥10 сутки или ≥1 дня (с анамнезом инфузии гепарина за последние 30 дней)	≤4 дней без анамнеза инфузии гепарина
Тромбоз или др. осложнения	Доказанный тромбоз, некроз кожи или системная реакция после болюса гепарина	Тромбоз	Отсутствие доказанного тромбоза
Другие причины тромбоцитопении	Нет	Возможны	Есть

* При сумме баллов у конкретного больного в 6–8 предполагается высокий риск, 4–5 баллов – средний риск, менее 3 – недостоверный. – ** Тр – количество тромбоцитов, относительное (%) или абсолютное.

чены как по финансовым соображениям, так и по технологическим причинам.

В соответствии с современными рекомендациями диагностика ГИТ должна начинаться с оценки вероятности данного состояния с использованием балльной шкалы – шкалы 4 Т (*табл. 3*) [18, 55, 56,], которая предусматривает подсчет баллов по 4 критериям и 3 степеням, что в известной мере затрудняет ее использование. Кроме того, в разделе «Время манифестации» имеется расхождение мнений – указание на использование гепарина в пределах последних 30 дней или 100 дней, как это было установлено [54].

С учетом сказанного выше в начале 2014 г. на основании анализа литературы и собственного опыта нами было разработано упрощенное правило экспресс-диагностики ГИТ – «100–5–100» – падение уровня тромбоцитов периферической крови до 100 х 10^9/л на 5-й день применения гепаринов или в пределах 100 дней от их предшествующего использования. Указанный уровень тромбоцитопении, согласно различным зарубежным и отечественным Стандартам лечения, является пограничным для принятия решения об отмене гепарина [3].

Применение этого правила на практике в многопрофильном стационаре, а также внедрение принципов современного ведения больных ГИТ сопровождается снижением количества случаев осложненной ГИТ как у хирургических, так и у терапевтических пациентов. Данные готовятся к печати и будут представлены в следующей публикации.

В целом ГИТ представляет также заметную экономическую проблему здравоохранения. Так, в США подсчет дополнительных затрат на лечение больных с ГИТ в стационаре показал их рост на 14–41 тыс. долл. с увеличением койко-дня на 2 недели по сравнению с пациентами, у которых ГИТ не выявлялась [17, 43]. Сходным образом в Европе дополнительные затраты на лечение ГИТ были определены в размере 3,5–9 тыс. евро, причем у хирургических больных они выше, чем у пациентов терапевтического профиля. В расчеты включены удлинение сроков госпитализации и цена альтернативных антикоагулянтов [21, 62].

Таким образом, ГИТ является грозным осложнением, усугубляющим течение основного заболевания, как у терапевтических, так и у хирургических пациентов. Она может протекать скрыто, и ее клинические проявления клиницистами нередко ассоциируются с тяжестью течения основного заболевания либо послеоперационного периода. Проблема диагностики ГИТ остается открытой, а методы лечения продолжают совершенствоваться.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баринов В.Е., Лобастов К.В., Бояринцев В.В., Счастливцев И.В. Клиническая оценка шкалы «CAPRINI» для индивидуального прогнозирования риска развития послеоперационных венозных тромбоэмболий у хирургических пациентов. *Фундаментальные исследования*, 2013. 12, 1: 11–16./ Barinov VYe, Lobastov KV, Boyarintsev VV, Schastlivtsev IV. Clinical evaluation of the CAPRINI scale for individual prediction of the post-operative venous thromboembolism risk in surgical patients. *Fundamentalnyye Issledovaniya*, 2013. 12, 1: 11–16.
2. Бокерия Л.А., Чичерин И.Н. Гепарининдуцированная тромбоцитопения (современное состояние проблемы). М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2007. 96 с. /Bokeria LA, Chicherin IN. Heparin-induced thrombocytopenia (status update on the problem). M.: Bakoulev SCCS, *RAMS,* 2007. 96 p.
3. Дуткевич И.Г., Сухомлина Е.Н., Селиванов Е.А. Основы клинической гемостазиологии. СПб.: ООО ИПК Коста, 2010. 144 с. /Dutkevich IG, Sukhomlina EN, Selivanov EA. Fundamentals of clinical hemostasiology. SPb.: IPK Costa LLC, 2010. 144 p.
4. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*, 2015, 4(2): 2–52./ Russian clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEO). *Flebologiya*, 2015, 4 (2): 2–52.
5. Полетаева Г.С., Рогальская Е.А., Климович Л.Г. и др. Оценка частоты встречаемости ГИТ у пациентов с тромбоцитопенией. Мат. XXI Всерос. съезда сердечно-сосудистых хирургов, «НЦССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ, 22 25 ноября 2015 г. [Электронный ресурс]. 2015. Режим доступа: http://racvs. ru/events/archive /xxi_vserossiyskiy_sezd serdechnososudistykh_khirurgov /otsenka _chastoty_ vstrechaemosti_git_u_patsientov_ s_ trombotsitopeniey/ Дата доступа: 11.10.2015). / Poletaeva GS, Rogalskaya EA, Klimovich LG, et al. Evaluation of the incidence of heparin-induced thrombocytopenia in patients with thrombocytopenia. Based on the materials of 21st All-Russia Congress of Cardiovascular Surgeons, Bakoulev SCCS of the Ministry of Health of the Russian Federation, 22 November 25, 2015 [Electronic resource]. 2015. Access mode: http://racvs.com/events / archive/xxi_vserossiyskiy_sezd serdechnososudistykh_khirurgov/otsenka _chastoty_ vstrechaemosti_git_u_patsientov_ s_ trombotsitopeniey/Accessed date: 11.10.2015).
6. Самсонова Н.Н., Климович Л.Г., Рогальская Е.А. Патогенез послеоперационных коагулопатий. *Клиническая физиология кровообращения*, 2014, 4: 17-24./ Samsonova NN, Klimovich LG, Rogalskaya EA. The pathogenesis of post-operative coagulopathies. *Klinicheskaya Fiziologiya Krovoobrashcheniya*, 2014, 4: 17-24.

7. Amiral J., Bridey F., Dreyfus M., et al. Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia (Letter). *Thromb Haemost*. 1992. 68. 95–96.
8. Arepally G.M., Maver I.M. Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia simulate monocytic cells to express tissue factor and secrete interleukin 8. *Blood*. 2001. 98. 1252–1254.
9. Arepally G.M., Ortel T.L. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia . *N. Engl. J. Med*. 2006. 355, 8. 809–817.
10. Bakchoul T., Zöllner H., Greinacher A. Current insights into the laboratory diagnosis of HIT. Int. *J. Lab. Hematol*. 2014. 36, 3. 296–305.
11. Barilla D., Martinelli G.L., Cotroneo A., Romano A., Iacopino Thrombosis due to Heparin-induced Thrombocytopenia in Cardiac Surgery: is Fondaparinux an Effective Treatment? *J Cardiovasc Dis Diagn*. 2016. 4, 3. 240–245.
12. Battistelli S., Genovese A., Gori T. Heparin-induced thrombocytopenia in surgical patients. *Am. J. Surg*. 2010. 199, 1. 43–51.
13. Bito S., Miyata S., Migita K., et al. Mechanical prophylaxis is a heparin-independent risk for anti-platelet factor 4/heparin antibody formation after orthopedic surgery. *Blood*. 2016. 127, 8. 1036–1043.
14. Bleasel J.F., Rasko J.E.J., Rickard K.A., Richards G. Acute adrenal insufficiency secondary to heparin-induced thrombocytopenia-thrombosis syndrome. *Med J Aust*. 1992. 157. 192–193.
15. Bozzato S., Galli L., Ageno W. Thromboprophylaxis in surgical and medical patients. Semin *Respir Crit Care Med*. 2012. 33, 2. 163–175.
16. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon*. 2005. 51. 70–78.
17. Creekmore F.M., Oderda G.M., Pendleton R.C., Brixner D.I. Incidence and economic implications of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients receiving prophylaxis for venous thromboembolism. *Pharmacotherapy*. 2006. 10. 1438–1445.
18. Cuker A. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in 2011: an epidemic of overdiagnosis. *Thromb Haemost*. 2011. 106. 6. 993–994.
19. Cuker A., Gimotty A., Crowther M.A., Warkentin T.E. Predictive value of the 4Ts scoring system for heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2012. 120, 2. 4160–4167.
20. Datta I., Ball C.G., Rudmik L., et al. Complications related to deep venous thrombosis prophylaxis in trauma: a systematic review of the literature. *J Trauma Manag Outcomes*. 2010. .4, 1 21.
21. Elalamy I., Le Gal G., Nachit-Ouinekh F., et al. Heparin-induced thrombocytopenia: an estimate of the average cost in the hospital setting in France. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009. 15, 4. 428–434.
22. Glance L.G., Blumberg N., Eaton M. et al. Preoperative Thrombocytopenia and Postoperative Outcomes after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2014. 120, 1. 62–75.
23. Greinacher A., Warkentin T.E. Heparin-induced thrombocytopenia. New York, N.Y: Marcel Dekker. 2004. 106–107.
24. Greinacher A, Warkentin T.E. Recognition, treatment, and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: review and update. *Thromb Res*. 2006. 118, 2. 165–176.
25. Gordois A., Posnett J., Borris L., et al. The cost-effectiveness of fondaparinux compared with enoxaparin as prophylaxis against thromboembolism following major orthopedic surgery. *J Thromb Haemost* 2003. 1, 10. 2167–2174.
26. Jaben E.A., Torloni A.S., Pruthi R.K., Winters J.L. Use of plasma exchange in patients with heparin-induced thrombocytopenia: a report of two cases and a review of the literature. *J Clin Apher*. 2011. 26, 4. 219–224.
27. Jang I.K., Hursting M.J. When heparins promote thrombosis: review of heparin-induced thrombocytopenia. *Circulation*. 2005. 111, 20. 2671–2683.
28. Jia Q., Brown M.J., Clifford L. et al. Prophylactic plasma transfusion for surgical patients with abnormal preoperative coagulation tests: a single-institution propensity-adjusted cohort study. *Lancet Haematology*. 2016. 3, 3. e139 e148.
29. Kang M., Alahmadi M., Sawh S., Kovacs M.J., Lazo-Langner A. Fondaparinux for the treatment of suspected heparin-induced thrombocytopenia: a propensity score-matched study. *Blood*. 2015. 125, 6. 924–929.
30. Kelton J.G., Sheridan D., Santos A., et al. Heparin-induced thrombocytopenia: laboratory studies. *Blood*. 1988. 72. 925–930.
31. LaMuraglia G.M., Houbballah R., Laposata M. The identification and management of heparin-induced thrombocytopenia in the vascular patient. *J.Vasc.Surg*. 2012. 55, 2. 562–570.
32. Lewis B.E., Wallis D.E., Berkowitz S.D., et al. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin- induced thrombocytopenia. *Circulation*. 2001. 103. 1838–1843.
33. Linkins L.A., Dans A.L., Moores L.K. et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012. 141. e495S e530S.
34. Lo G.K., Juhl D., Warkentin T.E., et al. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost*. 2006. 4, 4. 759–765.
35. Lo G.K., Sigouin C.S., Warkentin T.E. What is the potential for overdiagnosis of heparin-induced thrombocytopenia? *Am J Hematol*. 2007. 82, 12. 1037–1043.
36. Matthai W.H. Thrombocytopenia in Cardiovascular Patients. Diagnosis and Management. Chest. 2005. 127. 46S 52S.
37. Motokawa S., Torigoshi T., Maeda Y., et al. IgG-class anti-PF4/heparin antibodies and symptomatic DVT in orthopedic surgery patients receiving different anti-thromboembolic prophylaxis therapeutics. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011. 12. 22–34.
38. Newman M., Chong B.H. Heparin-induced thrombocytopenia: new evidence for the dynamic binding of purified anti-PF4-heparin antibodies to platelets and the resultant platelet activation. *Blood*. 2000. 96. 182–187.
39. Pannucci C.J., Bailey S.H., Dreszer G., et al. Validation of the Caprini Risk Assessment Model in Plastic and Reconstructive Surgery Patients. *J Am Coll Surg*. 2011. 212, 1. 105–112.
40. Pearson M., Nadeau Ch., Blais N. Correlation of ELISA Optical Density With Clinical Diagnosis of Heparin-Induced Thrombocytopenia. A Retrospective Study of 104 Patients With Positive Anti-PF4/Heparin ELISA. Clin Appl Thromb Hemost. 2014. 20, 4. 349–354.
41. Pouplard C., May M-A., Iochmann S., et al. Antibodies to Platelet Factor 4-Heparin After Cardiopulmonary Bypass in Patients Anticoagulated With Unfractionated Heparin or a Low-Molecular-Weight Heparin: Clinical Implications for Heparin-Induced Thrombocytopenia. *Circulation*. 1999. 99. 2530–2536.
42. Potzsch B., Klovekorn W. , Madlener K. Use of heparin during cardiopulmonary bypass in patients with a history of heparin-induced thrombocytopenia (Letter). *N Engl J Med*. 2000. 343. 515–522.
43. Smythe MA, Koerber JM, Fitzgerald M, Mattson JC. The financial impact of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest*. 2008. 134, 3. 568–573
44. Schindewolf M., Steindl J., Beyer-Westendorf J., et al. Frequent of-label use of fondaparinux in patients with suspected acute heparin-induced thrombocytopenia (HIT) – findings from the GerHIT multi-centre registry study. *Thrombosis research*. 2014. 134. 29–35.
45. Sullivan S.D., Kwong L. Cost-effectiveness of fondaparinux compared with enoxaparin as prophylaxis against venous thromboembolism in patients undergoing hip fracture surgery. *Value Health*. 2006. 9, 2. 68–76.
46. Topol E.J., Moliterno D.J., Herrmann H.C., et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N. Engl. J. Med*. 2001. 344. 1888–1894.
47. Visentin G., Ford S.E., Scott J., Aster R.H. Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor 4 complexed with heparin or bound to endothelial cells. *J Clin Invest*. 1994. 93. 81–88.
48. Wallis D.E., Workman D.L., Lewis B.E., et al. Failure of early heparin cessation as treat ment fogy heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med*. 1999. 106. 629–635.
49. Warkentin T.E., Hayward C. M., Boshkov U.K., et al. Sera from patients with heparin-induced thrombocytopenia generate platelet-derived microparticles with procoagulant activity: an explanation for the thrombotic complications of heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 1994. 84. 3691–3699.
50. Warkentin T.E., Levine M.N., Hirsh J., et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med*. 1995. 332. 1330–1335.
51. Warkentin T.E., Kelton J.G. A 14-year study of heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Med*. 1996. 101. 502–507.
52. Warkentin T.E., Elavathil L.J., Hayward C. M., et al. The pathogenesis of venous limb gangrene associated with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med*. 1997. 127. 804–812.
53. Warkentin T.E. Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia. In: Warkentin T.E., Greinacher A. (Eds.). Heparin-Induced Thrombocytopenia, 2nd ed. New York: Marcel Dekker Inc. 2001. 43–86.
54. Warkentin T.E., Kelton J.G. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med*. 2001. 344. 1286–1292.
55. Warkentin T.E., Heddle N.M. Laboratory diagnosis of immune heparin-induced thrombocytopenia. *Curr. Hematol. Re* 2003. 2, 2. 148–157.
56. Warkentin T.E. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Br. J. Haematol*. 2003. 121. 4. 535–555.
57. Warkentin T.E. New approaches to the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest*. 2005. 127. 35–45.
58. Warkentin T.E., Greinacher A. So, does low-molecular-weight heparin cause less heparin-induced thrombocytopenia than unfractionated heparin or not?. *Chest*. 2007. 132, 4. 1108–1110.
59. Warkentin T.E., Sheppard J.A., Heels-Ansdell D., et al. Heparin-induced thrombocytopenia in medical surgical critical illness. *Chest*. 2013. 144, 3. 848–858.
60. Warkentin T.E., Greinacher A. Management of heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Opin Hematol*. 2016. 5. 462–470.
61. Watson H, Davidson S, Keeling D. Guidelines on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia: second edition. *Br. J. Haematol*. 2012. 159. 5. 528–540.
62. Wilke T, Tesch S, Scholz A, Kohlmann T, Greinacher A. The costs of heparin-induced thrombocytopenia: a patient-based cost of illness analysis. *J Thromb Haemost*. 2009. 7. 5. 766–773.

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, EphMRA.**
- **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.**

Реклама

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

10.21518/2079-701X-2018-5-118-120

М.Г. НАЗАРКИНА, **В.В. СТОЛЯРОВА**, д.м.н., профессор, **Л.М. МОСИНА**, д.м.н., профессор, **Н.М. СЕЛЕЗНЁВА**, к.м.н., **Т.А. РЫБАКОВА**
Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, Саранск

КАК ВЛИЯЕТ ПРИЕМ ЛАППАКОНИТИНА ГИДРОБРОМИДА НА ИНТЕРВАЛ QT

У ПАЦИЕНТОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ?

84 пациентам в возрасте от 40 до 70 лет проведено суточное мониторирование ЭКГ с определением показателей интервала QT. Все пациенты были разделены на 4 группы. Первую составили 24 здоровых пациента, вторую (n = 24) – пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) без указания на фибрилляцию предсердий (ФП), третью (n = 20) – пациенты с ИБС с ФП, профилактически принимающие амиодарон в дозе 200 мг/сут, 5 дней в неделю, четвертую (n = 16) – пациенты с ИБС с ФП, профилактически принимающие лаппаконитина гидробромид в дозе 25 мг 3 раза в день. QTср. в группах варьировал от 391,78 ± 6,60 мс (у здоровых) до 437,13 ± 7,16 мс (на фоне амиодарона). Но несмотря на достоверное повышение данного показателя у пациентов с ИБС без ФП, на фоне лаппаконитина гидробромида и амиодарона по сравнению с группой здоровых интервал QTср. оставался в пределах нормы. Интервал QTc в группах регистрировался от 389,20 ± 9,32 мс (ИБС без ФП) до 421,88 ± 6,08 мс (на фоне амиодарона). Данный показатель достоверно не различался по группам и оставался в пределах нормы. Разброс интервала QTd в группах был от 14,75 ± 2,00 мс (на фоне амиодарона) до 32,50 ± 11,26 мс (на фоне лаппаконитина гидробромида). Несмотря на то что данный показатель достоверно выше на фоне лаппаконитина гидробромида, он также не выходил за пределы нормы.

Ключевые слова: *интервал QT, фибрилляция предсердий, лаппаконитина гидробромид.*

M.G. NAZARKINA, V.V. STOLYAROVA, MD, Prof., L.M. MOSINA, MD, Prof., N.M. SELEZNEVA, PhD in medicine, T.A. RYBAKOVA
Ogarev Mordovia National Research State University, Saransk

EFFECTS OF LAPPACONITINE HYDROBROMIDE ON QT INTERVAL IN PATIENTS WITH PAROXYSMAL ATRIAL FIBRILLATION

84 patients aged 40 to 70 years received Holter ECG monitoring to determine the values of QT'interval measurement. All patients were divided into 4 groups: group 1 – 24 healthy patients, group 2 – (n = 24) patients with ischemic heart disease (IHD) without indication to atrial fibrillation (AF), group 3 (n = 20) patients with IHD with AF using amiodarone for prevention of AF at a dose 200 mg/day, 5 days a week, group 4 (n = 16) – patients with IHD with AF using lappaconitine hydrobromide for prevention of AF at a dose of 25 mg 3 times a day. In the groups, QTav. varied from 391.78 ± 6.60 ms (in healthy subjects) to 437.13 ± 7.16 ms (on the top of amiodarone therapy). But despite a significant increase in this parameter in patients with IHD without AF, QTav. interval remained within the normal limits on the top of lappaconitine hydrobromide and amiodarone therapy compared with the healthy subjects group. The QTc interval was recorded from 389.20 ± 9.32 ms (IHD without FP) to 421.88 ± 6.08 ms (on the top of amiodarone therapy) in the groups. This parameter was not significantly different across the groups and remained within the normal limits. The QTd interval spread was from 14.75 ± 2.00 ms (on the top of amiodarone therapy) to 32.50 ± 11.26 ms (on the top of of lappaconitine hydrobromide therapy) in the groups. Despite the fact that this parameter was significantly higher on the top of lappaconitine hydrobromide therapy, it did not go beyond the normal limits either.

Keywords: *QT interval, atrial fibrillation, lappaconitine hydrobromide.*

На сегодняшний день в большинстве стран мира сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующее место в смертности населения. Внезапная сердечная смерть (ВСС) является наиболее актуальной проблемой в наше время. Согласно расчетным данным, в Российской Федерации внезапно от сердечных причин ежегодно умирает 200–250 тыс. человек [1]. Появилась необходимость изучения предикторов риска наиболее опасных, но часто регистрируемых заболеваний [2, 3].

В последние годы в клинической кардиологии проблема удлинения интервала Q–T привлекает пристальное внимание отечественных и зарубежных исследователей как фактор, приводящий к внезапной смерти [4, 5].

Основной причиной ВСС являются нарушения ритма сердца [6–8]. Наиболее же распространенное нарушение ритма сердца – фибрилляция предсердий (ФП) [9–11].

На фоне приема большей части антиаритмических препаратов (ААП) регистрируется увеличение интервала QT, поэтому это наиболее часто контролируемый показатель. Его увеличение является сигналом для отмены или замены препаратов. Наиболее изученным является применение амиодарона. Другие препараты менее исследованы, в частности лаппаконитина гидробромид, и особенно при профилактическом приеме у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

Цель исследования: изучить влияние лаппаконитина гидробромида на интервал QT при профилактическом применении у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе ГБУЗ РМ «РКБ №4» и ГАУЗ РМ «РКДЦ» в период с марта 2014 по март 2017 гг. проведен скрининг 100 больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, из которых для исследования было отобрано 36 пациентов.

Таблица 1. Общая характеристика групп

Группы	Количество, n	Длительность пароксизмов ФП, мес.	Возраст	Пол	
				м	ж
1-я группа (здоровые)	24	0	54,46 ± 1,32	10	14
2-я группа (ИБС без ФП)	24	0	58,92 ± 2,00	11	13
3-я группа (лаппаконитина гидробромид)	18	15,00 ± 3,87	56,50 ± 0,87	8	8
4-я группа (амиодарон)	20	49,50 ± 6,56	59,25 ± 1,27	10	10

Критерии включения: Мужчины и женщины в возрасте от 40 до 70 лет с диагнозом: Ишемическая болезнь сердца (ИБС). Стенокардия напряжения II–III ФК. Пароксизмальная фибрилляция предсердий (вне приступа), получавшие профилактическое лечение ААП (амиодарон, лаппаконитина гидробромид) не менее 1 месяца при условии отсутствия в течение этого времени эпизодов фибрилляции предсердий (на основании анамнеза).

Для группы сравнения были отобраны 24 здоровых пациента в возрасте от 40 до 70 лет, проходившие профилактический медицинский осмотр на базе ГАУЗ РМ «Республиканский консультативно-диагностический центр», при обследовании которых не были выявлены сердечно-сосудистые заболевания, по поводу которых они могли принимать соответствующую терапию, и 24 пациента в возрасте от 40 до 70 лет с диагнозом: ИБС: Стенокардия напряжения II–III ФК, находившиеся на стационарном лечение в отделении нарушения ритма и проводимости ГБУЗ РМ «РКБ №4».

Критерии исключения: больные с хроническими заболеваниями в стадии обострения; больные с онкологическими заболеваниями; больные с тяжелой патологией легких, печени и почек в стадии декомпенсации; больные с сахарным диабетом; больные с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) – IIб–III ст., III–IV функциональный класс (ФК), ФВ < 50%, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) > 1,4 см, клапанная патология сердца.

84 пациентам, включенным в исследование, на базе ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», медицинский институт, кафедра госпитальной терапии проводилась регистрация суточного мониторирования ЭКГ с определением показателей интервала QT. Обследование данных больных проводилось на системе «Кардиотехника» (ИНКАРТ, Санкт-Петербург, кардиостимулятор – КР – 07 – 3/12Р).

Для интервала QT определяли среднее значение продолжительности QT, QTc, QTd.

Полученные результаты обработаны с помощью пакета статистических программ Microsoft Office 2007. Математическая обработка включала расчет средних арифметических данных (M), ошибок средних арифметических (m), достоверности различия средних арифметических (p) с помощью t-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все пациенты были разделены на 4 группы: I группа – здоровые (n = 24); II группа (контроль) – больные ИБС: Стенокардия напряжения II–III ФК (n = 24); III группа – больные ИБС: Стенокардия напряжения II–III ФК, пароксизмальная фибрилляция предсердий, принимающие лаппаконитина гидробромид в дозе 25 мг × 3 раза в сутки, (n = 16); IV группа – больные ИБС: Стенокардия напряжения II–III ФК, пароксизмальная фибрилляция предсердий, принимающие амиодарон в поддерживающей дозе 200 мг × 1 раз в сутки, 5 дней в неделю, (n = 20) (*табл. 1*).

В группе здоровых людей при оценке показателей интервала QT были получены следующие значения: QTср. – 391,78 ± 6,60 мс, QTd – 15,44 ± 2,30 мс, QTc – 410,06 ± 5,48 мс (*табл. 2*).

Все оцениваемые показатели QTср., QTc и QTd группы здоровых соответствовали нормам.

В группе больных с ИБС без ФП показатели интервала QT составили: QTср. – 417,00 ± 8,35 мс, QTd – 19,00 ± 2,40 мс, QTc – 389,20 ± 9,32 мс (*табл. 2*).

По отношению к здоровым фиксировалось достоверное увеличение QTср. на 6%. (*рис. 1*). Но несмотря на их увеличение, они оставались в пределах нормы.

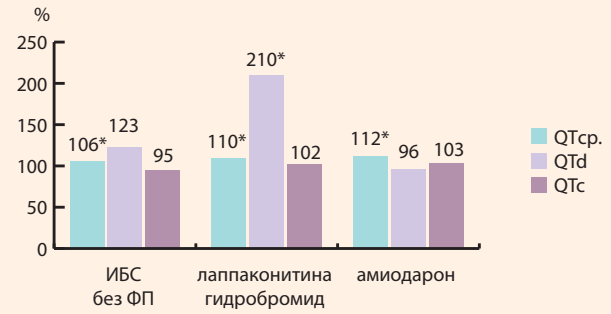
QTd и QTc достоверно не различались со здоровыми и также соответствовали нормам (*рис. 1*).

Таблица 2. Показатели интервала QT

Группы	QT ср., мс	P	QTd, мс	P	QTc, мс	P
1-я группа (здоровые)	391,78 ± 6,60		15,44 ± 2,30		410,06 ± 5,48	
2-я группа (ИБС без ФП)	417,00 ± 8,35	p1<0,05	19,00 ± 2,40	p1>0,05	389,20 ± 9,32	p1>0,05
3-я группа (лаппаконитина гидробромид)	430,50 ± 0,29	p1<0,05 p2>0,05	32,50 ± 11,26	p1<0,05 p2>0,05	417,50 ± 7,22	p1>0,05 p2>0,05
4-я группа (амиодарон)	437,13 ± 7,16	p1<0,05 p2>0,05 p3>0,05	14,75 ± 2,00	p1>0,05 p2>0,05 p3<0,05	421,88 ± 6,08	p1>0,05 p2<0,05 p3>0,05

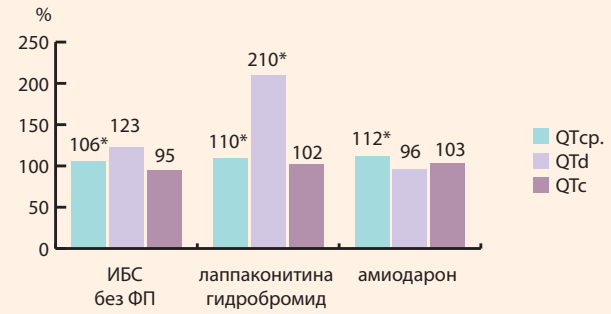
Примечание (здесь и далее): p1 – достоверность различий с 1-й группой; p2 – достоверность различий со 2-й группой; p3 – достоверность различий с 3-й группой.

Рисунок 1. Показатели интервала QT по отношению к здоровым лицам (в % по отношению к здоровым)



Примечание (здесь и далее): достоверность (p<0,05) различий по сравнению со здоровыми – *.

Рисунок 2. Показатели интервала QT по отношению к группе с ИБС без ФП (в % по отношению к группе с ИБС без ФП)



Примечание (здесь и далее): достоверность (p<0,05) различий по сравнению с группой с ИБС без ФП – *.

У больных с пароксизмальной формой ФП, принимающих с профилактической целью лаппаконитина гидробромид, показатели интервала QT составили: QTcp. – 430,50 ± 0,29 мс, QTd – 32,50 ± 11,26 мс, QTc – 417,50 ± 7,22 мс (*табл. 2*).

По сравнению со здоровыми в данной группе достоверно выше показатели QTcp. на 10%, QTd на 110% (*рис. 1*).

По отношению к группе больных с ИБС без ФП достоверных различий не зафиксировано (*рис. 2*).

При сравнении показателей данной группы с больными с пароксизмальной формой ФП, профилактически принимающие амиордарон, отмечается (p <0,05) повышение QTd на 120%.

В группе больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, принимающих в профилактических целях амиодарон, получены следующие показатели интервала QT: QTcp. – 437,13 ± 7,16 мс, QTd – 14,75 ± 2,00 мс, QTc – 421,88 ± 6,08 мс (*табл. 2*).

По сравнению с группой здоровых у больных с пароксизмальной формой ФП, профилактически принимающих амиодарон, достоверно выше показатели QTcp. на 12% (*рис. 1*).

У больных с пароксизмальной формой ФП, профилактически принимающих амиодарон, по сравнению с больными с ИБС без ФП отмечается увеличение (p<0,05) QTc на 8 % (*рис. 2*).

ВЫВОДЫ

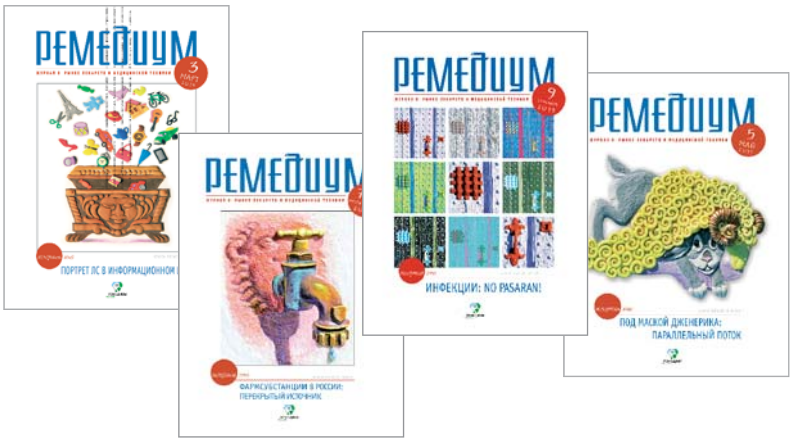
На фоне приема лаппаконитина гидробромида у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий фиксируется достоверное увеличение интервала QTcp. и QTd по отношению к здоровым. Но несмотря на их увеличение, они не выходили за пределы нормы. Данный факт указывает на необходимость более тщательного контроля показателей интервала QT у этой категории пациентов.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Центральная база статистических данных Федеральной службы государственной статистики, 2010 год (www.gks.ru/dbscripts/Cbsd)./ The central statistical database of the Federal State Statistics Service, 2010 (www.gks.ru/dbscripts/Cbsd).
2. Осипов А.И., Байтингер В.Ф., Сотников А.А. Внезапная сердечная смерть (причины и профилактика). Томск, 2004. С. 114. /Osipov AI, Baytinger VF, Sotnikov AA. Sudden cardiac death (causes and prevention). Tomsk, 2004. P. 114.
3. Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н., Ардашев А.В. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. *Архивъ внутренней медицины*, 2013, (4): 5-15./ Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Belenkov YuN, Ardashev AV. National guidelines on the definition of risk and prevention of sudden cardiac death. *Arkhiv Vnutrenney Meditsiny*, 2013, (4): 5-15.
4. Николаев Н.А., Колбина М.В., Скирденко Ю.П., Жеребилов В.В., Саламахина О.Ф. Электрическая нестабильность миокарда как фактор риска развития внезапной коронарной смерти у больных артериальной гипертензией. *Современные проблемы науки и образования*, 2015, 5. URL: https://science-education.ru/ru/article/view?id = 21960 (дата обращения: 26.04.2017). /Nikolaev NA, Kolbina MV, Skirdenko YuP, Zherebilov VV, Salamakhina OF. Electrical instability of the myocardium as a risk factor for the development of sudden coronary death in patients with arterial hypertension. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*, 2015, 5. URL: https://science-education.ru/en/article/view?id = 21960 (reference date: 26.04.2017).
5. Фурман Н.В., Шматова С.С. Клиническое значение удлинения интервалов QT и QTc на фоне приема лекарственных препаратов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*, 2013, 9(3): 311-315./ Furman NV, Shmatova SS. Clinical significance of elongation of QT and QTc intervals on the top of already administered therapy. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii*, 2013, 9 (3): 311-315.
6. Лыпчук В.В., Лысюк О.В. Методические рекомендации из статистики. Львов: ЛДАУ, 2009. 93 с. /Lypchuk VV, Lysyuk OV. Methodical guidelines out of statistics. Lviv: LDAU, 2009. 93 p.
7. Филиппов Е.В., Якушин С.С. Внезапная сердечная смерть: проблема стратификация риска и выбора лекарственного препарата. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*, 2011, 7(2): 212-218/ Filippov EV, Yakushin SS. Sudden cardiac death: the problem of risk stratification and drug choice. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii*, 2011, 7 (2): 212-218.
8. Цфасман А.З. Внезапная сердечная смерть (и ее профессиональные аспекты). М.: МЦНМО, 2003. 302 с./ Tsfasman AZ. Sudden cardiac death (and its professional aspects). Moscow: MCNMO, 2003. 302 p.
9. Сулимов В.А., Голицин В.П., Панченко Е.П. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА, АССХ. Москва, 2013. /Sulimov VA, Golitsin VP, Panchenko EP, at al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. RKO, VNOA, AASH Guidelines. Moscow 2013.
10. Национальные клинические рекомендации. Сборник. Под ред. Р.Г. Оганова. 4-е изд. М.: Изд-во «Силицея-Полиграф», 2011: 19-112./ National clinical guidelines. Collected works. Edited by R.G. Oganov. 4th edition. Moscow: Silicea-Polygraph Publishing House, 2011: 19-112.
11. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and he European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J,* 2007, 28: 2803-2817.

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

РЕМЕДИУМ
ЖУРНАЛ О РЫНКЕ ЛЕКАРСТВ И МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

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

10.21518/2079-701X-2018-5-122-126

В.С. НИКИФОРОВ[1], д.м.н., профессор, **Ю.В. НИКИЩЕНКОВА**[2]
[1] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург
[2] Госпиталь для ветеранов войн, Санкт-Петербург

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА И КЛАПАНОВ СЕРДЦА

У БОЛЬНЫХ КОРОНАРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ СТАРШИХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Целью данной работы было изучение структурно-функциональных изменений миокарда и клапанов сердца у больных коронарной патологией пожилого и старческого возраста. Обследовано 128 лиц с ишемической болезнью сердца 82,4 ± 10,6 года (от 65 до 90 лет), которые, в соответствии с классификацией ВОЗ, были разделены на две возрастные группы: 1-я – лица пожилого возраста – от 65 до 74 лет (32%), 2-я – лица старческого возраста – от 75 до 90 лет (68%). Всем обследуемым выполнялись сбор анамнеза, физикальный осмотр, электрокардиография, эхокардиография с тканевой допплерографией, оценка глобальной продольной деформации с помощью методики 2D-speckle-tracking, коронароангиография. У больных коронарной патологией пожилого и старческого возраста выявлены структурно-функциональные изменения миокарда, связанные с возрастом, многососудистым поражением коронарных артерий, наличием в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда, а также сопутствующей патологией (артериальная гипертензия). При этом у лиц старше 75 лет отмечается прогрессирование коронарной патологии, систолической и диастолической дисфункции, кальциноза аортального клапана, комбинированных пороков аортального и митрального клапанов, а также увеличение числа лиц с гипертрофией левого желудочка. Показана информативность эхокардиографической оценки глобальной продольной деформации миокарда для выявления субклинической систолической дисфункции миокарда у больных коронарной патологией пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: *ишемическая болезнь сердца, коронарная патология, пожилой и старческий возраст, дисфункция левого желудочка, эхокардиография, глобальная продольная деформация миокарда.*

V.S. NIKIFOROV [1], MD, Prof., Yu.V. NIKISHCHENKOVA [2]
[1] Mechnikov North-Western State Medical University of the Ministry of Health of Russia, St.Petersburg
[2] War Veterans Hospital, St.Petersburg

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF THE MYOCARDIUM AND HEART VALVES IN PATIENTS of advanced and senile age with CORONARY PATHOLOGY

This paper was aimed at studying the structural and functional changes in the myocardium and heart valves in patients of advanced and senile age with coronary pathology. 128 patients with coronary heart disease were examined; the average age was 82.4 ± 10.6 years (from 65 to 90 years old). According to the WHO classification, the patients were divided into two age groups: 1st – elderly people – from 65 to 74 years (32%), 2nd – senile people – from 75 to 90 years (68%). All subjects underwent anamnesis, physical examination, electrocardiography, echocardiography with tissue dopplerography, assessment of global longitudinal strain using a 2D-speckle-tracking technique, coronaroangiography. Patients of elderly and senile age with coronary pathology have age-associated structural and functional myocardial changes, multivessel lesions in the coronary arteries, history of previous myocardial infarction, as well as concomitant pathology (arterial hypertension). The patients older than 75 years have a progression of coronary pathology, systolic and diastolic dysfunction, aortic valve calcification, combined aortic and mitral valve defects, also the number of people with left ventricular hypertrophy is increasing. The number of people with left ventricular hypertrophy is increasing. The study showed informative value of echocardiographic evaluation of global longitudinal myocardial strain to identify the subclinical systolic dysfunction of the myocardium in patients of elderly and senile age with coronary pathology.

Keywords: *ischemic heart disease, coronary pathology, advanced and senile age, left ventricular dysfunction, echocardiography, global longitudinal myocardial strain.*

ВВЕДЕНИЕ

В последнее годы отмечается рост продолжительности жизни населения большинства развитых стран, при этом ожидается, что число лиц старше 65 лет увеличится с 2010 по 2050 г. в два раза [1]. Возраст является одним из ключевых факторов сердечно-сосудистого риска, что обуславливает рост числа кардиологических заболеваний, включая коронарную патологию, на фоне постарения населения [2]. Расширяются современные возможности интервенционных вмешательств и операций хирургической реваскуляризации у лиц старших возрастных групп, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) [3–5]. Вышесказанное диктует необходимость изучения структурно-функциональных изменений миокарда, что может быть полезно как для стратификации риска периоперационных кардиологических осложнений, так и выбора лечебной тактики.

Целью данной работы было изучение структурно-функциональных изменений миокарда и клапанов сердца у больных коронарной патологией пожилого и старческого возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 128 пациентов с верифицированной ишемической болезнью сердца, которые поступили в кардиологический стационар для выполнения интервенционной реваскуляризации коронарных артерий.

Средний возраст обследуемых составил 82,4 ± 10,6 года (от 65 до 90 лет), из них 79 женщин (61,7%) и 49 (38,3%) мужчин. В соответствии с классификацией ВОЗ пациенты были разделены на две возрастные группы: 1-я – лица пожилого возраста – от 65 до 74 лет (41 человек, 32%), 2-я – лица старческого возраста – от 75 до 90 лет (87 человек, 68%).

Клиническая характеристика обследуемых пациентов представлена в *таблице 1*.

Среди обследованных пациентов 71% страдал стенокардией III–IV функционального класса, у 63% имел место в анамнезе постинфарктный кардиосклероз. Сопутствующая патология была наиболее часто представлена артериальной гипертензией (92,3%), сахарным диабетом 2-го типа (55,3%), заболеваниями почек (22,2%), хроническими обструктивными заболеваниями легких (20,7%). Атеросклероз множественной локализации был выявлен у 37,4% пациентов, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе отмечались у 27 пациентов (21%). Общая длительность анамнеза ИБС составила 18,8 ± 17,7 года, курение как фактор риска больше отмечалось в 1-й группе пациентов (от 65 до 74 лет).

Таблица 1. Клиническая характеристика обследуемых пациентов

Показатели	1-я группа (n = 41) 65–74 года		2-я группа (n = 87) старше 75 лет	
Средний возраст	72,9 ± 1,8		84,04 ± 2,6	
Длительность ИБС	15,4 ± 1,6		17,6 ± 2,8	
Стенокардия III-IV ФК	22	53,6%	69	79,3%
Инфаркт миокарда в анамнезе	14	34%	67	77%
Артериальная гипертензия	38	92,6%	80	91,9%
Сахарный диабет 2-го типа	19	46,3%	52	59,8%
Хроническая обструктивная болезнь легких	10	24,3,0%	16	18,4%
Заболевания почек	9	21,9%	19	21,8%
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	7	17,0%	20	22,9%
Атеросклероз множественной локализации	13	31,7%	35	40,2%
Курение	22	53,6%	15	17,2%

Как видно из *таблицы 1*, вторая группа характеризовалась большим числом пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе, а также более высоким процентом лиц с сопутствующей патологией и наличием поражений в других сосудистых бассейнах.

Основными критериями исключения из исследования были наличие острого коронарного синдрома в течение предшествующего месяца, тяжелое нарушение глобальной сократимости (фракция выброса левого желудочка менее 35%), наличие в анамнезе нескольких инфарктов миокарда и операции аортокоронарного шунтирования, полная блокада левой ножки пучка Гиса, тяжелые нарушения ритма.

Обследование пациентов включало сбор анамнеза, физикальный осмотр, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию (ЭХОКГ), коронароангиографию.

Стандартное трансторакальное эхокардиографическое исследование проводилось в соответствии с современными рекомендациями [6] на ультразвуковой системе Toshiba Artida (Япония) с использованием датчика 3,5 МГ. Оценивалась толщина стенок миокарда левого желудочка (ЛЖ), глобальная и локальная систолическая функция ЛЖ, структурно-функциональное состояние клапанного аппарата сердца – наличие или отсутствие порока, тяжесть порока, выраженность склеродегенеративных изменений. Расчет фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) производился по методу дисков (Simpson). Локальная сократимость оценивалась по 16-сегментарному делению ЛЖ, рекомендованному ASE. Кроме того, рассчитывался индекс нарушения локальной сократимости (ИНЛС) миокарда ЛЖ. Диастолическая функция ЛЖ оценивалась по митральному кровотоку в импульсно-волновом допплеровском режиме в апикальной 4-камерной позиции, а также использовались показатели тканевой допплерографии. Оценка глобальной продольной деформации (ГПД) миокарда производилась с помощью методики 2D-speckle-tracking в 3 апикальных позициях (2, 3 и 4-камерной), расчет показателей деформации миокарда производился с помощью программного обеспечения WMT (Wall Motion Tracking). Всем пациентам была выполнена коронароангиография на аппарате Siemens AXIOM Sensis XP VC03D в условиях рентгенхирургического отделения, производилась оценка риска реваскуляризации по шкале SYNTAX Score.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным коронароангиографии большинство пациентов (65,6%) имели гемодинамически значимые стенозы в двух и более коронарных артериях (многососудистое поражение). Наиболее часто встречались окклюзия правой коронарной артерии (21%) и стеноз передней нисходящей артерии (19,6%); трехсосудистое поражение, включая ствол левой коронарной артерии, выявлено у 14 пациентов (10,9%), однако по шкале SYNTAX Score у этих пациентов средний балл составил 21, что соответствует показателю низкого риска реваскуляризации.

Как видно из *таблицы 2*, в группе пациентов старческого возраста отмечается прогрессирование коронарной патологии: увеличение числа лиц с многососудистым

Таблица 2. Характеристика поражения коронарных артерий

Показатели	1-я группа (n = 41) 65–74 года		2-я группа (n = 87) старше 75 лет	
В среднем пораженных сосудов на одного пациента	2,2		2,6	
Без значимых стенозов (менее 75%)	9	21,9%	10	11,5%
Одососудистое поражение	11	26,8%	14	16,0%
Многососудистое поражение	21	51,2%	63	72,5%
Кальциноз коронарных артерий	11	26,8%	47	54%

поражением, увеличение количества пораженных артерий в среднем на одного пациента, прогрессирование кальциноза коронарных артерий.

Наблюдаемое в обследуемых группах увеличение с возрастом многососудистого поражения коронарных артерий, по-видимому, связано с большей частотой перенесенного инфаркта миокарда и стенокардии напряжения высоких функциональных классов во второй группе. В то же время полученные нами данные о более выраженной кальцификации коронарных артерий у лиц старше 75 лет соответствуют литературным данным [7].

Подтверждением многососудистого поражения коронарных артерий было увеличение индекса нарушений локальной сократимости по данным ЭхоКГ во второй группе (*табл. 3*). Более выраженные отклонения от нормальных значений размеров и объемов левого желудочка, а также показателей диастолической функции по ЭхоКГ наблюдались у обследуемых лиц старше 75 лет. Фракция выброса левого желудочка имела тенденцию к снижению во второй группе. В то же время глобальная продольная деформация была значимо хуже у лиц старше 75 лет. Результаты ЭхоКГ, с одной стороны, отражают возрастную динамику систолической и диастолической функции [6]. С другой стороны, они могут свидетельствовать о большей чувствительности в выявлении систолической дисфункции миокарда по сравнению с анализом фракции выброса, методики оценки продольной деформации с помощью 2D-speckle-tracking [8]. Объяснением этому может быть то, что продольное укорочение волокон ЛЖ происходит преимущественно за счет субэндокардиальных слоев миокарда [9], в первую очередь подверженных различным патологическим воздействиям (ишемии, нагрузке давлением и т.д.) [10].

В обеих группах преобладала концентрическая гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), в первой группе она составила 76,0%, во второй – 72,4%. Данный факт отражает широкую распространенность в обследуемых группах артериальной гипертензии. Кроме того, в обеих группах встречалось концентрическое ремоделирование ЛЖ – в 24,0 и 2,3% соответственно. При этом эксцентрическая ГЛЖ выявлена только в группе лиц старше 75 лет – в 25,3% случаев, что может быть связано с прогрессированием дисфункции миокарда [11].

При эхокардиографической оценке клапанов сердца отмечено, что изолированный аортальный стеноз значительно чаще регистрировался у лиц с коронарной патологией старше 75 лет (36,7%), в то время как среди пациентов 65–74 лет изолированный аортальный стеноз регистрировался в 21,9% случаев (*табл. 4*).

При анализе соотношения изолированных клапанных пороков у лиц с коронарной патологией отмечена сходная структура в обеих возрастных группах: чаще всего встречались аортальный стеноз и митральная недостаточность, реже – аортальная недостаточность и митральный стеноз. Полученные нами результаты сопоставимы с популяционными данными крупного исследования «Euro Heart Survey on valvular heart diseas», которое было проведено в 92 центрах из 25 европейских стран и включало 5 001 пациента [12, 13]. В этом исследовании распространенность аортального стеноза составила 33,9%; недостаточности митрального клапана – 24,8%, недостаточности аортального клапана – 10,4%, митрального стеноза – 9,5% [12].

Таблица 3. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных коронарной патологией старших возрастных групп

Показатель	1-я группа (n = 41) 65–74 года	2-я группа (n = 87) старше 75 лет
МЖПд, мм	10,1 ± 2,1	11,5 ± 1,4
ЗСд, мм	9,0 ± 1,1	11,6 ± 1,2
КДР ЛЖ, мм	43,0 ± 0,4	45,1 ± 0,5*
КСР ЛЖ, мм	28,6 ± 0,4	30,1 ± 0,2*
КДО ЛЖ, мл	88,0 ± 6,2	100,5 ± 7,4*
КСО ЛЖ, мл	38,1 ± 4,3	50,0 ± 5,2*
ИОЛП, мл/м^2	31,0 ± 2,4	33,0 ± 2,6
ОТС	0,42 ± 0,05	0,52 ± 0,08
ИММ ЛЖ, г/м^2	103,0 ± 5,6	113,7 ± 6,3*
КРЛЖ, абс. (%)	10 (24,0)	2 (2,3)
КГЛЖ, абс. (%)	31 (76,0)	63 (72,4)
ЭГЛЖ, абс. (%)	-	22 (25,3)
ФВ, %	51,8 ± 3,3	48,8 ± 2,1
ИНЛС	1,3 ± 0,1	1,5 ± 0,1*
ГПД	11,1 ± 2,1	9,2 ± 1,7*
E/A, отн. ед.	1,26 ± 0,01	0,85 ± 0,04*
E/*e'* лат. ФКМК, отн. ед.	8,1 ± 0,1	8,4 ± 0,1*

Примечание: МЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу; ЗСд – толщина задней стенки в диастолу; КДР ЛЖ – конечный диастолический размер ЛЖ; КСР ЛЖ – конечный систолический размер ЛЖ; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем ЛЖ; КСО ЛЖ – конечный систолический объем ЛЖ; ИОЛП – индекс объема левого предсердия, ОТС – относительная толщина стенки; ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; КРЛЖ – концентрическое ремоделирование левого желудочка; КГЛЖ – концентрическая гипертрофия левого желудочка; ЭГЛЖ – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка; ФВ – фракция выброса ЛЖ; ИНЛС – индекс нарушения локальной сократимости; ГПД – глобальная продольная деформация; E/A – соотношение пиков диастолических скоростей трансмитрального кровотока; E/*e'* лат. ФКМК – соотношение раннедиастолических скоростей трансмитрального кровотока и тканевой допплерографии латеральной части фиброзного кольца митрального клапана, * – p<0,05.

Обращает на себя внимание в обследуемых нами группах увеличение с возрастом числа лиц с комбинированным поражением аортального и митрального клапанов. Распределение комбинированных пороков в первой и второй группах составило соответственно 4,9 и 10,3%.

При анализе этиологических причин выявленной нами клапанной патологии установлено, что в обследуемых группах преобладали склеродегенеративные изменения клапанов – у 87 пациентов (68%). Полученные данные соответствуют современным представлениям о том, что в настоящее время на первом месте среди всех причин приобретенных клапанных пороков находятся склеродегенеративные изменения [14].

В уже упомянутом исследовании «Euro Heart Survey on valvular heart diseas» склеродегенеративные изменения были ведущей причиной аортального стеноза (81,9%), аортальной недостаточности (50,3%) и митральной недостаточности (61,2%). Исключение составили лица с митральным стенозом, у которых основным этиологическим фактором был ревматизм (85,4) [12].

По нашим данным, ревматическая болезнь сердца в анамнезе у лиц старших возрастных групп с коронарной патологией встречалась всего у 36 пациентов (28%), причем удельный вес этой этиологии с возрастом уменьшался (с 36,6 до 24,13%). Отмечено увеличение распространенности этой этиологии у лиц старше 75 лет (от 56% в первой группе, до 73,56% во второй группе), что также соответствует данным литературы (*табл. 5*) [15].

У большинства пациентов в обеих группах при ЭхоКГ выявлен кальциноз аортального клапана (66% – в первой группе и 80% – во второй группе). В последние годы этой патологии уделяется особое внимание, что обусловлено не только негативным влиянием прогрессирующего кальциноза на гемодинамические характеристики клапана. В ряде исследований показано, что кальциноз аортального клапана связан с сердечно-сосудистым риском, наличием сахарного диабета и системного атеросклероза [15–18]. В этой связи обсуждается общность патогенетических механизмов кальциноза аортального клапана с атеросклерозом сосудов [19, 20].

Среди остальных причин клапанных пороков у лиц старших возрастных групп с коронарной патологией в обследуемых группах нами были отмечены следующие: первичный инфекционный эндокардит (ИЭ) – у 2 пациентов (1,6%), вторичный ИЭ, связанный с миксоматозными изменениями митрального клапана, – у 1 пациента (0,8%). Кроме того, у 1 пациента (1,6%) был выявлен врожденный порок сердца – двухстворчатый аортальный клапан. Указанные данные также сопоставимы с популяционными исследованиями [12] и свидетельствуют о необходимости внимательного обследования лиц старших возрастных групп на предмет клапанной патологии более редкой этиологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии у больных коронарной патологией пожилого и старческого возраста структурно-функциональных изменений миокарда, связанных с возрастом, многососудистым поражением коронарных артерий, наличием в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда, а также сопутствующей патологии (артериальная гипертензия).

При этом у лиц старше 75 лет отмечается прогрессирование коронарной патологии, систолической и диастолической дисфункции, кальциноза аортального клапана, комбинированных пороков аортального и митрального клапанов, а также увеличение числа лиц с гипертрофией левого желудочка.

Для выявления субклинической систолической дисфункции миокарда у больных коронарной патологией пожилого и старческого возраста может быть полезна эхокардиографическая оценка глобальной продольной деформации миокарда.

Таблица 4. Клапанные пороки сердца у больных коронарной патологией старших возрастных групп

	1-я группа (n = 41) 65–74 года		2-я группа (n = 87) старше 75 лет	
	n	%	n	%
Аортальный стеноз	9	21,9	32	36,7
Аортальная недостаточность	8	19,5	14	16,2
Сочетанный аортальный порок (стеноз + недостаточность)	6	14,6	10	11,5
Митральный стеноз	4	9,8	1	1,1
Митральная недостаточность	9	21,9	15	17,2
Сочетанный митральный порок (стеноз + недостаточность)	3	7,3	6	6,9
Комбинированные пороки (аортального и митрального клапанов)	2	4,9	9	10,3

Таблица 5. Этиология клапанных пороков сердца у больных коронарной патологией старших возрастных групп

Этиология	1-я группа (n = 41) 65–74 года		2-я группа (n = 87) старше 75 лет	
	n	%	n	%
Склеродегенеративные изменения	23	56,0	64	73,56
Ревматизм	15	36,6	21	24,13
Первичный ИЭ	1	2,44	1	1,14
Вторичный ИЭ (миксоматозные изменения митрального клапана)	1	2,44	-	-
Врожденный порок сердца (двухстворчатый аортальный клапан)	1	2,44	1	1,14

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dodson JA, Matlock DD, Forman DE. Geriatric Cardiology: An Emerging Discipline. *Can J Cardiol*, 2016, 32(9): 1056-1064.
2. Costantino S, Paneni F, Cosentino F. Ageing, metabolism and cardiovascular disease. *J Physiol*, 2016, 594(8): 2061-2073.
3. Бокерия Л.А., Олофинская И.Е. Скопин И.И., Никонов С.Ф. Анализ госпитальной летальности пациентов пожилого возраста после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*, 2007, 5: 8-11./ Bokeria LA, Olofinskaya IE. Skopin II, Nikonov SF. Analysis of hospital mortality of elderly patients after cardiac surgery using artificial circulation. *Grudnaya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*, 2007, 5: 8-11.
4. Шевченко Ю.Л., Бобров Л.Л., Обрезан А.Г., Никифоров В.С. Некоторые гемодинамические эффекты коррекции ишемии миокарда методом хирургической реваскуляризации. *Кардиология*, 2001, 41(7): 20-23. / Shevchenko YuL, Bobrov LL, Obrezan AG, Nikiforov VS. Some hemodynamic effects of myocardial ischemia correction by surgical revascularization. *Kardiologiya,* 2001, 41 (7): 20-23.
5. Nicolini F, Agostinelli A, Vezzani A, Manca T, Benassi F, Molardi A et al. The evolution of cardiovascular surgery in elderly patient: a review of current options and outcomes. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 736298.
6. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo 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.
7. Newman AB, Naydeck BL, Sutton-Tyrrell K, Feldman A, Edmundowicz D, Kuller LH. Coronary artery calcification in older adults to age 99: prevalence and risk factors. *Circulation*, 2001, 104(22): 2679-2684.
8. Никифоров В.С., Никищенкова Ю.В. Современные возможности speckle tracking эхокардиографиии в клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2017, 13(2): 248-255./ Nikiforov VS, Nikishchenkova YuV. Modern capabilities of speckle tracking echocardiography in clinical practice. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii*, 2017, 13 (2): 248-255.
9. Никифоров В.С., Марсальская О.А., Новиков В.И. Эхокардиографическая оценка деформации миокарда в клинической практике. СПб.: КультИнформПресс, 2015. 28 с. /Nikiforov VS, Marsalskaya OA, Novikov VI. Echocardiographic evaluation of myocardial deformation in clinical practice. SPb.: KultInformPress, 2015. 28 p.
10. Никифоров В.С., Никитин А.Э., Тыренко В.В., Свистов А.С. Ишемическая дисфункция миокарда. М.: АПКиППРО, 2005. 102 с. /Nikiforov VS, Nikitin AE, Tyrenko VV, Svistov AS. Ischemic dysfunction of the myocardium. Moscow: APKiPPRO, 2005. 102 p.
11. Никифоров В.С., Свистов А.С. Продольная функция и ремоделирование миокарда у больных с постинфарктным кардиосклерозом и влияние на них ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. *Кардиология СНГ*, 2004, 2(2): 114-121. /Nikiforov VS, Svistov AS. Longitudinal function and remodeling of the myocardium in patients with postinfarction cardiosclerosis and the impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors on them. *Kardiologiya SNG*, 2004, 2 (2): 114-121.
12. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*, 2003, 24(13): 1231-1243.
13. Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? *Eur Heart J*, 2005, 26(24): 2714-2720.
14. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J*, 2012, 33(19): 2451-96.
15. Messika-Zeitoun D, Bielak LF, Peyser PA, Sheedy PF, Turner ST, Nkomo VT et al. Aortic valve calcification: determinants and progression in the population. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(3): 642-648.
16. Nemcsik J, Farkas K, Kolossváry E, Járai Z, Egresits J, Borgulya G et al. Intracardiac calcification is a marker of generalized atherosclerosis. *Angiology*, 2007, 58(4): 413-419.
17. Olsen MH, Wachtell K, Bella JN, Gerdts E, Palmieri V, Nieminen MS et al. Aortic valve sclerosis relates to cardiovascular events in patients with hypertension (a LIFE substudy). *Am J Cardiol*, 2005, 95(1): 132-136.
18. Rossi A, Targher G, Zoppini G, Cicoira M, Bonapace S, Negri C et al. Aortic and mitral annular calcifications are predictive of all-cause and cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2012, 35(8): 1781-1786.
19. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, Sicks JR, O'Fallon WM, Wiebers DO et al. Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease? Insights from a population-based study. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38(3): 827-834.
20. Sathyamurthy I, Alex S. Calcific aortic valve disease: is it another face of atherosclerosis? *Indian Heart J*, 2015, 67(5): 503-506.

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 регионахРоссии),
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

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

Реклама

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 указывать 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.