

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



НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
РЫНКЕ РОССИИ
С 1995 ГОДА



РЕМЕДИУМ
ИЗДАТЕЛЬСТВО



КЛИФАР
БАЗЫ ДАННЫХ



РЕПРЕНТ
УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

С НАМИ ВЫ
УСПЕШНЕЕ!

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

www.remedium.ru



**МЕДИЦИНСКИЙ
СОВЕТ**
2017 | № 7

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



КАРДИОЛОГИЯ

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ • №7 (2017) • КАРДИОЛОГИЯ

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2017 ГОД

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ 2015 | № 4

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ 2015 | № 16

МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ 2016 | № 1

РЕМЕДИУМ ГРУППА КОМПАНИЙ

«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:
профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей. Периодичность выхода – **18 номеров в год.**
Годовая подписка на 2017 год – 6 534 руб.
Подписка на I полугодие 2017 года – 3 630 руб.

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

«Газеты, Журналы» Агентства «Роспечать»	индексы 48562, 70223
«Пресса России»	индекс 27871
«Каталог российской прессы Почта России»	индекс 35610

ТАКЖЕ ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

у официальных дилеров:

Ремедиум Северо-Запад
тел. в г. Санкт-Петербурге:
(812) 971-72-13,

РМВС-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 «Деловые издания»,
тел. (495) 685-59-78

ООО «Деловая пресса», г.
Киров, тел. (8332) 37-72-03

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

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

ЗАО «Руспресса»,
тел. (495) 729-47-00, тел. (495)
651-82-19

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

ПО ВСЕМ ИНТЕРЕСУЮЩИМ ВОПРОСАМ ОБРАЩАЙТЕСЬ В ОТДЕЛ ПОДПИСК

☎ (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/900-17				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №1–18 (январь – декабрь) 2017 год	комплект	1	6 534,00
		Итого		6 534,00
		Без налога (НДС)		–
		Сумма к оплате		6 534,00
К оплате: шесть тысяч пятьсот тридцать четыре рубля 00 коп.				
Реквизиты предприятия				
Реквизиты предприятия (Косарева Т.В.)				

ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ		
Получатель: ИНН7718825272\771801001 ООО «Ремедиум»	р/счет	40702810938290019569
Банк получателя: ПАО «Сбербанк России» г. Москва	БИК	044525225
	К/Сч. №	30101810400000000225

АРХИВ ЖУРНАЛА ДОСТУПЕН НА САЙТЕ

WWW.MED-SOVET.PRO

XII РОССИЙСКАЯ НАУЧНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «РЕАБИЛИТАЦИЯ И ВТОРИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА В КАРДИОЛОГИИ»

Российское Общество
Кардиосоматической
Реабилитации
и Вторичной
Профилактики (РосОКР)

Российское
кардиологическое
общество (РКО)

Российское научное
медицинское общество
терапевтов (РНМОТ)

Союз реабилитологов
России (СРР)

ФГБУ «Государственный
научно-
исследовательский
Центр профилактической
медицины»
Минздрава РФ

20-21 апреля 2017 г, Москва

Уважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в объединенной XII Российской научно-практической Конференции Российского общества кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики с международным участием «Реабилитация и вторичная профилактика в кардиологии», которая состоится 20-21 апреля 2017 г. в Москве.

ОСНОВНАЯ ТЕМАТИКА КОНФЕРЕНЦИИ:

- Достижения, нерешенные вопросы кардиореабилитации в России.
- Лечение и реабилитация больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями с сопутствующей патологией других органов.
- Вторичная профилактика при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.
- Сочетанная реабилитация при кардиальной и сопутствующей соматической патологии.
- Медикаментозная терапия в кардиологической реабилитации и вторичной профилактике.
- Реабилитация больных после хирургических вмешательств в связи с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.
- Реабилитация больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы на курортах и в санаториях.
- Патолофизиологические аспекты физических нагрузок, физических тренировок у кардиальных и кардиосоматических больных.
- Методы диагностики и контроля в реабилитации.

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ТЕЗИСОВ

1. Тезисы принимаются оргкомитетом до 1 марта 2017 г.
2. Объем тезисов - 1 страница (A4), поля сверху, снизу, справа и слева - 3 см. Пожалуйста, используйте шрифт Times New Roman 12 пт, через один интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы будут печататься факсимильно, без повторного набора и не будут подвергнуты редакторской правке.
3. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки - фамилия и инициалы авторов, без указания научных степеней и титулов; с новой строки - учреждение, город. Далее содержание тезисов: цель, методы исследования, полученные результаты, заключение. Не следует приводить ссылки на литературу. В названии тезисов не допускаются сокращения.
4. Тезисы принимаются только в электронном виде в формате Word на электронный адрес: E-mail: ERodzinskaya@gnicpm.ru (Родзинская Елена Михайловна, обязательно следует указать адрес для переписки, телефон, факс, электронный адрес).

Внимание! Тезисы должны быть получены оргкомитетом до 1 марта 2017 г.

- Заявку на бронирование мест в гостинице направлять по адресу оргкомитета, ведущему научному сотруднику Красницкому Владимиру Борисовичу. Тел.: 8 (499) 553-66-38; E-mail: VKrasnitsky@gnicpm.ru
- Заявки на выступления направлять до 1 февраля 2017 г. по адресу оргкомитета, зам. председателя Конференции - д.м.н., профессору Бубновой Марине Геннадьевне: факс: (495) 624-01-15; E-mail: MBubnova@gnicPM.ru, или д.м.н., профессору Аронову Давиду Мееровичу: DAronov@gnicPM.ru.

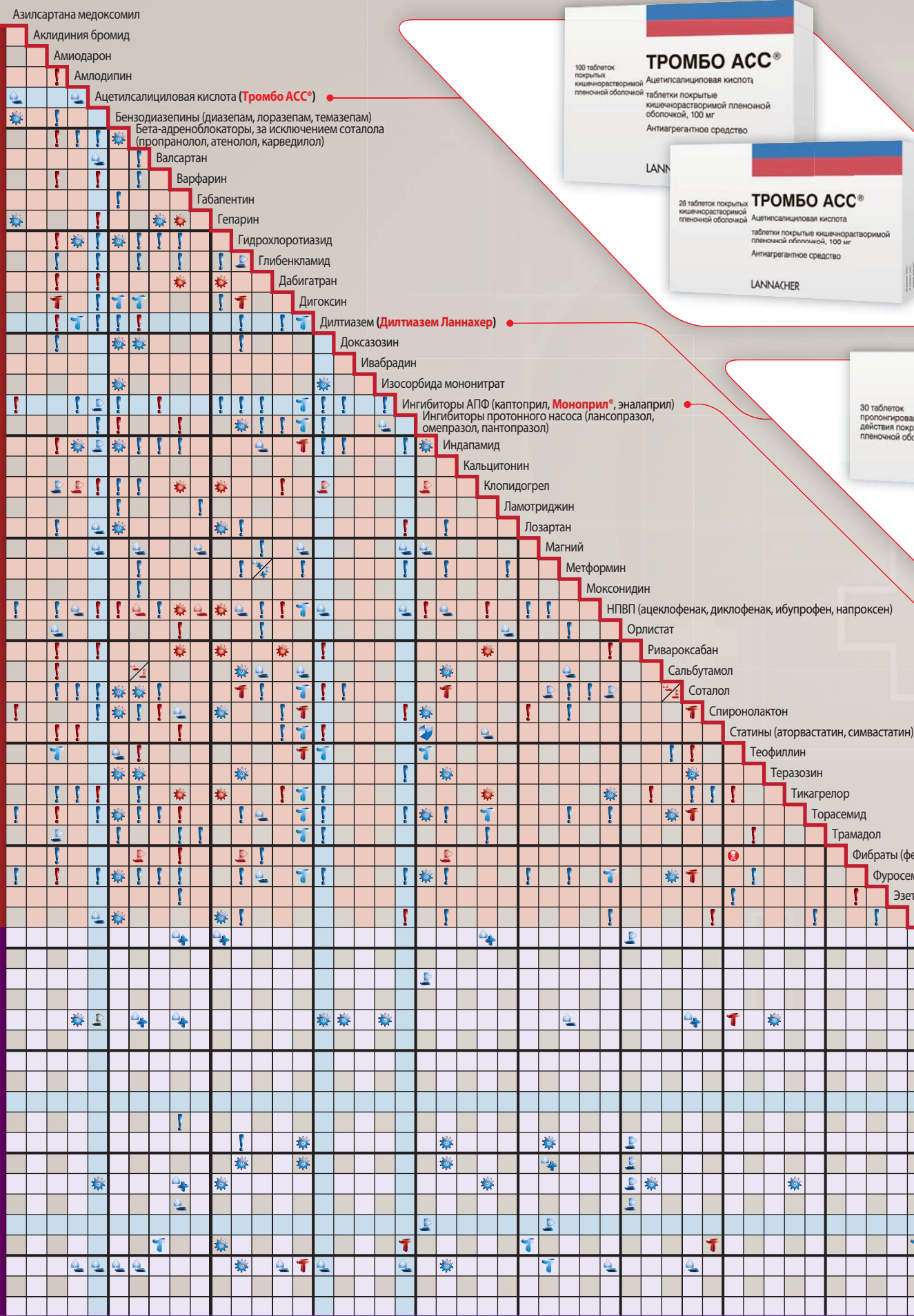
Участникам конференции выдается сертификат НМО с образовательными кредитами.

Адрес оргкомитета: 101000 Москва, Петроверигский пер., 10, стр. 3 ФГБУ ГНИЦ профилактической медицины Минздрава РФ, оргкомитет научной конференции.
Тел./факс: (495) 624-01-15, (499) 553-67-52,
E-mail: MBubnova@gnicPM.ru (проф. М.Г. Бубнова)
DAronov@gnicPM.ru (проф. Аронов Д.М.)
ERodzinskaya@gnicpm.ru (н.с. Родзинская Е.М.).

Адрес проведения конференции:
Центральный Дом ученых РАН: Москва, ул. Пречистенка, д. 16.
Проезд: ст. метро Кропоткинская, далее пешком (700 м) или троллейбус № 15 до остановки «Дом ученых».

Реклама

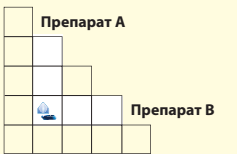
Информация о конференции размещена на сайте РосОКР: www.rosokr.ru



КРАТКОЕ РУКОВОДСТВО ПО ВЗАИМОДЕЙСТВИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В КАРДИОЛОГИИ, И ВИТАМИНОВ

Как пользоваться этой диаграммой

Взаимодействие двух лекарственных препаратов обозначается символом, расположенным на пересечении соответствующих столбца и строки. Символ соответствует типу взаимодействия. Расположенная рядом стрелка указывает на лекарство, действие которого изменяется. Рассмотрим пример, изображенный на фрагменте диаграммы справа. Здесь показано, что Препарат В снижает эффективность Препарата А. Синий цвет символа обозначает, что интенсивность данного взаимодействия может быть от минимальной до умеренной.



Символы

- Противопоказано/Опасно
- Усиление действия
- Ослабление действия
- Токсическая реакция
- Отдельные случаи взаимодействия
- Осторожно! Возможно взаимодействие
- Кумулятивный эффект

Цвет

- Интенсивное взаимодействие
- Минимальное или умеренное взаимодействие
- Тип взаимодействия не установлен

Данная диаграмма может использоваться как справочное пособие по возможностям и наиболее распространенным взаимодействиям лекарственных средств. Выраженная точка зрения не может быть приписана редактору или спонсору издания. Использовать диаграмму необходимо в соответствии с рекомендациями, приведенными в инструкции по медицинскому применению каждого препарата. Информация в данной диаграмме постоянно обновляется. Всегда используйте только последнюю версию.

Примечание: Авторы и издатель приложили все усилия, чтобы использовать только научно обоснованную информацию о взаимодействиях лекарственных препаратов в соответствии с принятыми стандартами и нормами практики на момент публикации. Однако читатель обязан всегда сверять эти сведения с официальной информацией производителя о лекарственном препарате. Автор(ы), редакторы, издатель и спонсор не несут ответственность за ошибки, упущения или последствия от использования данной диаграммы.

built by
doctors™

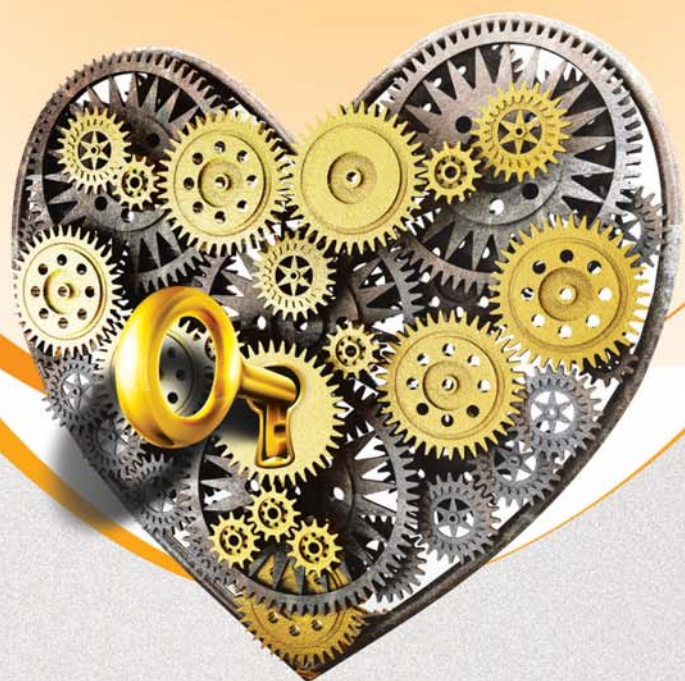
РЕМЕДИУМ
ГРУППА КОМПАНИЙ



МОНОПРИЛ

ФОЗИНОПРИЛ НАТРИЯ 20 мг, ТАБ. №28

- **Двойной путь выведения¹** – подходит пациентам с почечной и печеночной патологией
- **Высокий органопротективный эффект²**
- **иАПФ для лечения артериальной гипертензии и сердечной недостаточности¹**



Ключ к сердцу пациента



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ

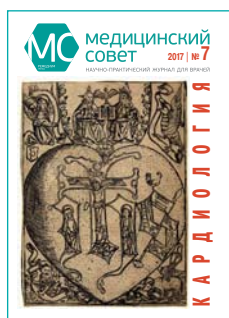
1. Более подробная информация – в инструкции по медицинскому применению

2. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН, 2013

КРАТКОЕ РУКОВОДСТВО

по взаимодействию лекарственных препаратов,
применяемых в кардиологии, и витаминов





№7 2017

16+

СОДЕРЖАНИЕ

■ НОВОСТИ. ОТКРЫТИЯ И СОБЫТИЯ 4

■ АТЕРОСКЛЕРОЗ

М.В. ЕЖОВ

Последние достижения в ведении атеросклероза и гиперлипидемии. 5

■ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Н.А. ДЖАИАНИ

Применение кандесартана в кардиологической практике. 12

С.А. БЕРНС, Р.И. СТРЮК

Место фозиноприла в лечении пациентов с артериальной гипертензией с позиций доказательной медицины. 17

Ю.А. КАРПОВ, О.С. БУЛКИНА

Комбинированная терапия АГ в клинической практике. 20

■ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

О.Л. БАРБАРАШ, В.В. КАШТАЛАП

Пациент с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и консервативным ведением. Медикаментозные возможности улучшения прогноза. 28

С.В. ШАЛАЕВ

Ривароксабан в долгосрочной профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных острым коронарным синдромом. 39

■ ТРОМБОЗЫ И ТРОМБОЭМБОЛИИ

Н.А. НОВИКОВА, А.С. ШИЛОВА

Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений в терапевтической практике. 43

М.Ю. ГИЛЯРОВ, Е.В. КОНСТАНТИНОВА

Каким образом новые подходы к терапии тромбоэмболии легочной артерии влияют на исходы заболевания? 48

М.Ю. ГИЛЯРОВ, Е.В. КОНСТАНТИНОВА

Пероральные антикоагулянты в лечении венозных тромбоэмболических осложнений: фокус на апиксабан. 56

■ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

К.А. ГЯМДЖЯН, В.Г. КУКЕС, М.Л. МАКСИМОВ

Клиническая ценность определения галектина-3 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. 63

С.Д. МАЯНСКАЯ

Новые возможности медикаментозного лечения острой декомпенсации сердечной недостаточности. Опыт применения препарата серелаксин. Клинический случай. 69

Д.И. ТРУХАН, Е.Л. ДАВЫДОВ, А.Л. МАЗУРОВ

Миокардиальный цитопротектор триметазидин МВ – препарат, повышающий эффективность лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца. 75

■ ПРАКТИКА

И.С. ЯВЕЛОВ

Непрерывное мониторирование ЭКГ: что говорят клинические рекомендации. 84

Л.О. МИНУШКИНА

Первичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний и антитромбоцитарная терапия. Клиническая лекция. 89

Д.А. ДОРОШЕНКО, А.Р. ЗУБАРЕВ, О.Б. ЛАПЧКИНА

Субклиническая систолическая дисфункция левого желудочка у беременных с преэклампсией без протеинурии. Возможности эхокардиографии в ранней диагностике. 94

■ ДИССЕРТАНТ

Т.В. ВЛАСОВА, В.В. ШКАРИН, Е.В. СОЛОВЬЕВА, С.В. РОМАНОВА, Т.Ю. МАКАРОВА

Кардиоваскулярные и гастроинтестинальные связи: прогностическая значимость для коморбидного больного. 98

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

Ретроспективный анализ больных гипертонической болезнью, осложненной транзиторными ишемическими атаками. 102



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»

Главный редактор номера: И.С. ЯВЕЛОВ, д.м.н.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

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

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

Тел./факс: (495) 780-34-25/26/27 (многоканальный).
Для корреспонденции: Россия, 105082, Москва, а/я 8. www.remedium.ru, med-sovet.pro
Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.
Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.
ISSN 2079-701X
Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ.
Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции, исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия издательства не допускается.
Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.
Материалы, помеченные знаком , публикуются на правах рекламы.
Номер подписан в печать 21 марта 2017 г. Тираж 40 000 экз. Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита ABC 

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2017

Автор обложки: Владимир Цеслер ©

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

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

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



Глубокоуважаемые коллеги!

Перед вами очередной номер научно-практического журнала «Медицинский совет. Кардиология». Номер приурочен к V Международному образовательному форуму «Российские дни сердца».

Сердечно-сосудистая патология продолжает удерживать лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности. Всему медицинскому сообществу приходится прикладывать максимум усилий по борьбе с этим недугом.

В журнале рассмотрены многие актуальные на сегодняшний день вопросы, касающиеся артериальной гипертензии, острого коронарного синдрома, нарушений липидного обмена, сердечной недостаточности, тромбоэмболических осложнений, легочной гипертензии и др.

Мы надеемся, что публикуемые материалы окажутся полезными врачам разных специальностей и позволят расширить представления о патогенезе, профилактике и современных подходах к диагностике и лечению ряда распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы.

**Игорь Семенович Явелов,
доктор медицинских наук**

КОМПАНИЯ BIOCAD ЗАПУСТИЛА ИНФОРМАЦИОННУЮ СИСТЕМУ МАРКИРОВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

В середине марта биотехнологическая компания BIOCAD запустила в рабочем режиме для трех своих препаратов систему Track&Trace. Это пилотный проект в рамках эксперимента по маркировке контрольными (идентификационными) знаками и мониторингу за оборотом отдельных видов лекарственных препаратов для медицинского применения. Теперь все поставки препаратов на основе моноклональных антител компании BIOCAD до дистрибьюторов и от дистрибьюторов до конечного потребителя можно будет отслеживать в этой системе благодаря специальному DataMatrix-коду на упаковке. «Track&Trace поможет отслеживать путь каждой упаковки, бороться с контрафактом и серыми схемами. Запуск системы маркировки не приведет к удорожанию препаратов, при этом он сделает рынок более прозрачным. Мы решили первыми запустить подобный проект. В дальнейшем к нему подключатся и остальные участники рынка», – комментирует проект генеральный директор биотехнологической компании BIOCAD Дмитрий Морозов. На сегодняшний день многие дистрибьюторы уже подписали соглашения с компанией BIOCAD об участии в проекте и приобрели оборудование для сканирования кода. Ожидается, что в ближайшее время остальные дистрибьюторы также подключатся к системе. Напомним, что добровольный проект по маркировке лекарственных препаратов стартовал в России в 2017 г. Компания Biocad первой начала наносить специальные идентификационные знаки на лекарственные препараты. По этой маркировке покупатель сможет при помощи своего смартфона или сканера в аптеке проверить легальность препарата, а также срок его годности. Предполагается, что с 2018 г. маркировка лекарств станет обязательной для всех препаратов из перечня ЖНВЛП.



РИВАРОКСАБАН ПРЕВЗОШЕЛ ПО ЭФФЕКТИВНОСТИ АСК В ПРОФИЛАКТИКЕ ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ

Пероральный антикоагулянт ривароксабан аналогичен по безопасности ацетилсалициловой кислоте (АСК), но превосходит его по эффективности в профилактике рецидива венозной тромбоэмболии. Об этом свидетельствуют результаты исследования, опубликованные в New England Journal of Medicine.

Для участия в исследовании было отобрано 3 396 пациентов с диагностированной венозной тромбоэмболией. В зависимости от группы пациенты ежедневно получали ривароксабан (20 или 10 мг) или АСК (100 мг) в течение 6–12 месяцев. Первичной конечной точкой оценки эффективности был показатель развития повторных эпизодов венозной тромбоэмболии, а безопасность терапии оценивалась по частоте случаев кровотечений.

Согласно собранным результатам, среди пациентов, принимавших ривароксабан в дозировке 20 мг/сут, рецидив венозной тромбоэмболии был отмечен у 1,5%, а среди принимавших ривароксабан в дозировке 10 мг/сут – 1,2%. При этом в группе пациентов, проходивших лечение АСК, частота рецидива заболевания достигала 4,4%. Оценка профиля безопасности лекарственных средств показала, что кровотечения в ривароксабан-группах были зафиксированы примерно у 0,4–0,5% пациентов (в зависимости от дозировки), а в группе терапии АСК – у 0,3%.



ОБНОВЛЕНЫ РЕКОМЕНДАЦИИ АМЕРИКАНСКОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ

Американская диабетическая ассоциация (ADA) рекомендовала использование метформина в качестве терапии первой линии для пациентов с диабетом 2-го типа, пишет MedicalXpress. Согласно обновленным рекомендациям, монотерапию метформином следует начинать в момент диагностирования диабета у всех пациентов, если нет противопоказаний.

Собранные факты свидетельствуют о том, что метформин является эффективным, безопасным и недорогим средством, способствующим снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний и смерти у больных диабетом.

В Американской диабетической ассоциации отмечают, что у пациентов с уровнем HbA1c выше 9% и без соответствующей симптоматики назначение двухкомпонентной комбинации ЛС может рассматриваться как средство для быстрого достижения целевого уровня HbA1c. При уровне глюкозы натощак выше 16,7 ммоль/л или уровне HbA1c выше 10%, а также при наличии симптомов полиурии, полидипсии, потери веса необходимо рассмотреть возможность использования комбинированной терапии с инсулином.

Инсулин целесообразно начинать с 10 ед. базального инсулина в день, постепенно увеличивая дозировку на 10–15% один или два раза в неделю до достижения целевого показателя уровня глюкозы в крови натощак.



РОСЗДРАВНАДЗОР: УТВЕРЖДЕН НОВЫЙ ПОРЯДОК ПРОВЕДЕНИЯ ФАРМАКОНАДЗОРА

Министерство юстиции РФ 20 марта 2017 г. зарегистрировало приказ Росздравнадзора «Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора». Порядок расширяет требования к представлению в Росздравнадзор срочной отчетности о нежелательных реакциях и периодической отчетности по безопасности лекарственных препаратов, говорится в материале ведомства.

Документом устанавливаются требования к согласованию планов управления рисками, предоставляемых держателями регистрационных удостоверений в Росздравнадзор при выявлении проблем безопасности лекарственных средств. Приказ также регламентирует деятельность Росздравнадзора по анализу поступающих данных о безопасности лекарственных препаратов и подготовке рекомендаций Минздраву по ограничению обращения ЛС в случае, если риск их применения превышает возможную пользу.



ПОСЛЕДНИЕ ДОСТИЖЕНИЯ

В ВЕДЕНИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ГИПЕРЛИПИДЕМИИ

Несмотря на положительную тенденцию последнего десятилетия, смертность от болезней системы кровообращения в Российской Федерации остается высокой: в 2016 г. 616 случаев на 100 тыс. человек с абсолютными потерями около 900 тыс. человек, из них примерно 50% от ишемической болезни сердца (ИБС). Важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний играет атеросклероз, который начинает поражать артериальное русло уже в молодом возрасте. Основными модифицируемыми факторами риска атеросклероза являются гиперлипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение. Для коронарного атеросклероза ведущим фактором риска служит холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП). По данным исследования EUROASPIRE III, в России у 65% больных ИБС выявляется гиперхолестеринемия (ХС ЛНП – более 3 ммоль/л). В соответствии с данными многочисленных крупных рандомизированных исследований и метаанализов имеются доказательства пользы снижения ХС ЛНП как в первичной, так и во вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений с помощью статинов как основного класса гиполипидемических препаратов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, гиперлипидемия, холестерин липопротеидов низкой плотности, эволокумаб.

M.V. EZHOV, Research Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow

Recent progress in the management of atherosclerosis and hyperlipidemia

Despite the positive trend over the last decade, mortality from the circulatory system diseases in the Russian Federation remains high: in 2016, 616 cases per 100 thousand people were registered, with an absolute loss of about 900 thousand people, of whom nearly 50% died from coronary artery disease (CAD). Atherosclerosis plays a critical role in the development of cardiovascular disease, as the damage to the arterial bed begins early - already at a young age. The major modifiable risk factors for atherosclerosis are hyperlipidemia, hypertension, diabetes, smoking. The leading risk factor for coronary atherosclerosis is low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). According to EUROASPIRE III, in Russia, hypercholesterolemia is found in 65% of patients with CAD (LDL-C above 3 mmol/l). According to many large randomized trials and meta-analyses, there is evidence that statins which constitute the major class of lipid-lowering drugs are effective in the reduction of LDL-C in both primary and secondary prevention of cardiovascular events.

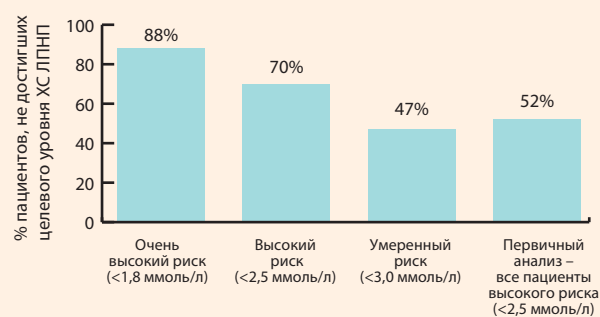
Keywords: coronary artery disease, atherosclerosis, hyperlipidemia, low-density lipoprotein cholesterol, evolokumab.

Эпидемиологическое исследование DYSIS (DYSlipidemia International Study) было проведено в нескольких европейских странах, включая Россию, и было посвящено оценке эффективности контроля гиперлипидемии у 1 586 амбулаторных пациентов, получающих статины. Согласно критериям рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза (ESC/EAS) 2011 г. по ведению дислипидемии, частота достижения целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) (<1,8 ммоль/л) у пациентов очень высокого риска составила 12%, высокого риска (<2,5 ммоль/л) – 30%, умеренного риска (<3,0 ммоль/л) – 53%, то есть у лиц очень высокого и высокого риска сердечно-сосудистых осложнений вероятность достижения целевых значений ХС ЛНП в реальной клинической практике низка (рис. 1).

Причин этому может быть несколько: а) плохая приверженность терапии со стороны больных, б) боязнь назначения высоких доз статинов врачами, в) стоимость высокоинтенсивного режима статинов и их комбинации с эзетимибом, г) невозможность достижения целевого уровня ХС ЛНП при исходно высоких его значениях. Согласно исследованию Национального общества по изучению атеросклероза (НОА) совместно с независимой лабораторией

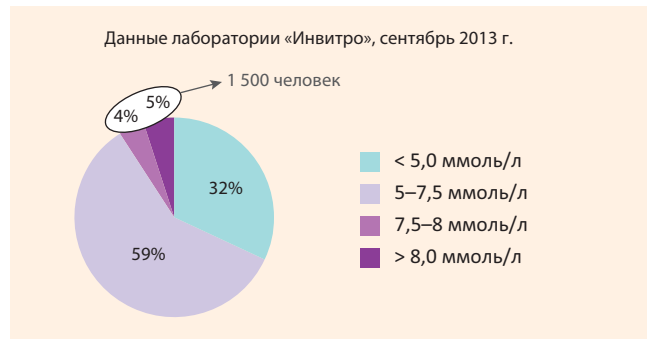
«ИНВИТРО» из 18 тыс. человек, сдавших анализ крови для определения липидного спектра в сентябре 2013 г., уровень общего холестерина $\geq 7,5$ ммоль/л был выявлен у 1 505 человек (8,4%) (рис. 2). При выраженной гиперхолестеринемии, в т. ч. при ХС ЛНП $\geq 4,9$ ммоль/л, необходимо

Рисунок 1. DYSIS RUSSIA – результаты дополнительного анализа: 88% пациентов очень высокого риска НЕ достигают целевого уровня ХС ЛНП



Сохраняющиеся нарушения показателей липидного спектра у пациентов с дислипидемией, получающих статины, в реальной клинической практике в Российской Федерации (российская часть исследования DYSIS). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. № 4, 2012

Рисунок 2. Распределение лиц по уровню общего холестерина в г. Москве (n = 18 000)



заподозрить и исключить семейную гиперхолестеринемию (СГХС), генетически детерминированное нарушение метаболизма липопротеидов, обусловленное мутациями генов, кодирующих: рецептор ЛНП – *LDLR*, апобелок В100 – *APOB* и пропротеин конвертазу субтилизин/кексинового типа 9 – *PCSK9*. Изменения в этих генах носят доминантный тип наследования и проявляются клинически как гетеро- и гомозиготные формы СГХС. В 2014 г. НОА инициировало наблюдательное исследование «Российская научно-исследовательская программа по своевременной диагностике и лечению больных семейной гиперхолестеринемией: Российский регистр по семейной гиперхолестеринемии (РосСГХС)», регистрация на ClinicalTrials.gov, NCT02208869. На основании данных Программы были разработаны и опубликованы Национальные рекомендации по диагностике и лечению СГХС. Результаты Программы будут способствовать увеличению информированности врачей и населения о вреде гиперхолестеринемии и улучшению качества оказываемой помощи больным СГХС в России.

Больные СГХС являются основными кандидатами для применения нового класса гиполипидемических препаратов, моноклональных антител к пропротеиновой конвертазе субтилизин/кексинового типа 9 (*PCSK9*). Данный фермент был впервые описан в 2003 г., когда был открыт новый тип аутосомно-доминантной СГХС, сопровождавшейся ранней ИБС и мутацией с усилением функции «gain-of-function». Показано, что *PCSK9* синтезируется в гепатоцитах, выходит на их поверхность, где связывается с рецепторами к ЛНП. Рецепторы захватывают ЛНП, заносят их внутрь гепатоцитов и в норме снова выходят на поверхность этих клеток. Однако рецептор, который связан с *PCSK9*, на поверхность клеток не выходит, а попадает в лизосому, где разрушается. Количество рецепторов к ЛНП снижается, следовательно, количество ЛНП

увеличивается, что ведет к развитию и прогрессированию атеросклероза. Впоследствии были описаны мутации с потерей функции *PCSK9* «loss-of-function», при которых, напротив, отмечались крайне низкие значения ХС ЛНП и отсутствие атеросклеротических изменений, а также снижение риска развития ИБС на 47–88%. В результате последующих интенсивных исследований был разработан новый класс препаратов – моноклональные антитела к *PCSK9*, два первых представителя которого эволокумаб и алирокумаб прошли 3 фазы клинических исследований. Для эволокумаба ключевыми исследованиями в рамках научной программы PROFICIO явились: LAPLACE (возможность использования комбинированной терапии), MENDEL (монотерапия антителами к *PCSK9*), GAUSS (использование антител при непереносимости статинов), RUTHERFORD (лечение пациентов с гетерозиготной СГХС), TESLA (лечение пациентов с гомозиготной СГХС), DESCARTES (оценка безопасности), OSLER (открытое продленное исследование), FOURIER (вторичная профилактика), GLAGOV (влияние терапии на атерому) (рис. 3). В исследовании RUTHERFORD-2, в частности, показано, что терапия эволокумабом подкожно в дозе 140–420 мг 1–2 раза в месяц у лиц с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией приводит к снижению уровня общего ХС ЛНП на 56–61% (рис. 4, 5), холестерина, не связанного с ЛВП, – на 55%, триглицеридов – на 12–20%, апобелка В – на 46–49%, липопротеида(а) – на 28–32% (рис. 6). Аналогичные результаты были получены в исследовании GAUSS у лиц с при непереносимостью статинов (рис. 7, 8). В исследовании LAPLACE эволокумаб обеспечивал значимое дополнительное снижение уровня ХС ЛНП вне зависимости от типа и дозы статина, на фоне которого он назначался (рис. 9). При использовании эволокумаба в комбинации со статинами целевых значений ХС

Рисунок 3. Программа PROFICIO

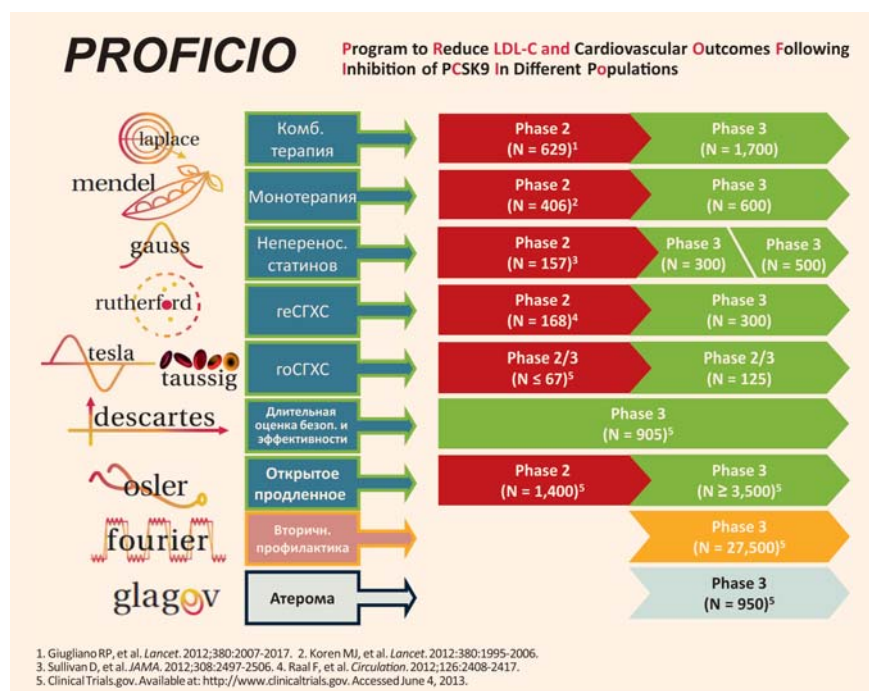
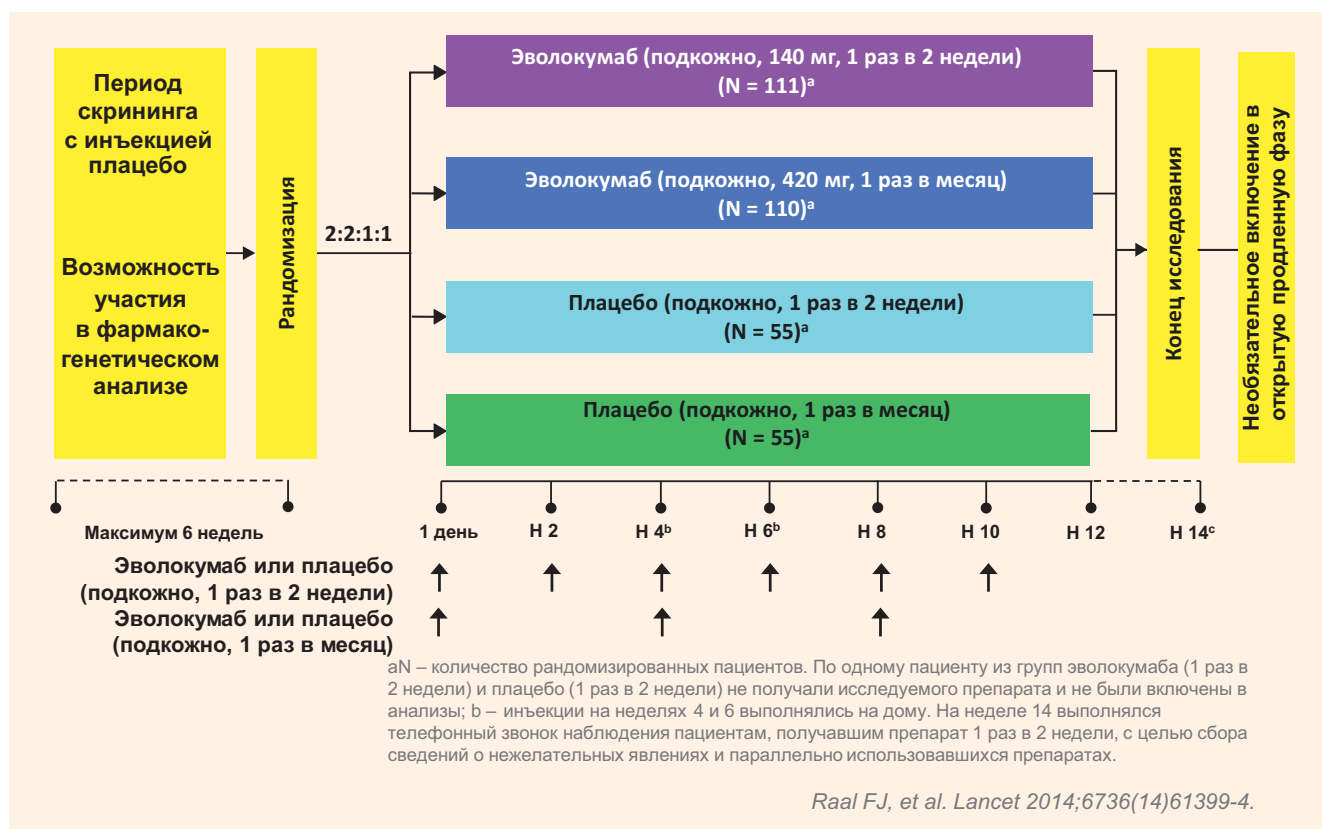


Рисунок 4. Исследование RUTHERFORD-2: дизайн



ЛНП удалось достигать вплоть до 94% пациентов (рис. 10). При продлении наблюдения за больными, получавшими эволюкумаб или плацебо во 2-й и 3-й фазе клинических исследований в рамках протокола OSLER, было продемонстрировано снижение риска сердечно-сосудистых осложнений на 53% в течение года применения эволюкумаба (рис. 11–13). Необходимо подчеркнуть, что

эволюкумаб хорошо переносился во всех исследуемых популяциях, в том числе среди пациентов с СГХС и непереносимостью статинов (рис. 14).

В 2015 г. эволюкумаб был разрешен к применению в США и Европе, а с 2016 г. – в Российской Федерации. В рекомендациях, выпущенных в 2016 г. европейскими обществами кардиологов и атеросклероза, ингибиторы PCSK9 следует назначить при очень высоком сердечно-сосудистом риске и недостижении целевого уровня ХС ЛНП при максимально переносимой дозе статинов в комбинации с эзетимбом или непереносимости статинов. Согласно мнению экспертов, основными категориями больных для применения моноклональных антител к PCSK9 являются: СГХС, непереносимость статинов, прогрессирование атеросклероза и/или ИБС с сохранением высокого уровня ХС ЛНП и/или высоким содержанием липопротеида(а), несмотря на проводимую липид-снижающую терапию (рис. 15).

Принимая во внимание высокую эффективность и потребность у категории больных очень высокого риска, НОА при поддержке компании «Амджен» инициировало первое в РФ открытое исследование эволюкумаба

Рисунок 5. RUTHERFORD-2: снижение ХС ЛНП на 56–61% на фоне эволюкумаба у лиц с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией

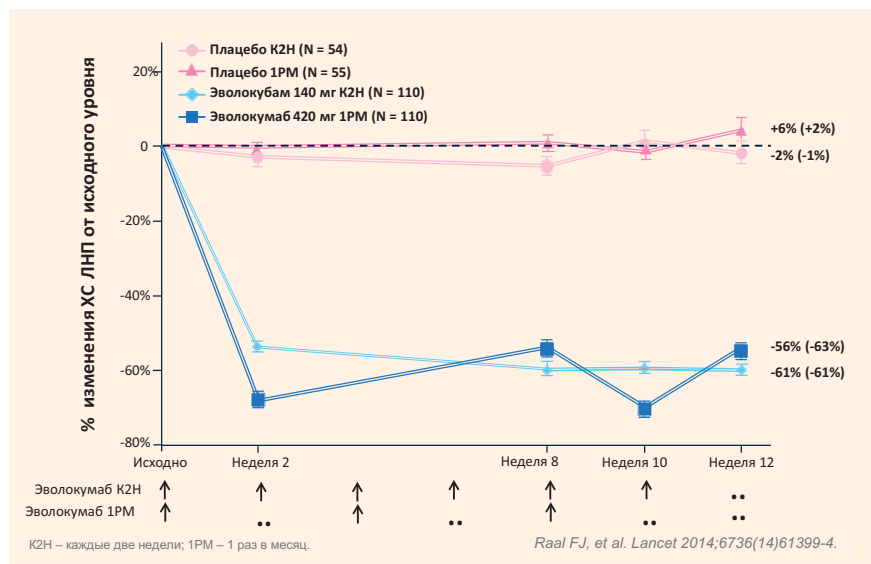
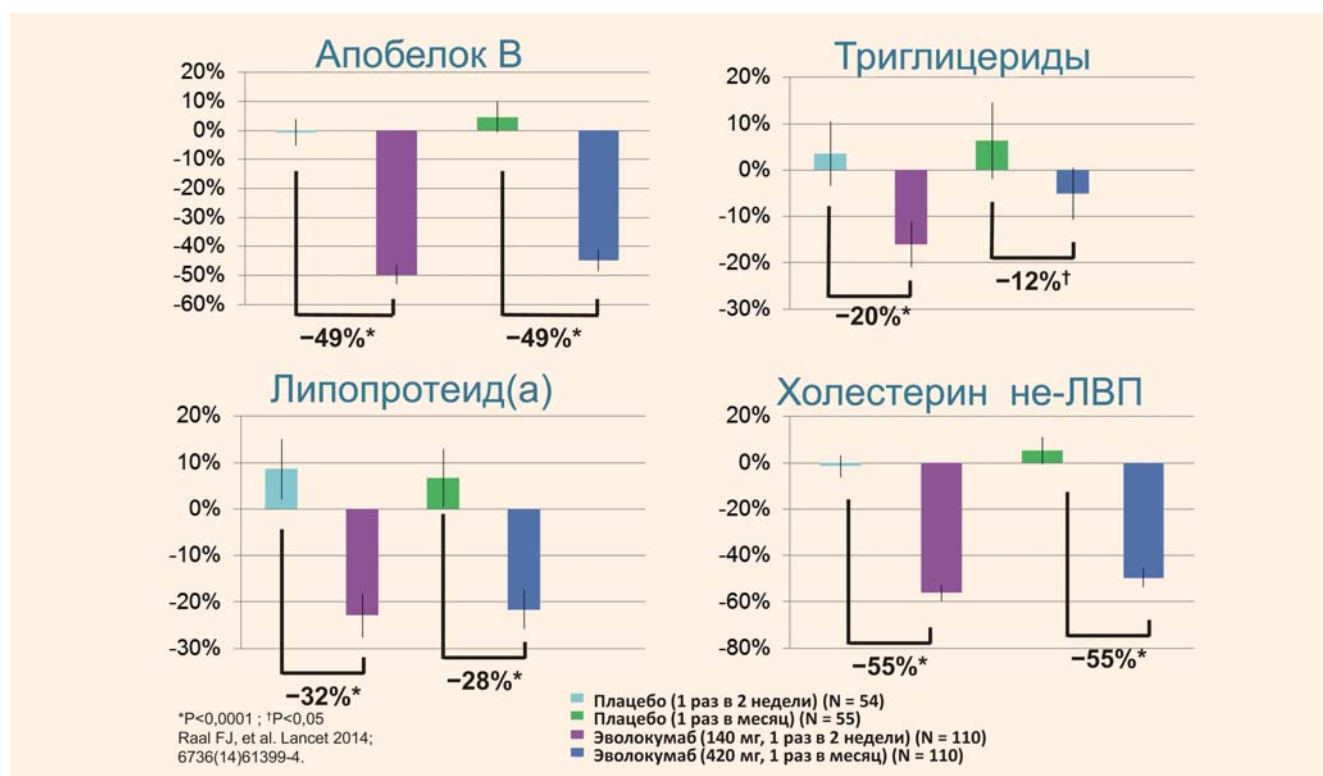
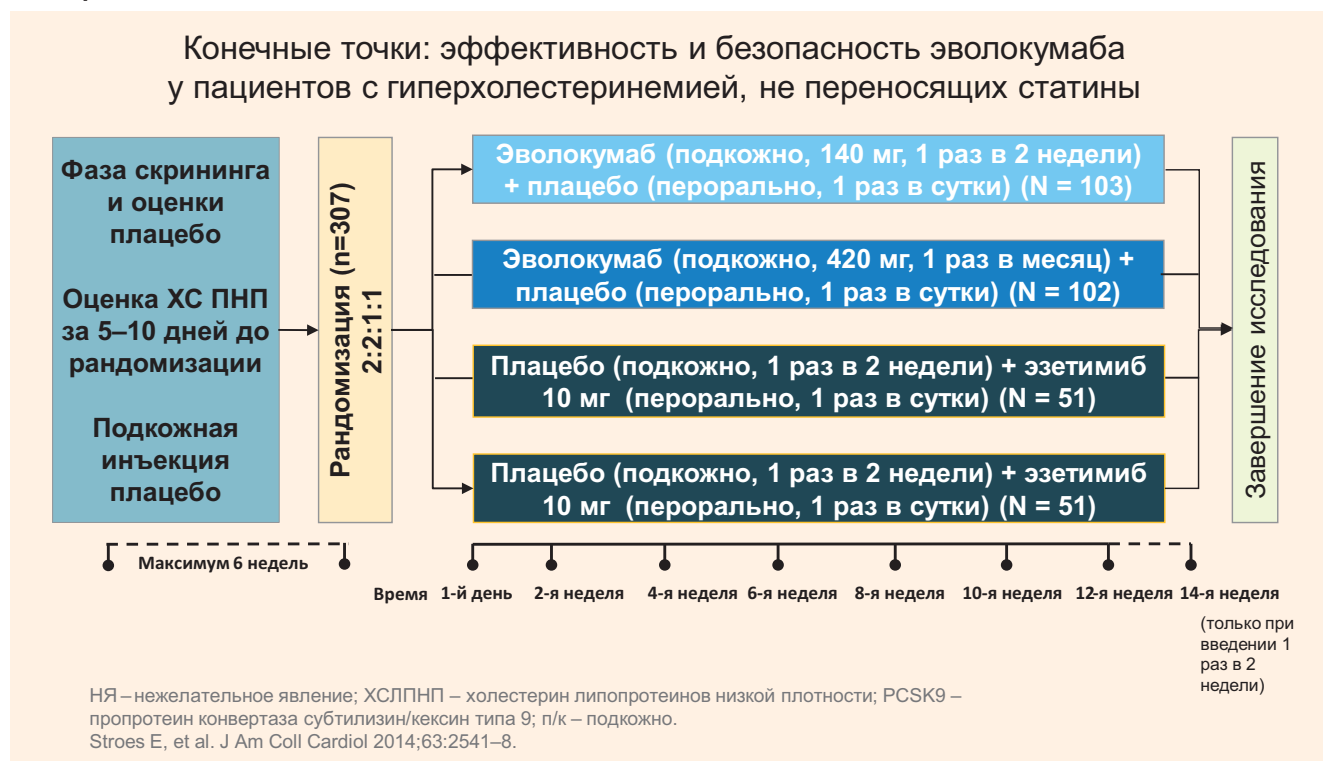


Рисунок 6. RUTHERFORD-2: положительная динамика липидов крови при применении эволокумаба**Рисунок 7.** Исследование GAUSS-2: достижение целевых значений при использовании антитела к PCSK9 у пациентов, не переносящих статины

у лиц с очень высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. Всего в исследование после консилиума лечащих врачей было включено 20 больных: с гомозигот-

ной и гетерозиготной СГХС, с прогрессирующей ИБС и высоким уровнем липопротеида(а), а также с непереносимостью статинов. В зависимости от характера заболевания

Рисунок 8. Эволокумаб снижал ХС ЛНП на 53–56% и значительно превосходил эзетимиб

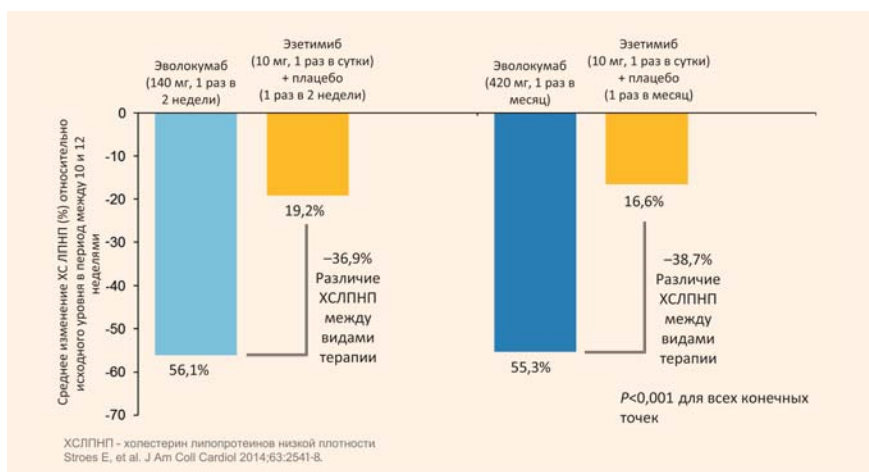


Рисунок 9. LAPLACE-2: среднее снижение ХС ЛНП на 60% на эволокумабе независимо от интенсивности базовой терапии

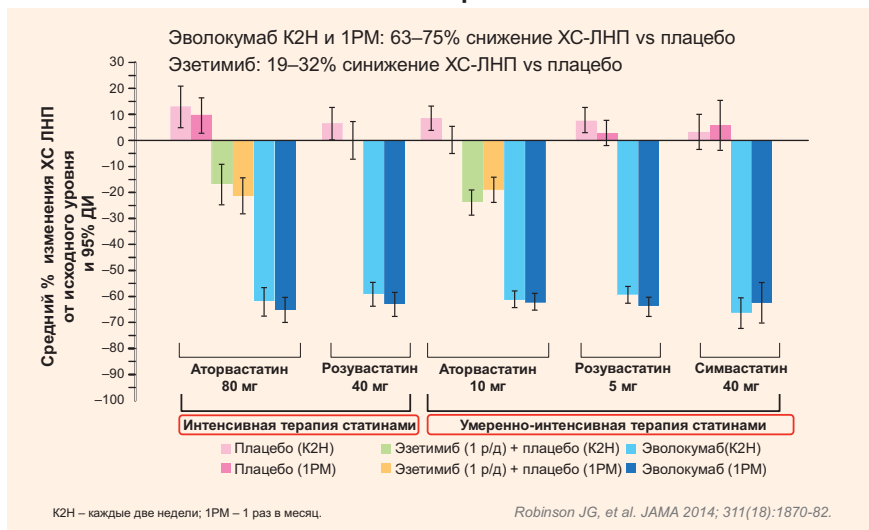
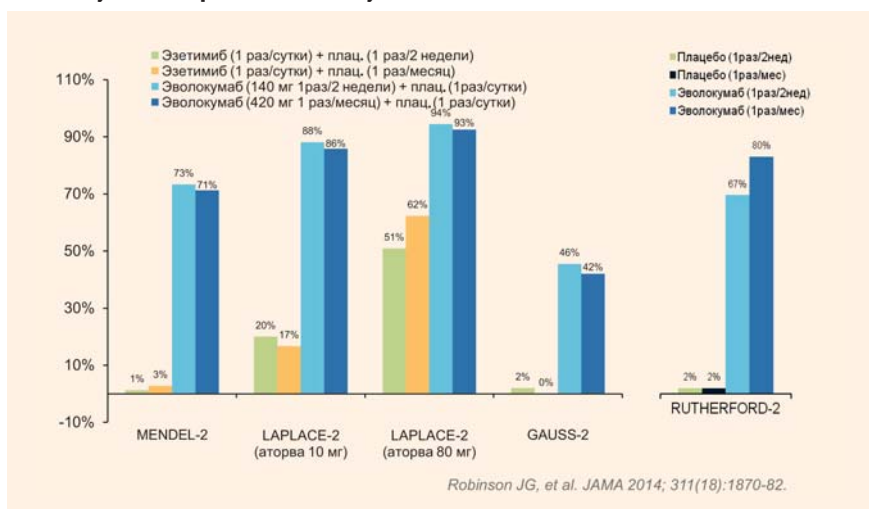


Рисунок 10. Достижение ХС-ЛНП < 1,8 ммоль/л в исследованиях эволокумаба III фазы отмечено у подавляющего большинства



прием препарата был одобрен в течение 6–12 месяцев по схеме 140 мг подкожно 1 раз в 2 недели или 420 мг подкожно 1 раз в месяц. Все больные удовлетворительно переносили подкожные инъекции эволокумаба без каких-либо побочных эффектов. Было отмечено снижение уровня ХС ЛНП на 60–65% у лиц с гетерозиготной СГХС, на 20–30% – при гомозиготной форме СГХС. При этом у всех больных исходно была комбинированная терапия аторвастатином 40–80 мг или розувастатином 20–40 мг и эзетимибом 10 мг. Монотерапия эволокумабом у 2 пациентов с непереносимостью статинов также привела к снижению ХС ЛНП на 55–60%.

Наконец, в марте 2017 г. были представлены результаты рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk). В 49 странах было включено 27 564 больных клинически значимым атеросклеротическим поражением сосудов и уровнем ХС ЛНП выше 1,8 ммоль/л. Больные в соотношении 1:1 принимали эволюкумаб или плацебо подкожно в течение 2,2 года (медиана наблюдения). К 48-й неделе на фоне эволюкумаба отмечено снижение ХС ЛНП на 59% (от 2,4 ммоль/л исходно до 0,78 ммоль/л, $p < 0,001$). Частота первичной (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, реваскуляризация миокарда) и вторичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт) была ниже на фоне эволюкумаба в сравнении с плацебо на 15 и 20% соответственно (степень риска 0,85; 95% доверительный интервал 0,79–0,92 и 0,80; 0,73–0,88; $p < 0,001$). Столь существенное снижение холестерина не сопровождалось значимыми факторами риска побочных эффектов.

Таким образом, одним из важнейших достижений последнего десятилетия стало открытие фермента PCSK9 – модулятора функции рецепторов к ЛНП в печени. Определенный тип мутаций гена PCSK9, связанный с усилением активности фермента, приводит к выраженному повыше-

Рисунок 11. Дизайн OSLER

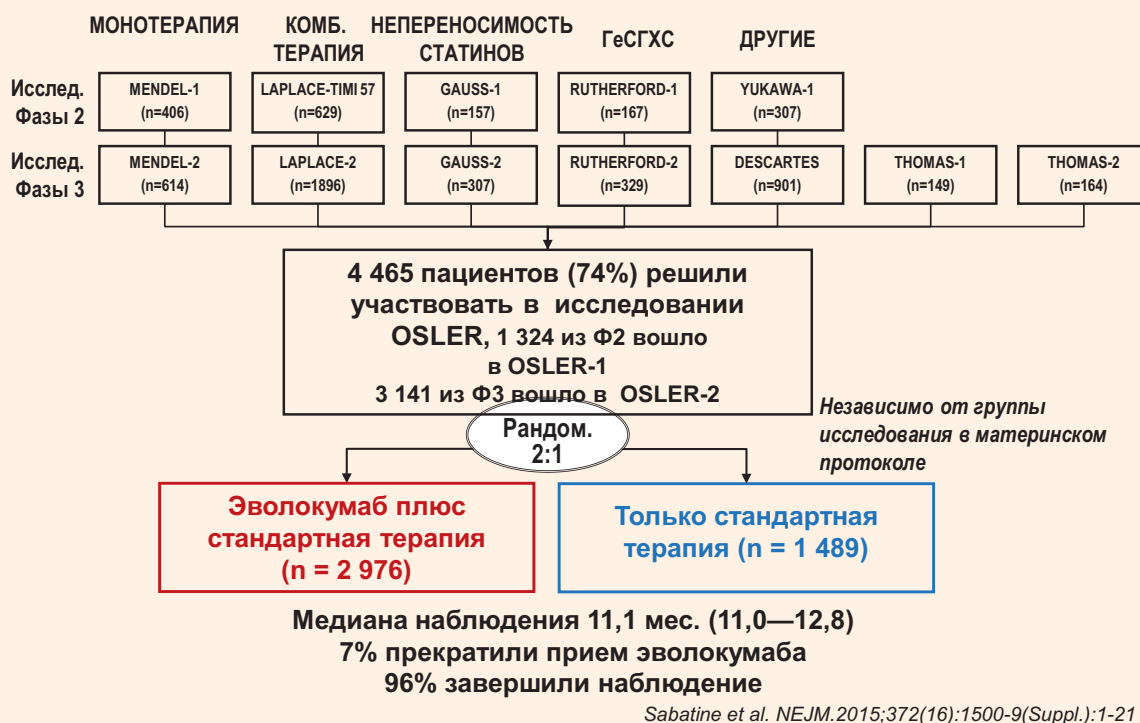


Рисунок 12. Снижение ХС ЛНП в продленном исследовании OSLER

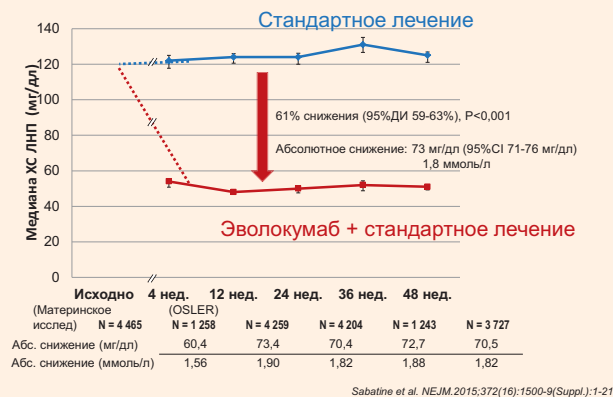


Рисунок 13. Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений на 53%

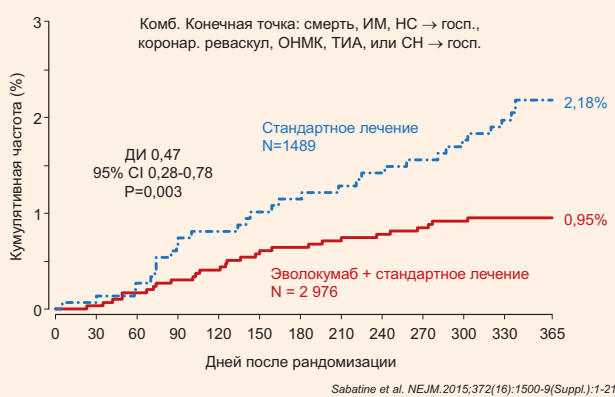


Рисунок 14. Безопасность терапии эволокумабом

	Эволокумаб + стандартное лечение (N = 2 976)	Стандартное лечение (N = 1 489)
Нежелательное явление (%)		
• Любое	69,2	64,8
• Серьезное	7,5	7,5
• Приведшее к отмене эволокумаба	2,4	n/a
• Реакции со стороны места введения	4,3	n/a
• Связанные с мышечной системой	6,4	6,0
• Нейрокогнитивные	0,9	0,3
Лабораторные данные (%)		
• АЛТ или АСТ > 3 × ВГН	1,0	1,2
• Креатинкиназа > 5 × ВГН	0,6	1,2

Рисунок 15. Группы пациентов, получающих максимальную пользу при применении эволокумаба

- СГХС
- Непереносимость статинов
- Прогрессирование атеросклероза/ИБС с сохранением нецелевых уровней ХС ЛНП и/или высоким содержанием липопротеида(а), несмотря на проводимую липидснижающую терапию

нию концентрации ХС ЛНП в крови и фенотипическим проявлениям семейной гиперхолестеринемии. Действие нового класса гиполипидемических препаратов – моноклональных антител к PCSK9 – ассоциируется с драматическим снижением уровня ХС ЛНП и способствует существенному дополнительному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений.

РЕПАТА: ПЕРВЫЙ ОДОБРЕННЫЙ В РФ ИНГИБИТОР PCSK9, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЙ СТАБИЛЬНОЕ И ИНТЕНСИВНОЕ СНИЖЕНИЕ ХС-ЛПНП^{1,2}

ХС-ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; PCSK9 — пропротеинконвертаза субтилизин/кксинского типа 9.

* Данные, полученные в рандомизированном, двойном слепом, плацебо- и эзетимиб-контролируемом, многоцентровом международном исследовании (LAPLACE-2) с участием

1896 пациентов с первичной гиперхолестеринемией или смешанной дислипидемией. В среднем между 10 и 12 неделями 86–95% пациентов, получавших Репата и статины, достигли уровня ХС-ЛПНП < 70 мг/дл (< 1,8 ммоль/л).¹ Среди пациентов, принимающих только статины, 2–39% пациентов достигли уровня ХС-ЛПНП < 70 мг/дл (< 1,8 ммоль/л).² Среди пациентов, получавших аторвастатин и эзетимиб, 17–62% пациентов достигли уровня ХС-ЛПНП < 70 мг/дл (< 1,8 ммоль/л).²

Репата (эволюмаб). Раствор для подкожного введения 140 мг/мл

Краткая инструкция по применению
ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА

Регистрационный номер: ЛП-003574

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА: Эволюмаб является полностью человеческим моноклональным иммуноглобулином G2 (IgG2), ингибирующим пропротеинконвертазу субтилизин/кксинского типа 9 (PCSK9). Было показано, что у пациентов с первичной гиперлипидемией и смешанной дислипидемией эволюмаб снижает концентрации несвязанной PCSK9, ХС-ЛПНП, общего холестерина (ОХ), аполипопротеина В (АпоВ), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), триглицеридов и липопротеина (а) [Lp(a)], повышает концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и аполипопротеина А1 (АпоА1), улучшая соотношение ОХ/ХС-ЛПВП, АпоВ/аполипопротеин А1 (АпоА1). **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** Репата показана для применения у взрослых с первичной гиперлипидемией (гетерозиготной семейной и несемейной) и со смешанной дислипидемией (типы IIa, IIb, IV по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете для снижения ХС-ЛПНП, общего холестерина, АпоВ, ХС-ЛПВП, общего холестерина (ХС-ЛПВП, АпоВ/АпоА1, ХС-ЛПОНП, триглицеридов, Lp(a)) и для повышения ХС-ЛПВП и АпоА1: в сочетании со статинами или в сочетании со статинами и другой гиполлипидемической терапией (например, эзетимибом), или в монотерапии, или в сочетании с другой гиполлипидемической терапией у пациентов с переносимостью статинов, или в монотерапии, или в сочетании с другой гиполлипидемической терапией у пациентов, у которых применение статинов считается нецелесообразным с клинической точки зрения. Репата показана для применения у взрослых пациентов и подростков в возрасте 12 лет и старше с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией (тип IIa по классификации Фредриксона) для снижения концентрации ХС-ЛПНП, ОХ, АпоВ, и ХС-ЛПВП в сочетании с другой гиполлипидемической терапией (например, статинами, аферезом ЛПНП). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата; беременность в период грудного вскармливания; возраст до 18 лет при первичной гиперлипидемии (гетерозиготной семейной и несемейной) и при смешанной дислипидемии; возраст до 12 лет при гомозиготной семейной гиперхолестеринемии. **ОСТОРОЖНОСТЬ:** Имеющиеся клинические данные у пациентов с перечисленными ниже заболеваниями в настоящий момент ограничены. Решение о назначении препарата Репата таким пациентам должно основываться на индивидуальной оценке потенциальной пользы применения препарата у таких пациентов и возможного риска (см. также раздел «ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ»); тяжелая печеночная недостаточность (класс C по классификации Чайлд-Пью); повышение активности креатинфосфокиназы (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы); неконтролируемые нарушения функции щитовидной железы (повышение тиреотропного гормона (ТТГ) > 1,5 выше нормы и ниже нормы); нестабильная стенокардия; тяжелые аритмии (например, пароксизмальная желудочковая тахикардия, мерцание предсердий с быстрым вентрикулярным ответом, наджелудочковая тахикардия, неконтролируемая медикаментозно); неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление > 180 мм ртутного столба или диастолическое артериальное давление > 110 мм ртутного столба в покое); хроническая сердечная недостаточность (III и IV функциональные классы по классификации NYHA или фракция выброса левого желудочка менее 30%); сахарный диабет 1 типа. **ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ:** Контролируемых исследований эволюмаба, включающих беременных, не проводилось, поэтому применение препарата Репата при беременности не рекомендуется. Неизвестно, выделяется ли эволюмаб с грудным молоком. Решение об отмене препарата или прекращении грудного вскармливания должно приниматься на основании оценки потенциальной пользы продолжения терапии для матери или возможного риска негативного влияния на новорожденного. **ПОДРОБНЫЕ ИНСТРУКЦИИ ПО СПОСОБУ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗАМ ПРИВЕДЕНЫ В ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ. ПОЖАЛУЙСТА, ПЕРЕД НАЧАЛОМ ПРИМЕНЕНИЯ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНФОРМАЦИЕЙ ПО ПРЕПАРАТУ.** Перед началом терапии пациенты должны перейти к соответствующей гиполипидемической диете и соблюдать эту диету во время всего периода терапии препаратом Репата. Взрослые с первичной гиперлипидемией и смешанной дислипидемией: рекомендуемая доза препарата Репата составляет 420 мг раз в две недели или раз в месяц подкожно. Информация по применению у отдельных групп пациентов и инструкции по введению препарата приведены в полной версии инструкции по применению препарата Репата. **НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ:** О развитии следующих нежелательных реакций сообщалось в II и III фазах клинических исследований у пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией и гомозиготной семейной гиперхолестеринемией: **Инфекции и инвазии:** грипп, назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей; **со стороны системы пищеварения:** тошнота; **со стороны кожи и**

подкожных тканей: кожная сыпь, крапивница; **со стороны мышечно-скелетной системы и соединительной ткани:** боль в спине, артралгия; **общие нарушения и реакции в месте введения препарата:** реакции в месте введения (боль, покраснение, гематома). Профиль безопасности в популяции Go-CT ХС аналогичен таковому у пациентов с первичной гиперлипидемией и смешанной дислипидемией. **ПЕРЕДОЗИРОВКА:** Не сообщалось о случаях передозировки препарата, эффекты при передозировке неизвестны. Не существует специфического антидота при передозировке препаратом. В случае передозировки — лечение симптоматическое, поддерживающая терапия при одновременном назначении со статинами. Увеличенный клиренс обусловлен опосредованным статинами повышением концентрации PCSK9, что тем не менее не влияло на фармакодинамический эффект эволюмаба в отношении липидов. Не требуется коррекция доз статинов при одновременном назначении с препаратом Репата. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Перед началом терапии препаратом Репата следует оценить возможные вторичные причины гиперлипидемии или смешанной дислипидемии (например, сахарный диабет, гипотиреоз, нефротический синдром) и предпринять меры для адекватного контроля ассоциированных заболеваний (см. также раздел «ОСТОРОЖНОСТЬ»). У пациентов с печеночной недостаточностью умеренной степени не отмечалось снижение экспозиции к эволюмабу, что потенциально может привести к снижению эффекта в отношении ХС-ЛПНП. Пациенты с активностью креатинфосфокиназы выше чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы не включались в клинические исследования. Однако в клинических исследованиях не обнаружено сигналов безопасности в виде нежелательных явлений со стороны мышц или повышения активности креатинфосфокиназы. Пациенты с неконтролируемыми нарушениями функции щитовидной железы (ТТГ > 1,5 выше и ниже нормы) не включались в клинические исследования до достижения адекватного контроля над заболеванием. Во время клинических исследований нежелательные явления гипотиреоза или гипертиреоза сообщались с приблизительно одинаковой частотой из всех групп лечения — менее 0,3%. Пациенты с нестабильной стенокардией не включались в клинические исследования. Долгосрочные данные по безопасности применения эволюмаба из открытой фазы исследований показали, что риски основных сердечно-сосудистых событий и госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и сердечной недостаточности не увеличились (соотношение рисков 0,5 (95% ДИ 0,29, 0,86)). Пациенты с тяжелыми нарушениями среднего ритма не включались в клинические исследования. Отдельная оценка нежелательных реакций со стороны сердца показала, что частота вновь возникших отклонений на электрокардиограммах была сравнима между группами исследования. Проведенный анализ не выявил каких-либо влияний эволюмаба на интервал QT/QTc. Пациенты с неконтролируемой артериальной гипертензией (систолическое артериальное давление > 180 мм ртутного столба или диастолическое артериальное давление > 110 мм ртутного столба в покое) не включались в клинические исследования. Анализ средних изменений от исходных значений систолического и диастолического артериального давления не выявил каких-либо существенных различий в группах эволюмаба или контрольных группах в клинических исследованиях. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью III и IV функциональных классов по классификации NYHA не включались в клинические исследования. Во время клинических исследований нежелательных явлений сердечной недостаточности или хронической сердечной недостаточности сообщалось с приблизительно одинаковой частотой из всех групп лечения — менее 0,3%. Долгосрочные данные по безопасности применения эволюмаба из открытой фазы исследований показали, что риски основных сердечно-сосудистых событий и госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и сердечной недостаточности не увеличились (соотношение рисков 0,5 (95% ДИ 0,29, 0,86)). Пациенты с сахарным диабетом 1 типа или декомпенсированным сахарным диабетом 2 типа (HbA1c > 8,5%) не включались в клинические исследования. Отдельная оценка нежелательных реакций показала, что изменения показателей гликолизированного гемоглобина и глюкозы натощак были сравнимыми между группами исследования. Не обнаружено клинически значимых отличий при анализе безопасности в подгруппе пациентов с сахарным диабетом 2 типа. **Применение в составе комбинированной терапии:** При одновременном назначении препарата Репата с другими гиполлипидемическими препаратами (например, эзетимиб, статины) следует учитывать противопоказания и особые указания, приведенные в одобренных инструкциях по применению других препаратов. **Влияние на способность к вождению автомобиля и работе с механизмами:** Не проводилось исследований влияния эволюмаба на способность к управлению автотранспортными средствами и работе с механизмами, требующими повышенной концентрации внимания. Копадок для иглы предвательно заполненного шприца и предвательно заполненной шприц-ручки состоит из натуральной резины, полученной из латекса. Сообщите Вашему врачу, если у Вас аллергия на латекс. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** Хранить при температуре 2–8 °С. Не замораживать. Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света. Не встраивать. Хранить в недоступном для детей месте! **СРОК ГОДОСТИ:** 2 года.

1. Robinson JG, et al. JAMA. 2014;311:1870–82. 2. Repatha®. EPAR – Public assessment report (www.ema.europa.eu). 3. Stone NJ, et al. J Am Coll Cardiol. 2014;63(25 Pt B):2889–934.

AMGEN
Cardiovascular

ООО «Амджен»;
Россия, 123317, Москва,
Пресненская наб., д. 8, стр. 1, 7-й эт.
Тел.: +7 (495) 745-0478, факс: +7 (499) 995-1695

Репата
(эволюмаб)

ПРИМЕНЕНИЕ КАНДЕСАРТАНА

В КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Наиболее значимым фактором риска в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, является артериальная гипертензия (АГ) [1]. Также АГ вносит свой вклад в развитие цереброваскулярных (ишемический или геморрагический инсульт, транзиторная ишемическая атака) и почечных заболеваний (хроническая болезнь почек).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, антигипертензивная терапия, ангиотензин, кандесартан.

N.A. DZHAIANI, MD, Prof., Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, MoH RF
CANDESARTAN IN CARDIOLOGY PRACTICE

The most significant risk factor for the development of cardiovascular diseases such as myocardial infarction, ischemic heart disease, chronic heart failure, is arterial hypertension (AH). [1] AH also contributes to the development of cerebrovascular pathology (ischemic or hemorrhagic stroke, transient ischemic attack) and kidney diseases (chronic kidney disease).

Keywords: arterial hypertension, antihypertensive therapy, angiotensin, candesartan.

Ключевую роль в патогенезе артериальной гипертензии (АГ), ее осложнений и метаболических нарушений на всех этапах сердечно-сосудистого континуума играет активация нейрогуморально-го комплекса ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Помимо АГ, долгосрочные эффекты повышенной продукции ренина, ангиотензина II (АТII) и симпатического гипертонуса включают развитие дислипидемии, нарушений сердечного ритма, гиперкоагуляции, эндотелиальной дисфункции, инсулинорезистентности, увеличение массы тела. Хроническая гиперактивация РААС проявляется увеличением содержания в крови и тканях ее главного эффекторного пептида – АТII. К числу основных физиологических эффектов АТII относятся вазоконстрикция, усиление синтеза и секреции альдостерона, задержка натрия и воды, повышение тонуса симпатической нервной системы, усиление высвобождения вазопрессина, эндотелина-1 и норадреналина, стимуляция роста кардиомиоцитов и клеток соединительной ткани в миокарде, пролиферации гладкомышечных клеток и фибробластов в сосудистой стенке, а также мезангиальных клеток в почечных клубочках [2].

Повреждающее воздействие АТII на органы-мишени выражается в развитии гипертрофии миокарда и миокардиофиброза, прогрессировании атеросклероза, повышении внутриклубочкового давления с последующим развитием нефросклероза, патологической цереброваскулярной реконструкции. Эффекты АТII и других эффекторных пептидов РААС опосредуются специфическими ангиотензиновыми рецепторами. АТII воздействует главным образом на рецепторы 1-го и 2-го типов (АТ1 и АТ2) [3]. Большинство связанных с активацией РААС функциональных и структурных изменений в сердце, сосудах и почках обусловлено влиянием АТII на АТ1-рецепторы. Снижение активности РААС может быть обеспечено либо подавлением синтеза АТII, либо блокадой АТ1-рецепторов.

В клинических условиях для решения этой задачи применяют ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов к АТII АТ 1-го типа (БРА). Данные антигипертензивные препараты достоверно снижают риск сердечно-сосудистых исходов (фатального и нефатального инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности (СН) и других сердечно-сосудистых причин смерти) у больных АГ, что подтверждается многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями. БРА блокируют АТ1-рецепторы и ослабляют эффекты АТII вне зависимости от путей его образования. Благоприятные фармакологические эффекты складываются из прямого блокирующего влияния на АТ1-рецепторы и косвенного стимулирующего воздействия на АТ2-рецепторы. Одним из эффектов стимуляции АТ2-рецепторов является активация кининогена, что способствует образованию брадикинина в сосудистой стенке, а следовательно, усилению высвобождения оксида азота, простациклина и эндотелиального фактора гиперполяризации, обладающих вазодилатирующими эффектами [4].

Преимущество БРА перед ИАПФ заключается в том, что они обеспечивают более полную и селективную блокаду РААС. Кроме того, БРА способствуют реализации защитных эффектов АТII за счет усиления его воздействия на АТ2-рецепторы и не оказывают непосредственного влияния на калликреин-кининовую систему, с активацией которой связаны основные побочные эффекты ИАПФ – сухой кашель и ангионевротический отек [5].

Несмотря на общераспространенное мнение, первым был синтезирован не ИАПФ, а блокатор ангиотензиновых рецепторов саралазин. Саралазин является веществом, структурно сходным с АТII и действующим как конкурентный ингибитор ангиотензиновых рецепторов. Однако он не получил особого распространения, так как мог вводиться только парентерально, продолжительность его действия была слишком мала, а эффект непредсказуем.

Затем в 1975 г. был синтезирован первый ИАПФ – каптоприл, начало использования которого датируется 1979 г. А в 1995 г. был синтезирован первый полноценный БРА лозартан, который открыл новую веху в лечении АГ.

БРА – широко применяемая группа гипотензивных препаратов. Она представлена четырьмя подгруппами, различающимися по химической структуре [6]:

- бифениловые производные тетразола (лозартан, ирбесартан, кандесартан);
- небифениловые производные тетразола (телмисартан);
- небифениловые нететразолы (эпросартан);
- негетероциклические соединения (валсартан).

БРА, согласно международным рекомендациям [1], целесообразно включать в терапию пациентов с АГ при сахарном диабете (СД), метаболическом синдроме, диабетической и недиабетической нефропатии. В отдельных исследованиях и метаанализах БРА обладают более выраженными цереброваскулярными протективными эффектами, чем ряд других лекарственных средств [1, 7, 8]. Доказан эффект БРА у пациентов с СН, с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ); предпочтительным считается назначение БРА с целью профилактики начала фибрилляции предсердий у пациентов с АГ с поражением сердца [1]. БРА, ИАПФ и антагонисты кальция являются препаратами выбора при ГЛЖ и при метаболическом синдроме [1]. БРА, наряду с ИАПФ и бета-адреноблокаторами, целесообразно назначать пациентам с инфарктом миокарда в анамнезе [1]. Таким образом, учитывая хороший профиль переносимости, БРА являются препаратами выбора у значительного числа пациентов.

Наиболее значимую доказательную базу среди БРА имеет препарат данной группы кандесартан [6]. Кандесартан циклситил является пролекарством: активностью в отношении рецепторов ангиотензина обладает его метаболит – кандесартан. Кандесартан циклситил, посредством эфирного гидролиза при всасывании из пищеварительного тракта, быстро превращается в активное вещество – кандесартан. Препарат имеет благоприятный фармакокинетический профиль. Биодоступность кандесартана циклситила при приеме внутрь составляет 42% и не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 3–4 ч после приема и пропорционально возрастает при повышении дозы в диапазоне 2–32 мг. Степень связывания с белками плазмы крови составляет 99,8%. Период полувыведения препарата составляет 9 ч. Кандесартан метаболизируется в печени (20–30%) при участии цитохрома CYP2C с образованием неактивного метаболита. Медленно выводится с мочой (33%) и желчью (67%), в основном в неизмененном виде. Кандесартан является более высоколипофильным БРА, чем лозартан и ирбесартан, и легче проникает через гематоэнцефалический барьер. После однократного приема на протяжении 72 ч экскретируется более 90% дозы. Препарат не кумулируется в организме. У лиц пожилого возраста максимальная концентрация в крови повышается на 50% [9]. Стойкий антигипертензивный эффект развивается при режиме назначения 1 р/сут, что является немаловажным фактором для пациента. Начало антиги-

пертензивного действия после приема первой дозы кандесартана обычно развивается в течение 2 ч. Кандесартан способен эффективно снижать артериальное давление (АД) на протяжении более 24 ч и предотвращать его подъем в ранние утренние часы. При приеме кандесартана внутрь в суточной дозе 16 мг его антигипертензивный эффект сохраняется до 36–48 ч [10].

Гипотензивный эффект кандесартана изучен в 14 плацебо-контролируемых исследованиях, продолжительность которых составила от 4 до 12 недель. Суточные дозы кандесартана в этих исследованиях колебались от 2 до 32 мг, а исходный уровень диастолического АД (ДАД) – от 95 до 114 мм рт. ст.; в большинстве этих исследований кандесартан назначали в виде монотерапии, всего в исследованиях приняли участие 2 350 больных АГ, рандомизированных в группу приема одной из указанных доз кандесартана и 1 027 – в группу плацебо. За исключением одного исследования (у больных СД), все исследования продемонстрировали значительный дозозависимый антигипертензивный эффект кандесартана. Эффект гипотензии первой дозы не зарегистрирован. Антигипертензивный эффект кандесартана наблюдался уже в течение первых 2 недель от начала лечения, а в полном объеме его реализация наступала через 4 недели. Гипотензивный эффект был аналогичен у мужчин и женщин, а также у больных старше и моложе 65 лет и не зависел от расы и этнической принадлежности [11].

Разумеется, антигипертензивный эффект кандесартана сравнивался с таким эффектом у препаратов аналогичной группы и других групп. Этому посвящен целый ряд исследований.

Метаанализ 12 рандомизированных клинических исследований показал преимущество кандесартана перед лозартаном в гипотензивном эффекте [12]. В данную работу было включено 3 644 пациента. Сравнение эффективности в снижении САД и ДАД в конце периода наблюдения показало, что кандесартан превосходил лозартан в среднем на 2,97 (95% ДИ 1,18–4,77; $p < 0,001$) и 1,76 мм рт. ст. (95% ДИ 0,96–2,57; $p < 0,001$) соответственно. Частота положительного ответа на лечение и достижения эффективного контроля при лечении кандесартаном была больше в сравнении с лозартаном: ОР – 1,12 (95% ДИ 1,06–1,18; $p < 0,01$) и 1,26 (95% ДИ 1,06–1,80; $p = 0,008$) соответственно. Общая сумма побочных эффектов для обоих препаратов не различалась. Однако частота серьезных нежелательных явлений при лечении кандесартаном была ниже, чем при терапии лозартаном: ОР – 0,48 (95% ДИ 0,25–0,92; $p = 0,03$). Таким образом кандесартан превосходил лозартан в снижении АД, и при этом для кандесартана было характерно меньшее количество серьезных побочных эффектов, чем для лозартана.

В работе H. Hasegawa et al. [13] проводилось сопоставление эффективности различных препаратов из группы БРА. При инициации терапии больные получали лечение среднетерапевтическими дозами лозартана, валсартана, телмисартана и олмесартана, а затем производилась замена на кандесартан в дозе 8 мг/сут. В результате после смены терапии отмечено дополнительное снижение офисного АД на 13,1 и 6,2 мм рт. ст. соот-

ветственно для САД и ДАД, при этом нормализация офисного АД достигнута у 62% больных. Итак, по результатам исследований кандесартан превосходил по антигипертензивному эффекту представителей своего класса.

Известно, что риск инсульта у лиц с утренним повышением АД выше в несколько раз, чем у лиц с нормальным АД. Именно утрення АГ в высокой степени коррелирует с различными нежелательными кардиоваскулярными событиями и повреждением органов-мишеней [14]. В открытом рандомизированном проспективном исследовании оценивали влияние кандесартана и антагониста кальция амлодипина на уровень АД и частоту сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов с АГ в ранние утренние часы, которые ранее не получали антигипертензивную терапию (АГТ) [15]. В случае если больные находились на терапии другими БРА, то их заменяли на кандесартан. По итогам исследования выявлено достоверное снижение утреннего АД в группе кандесартана (4 мг/сут) по сравнению с группой амлодипина (2,5 мг/сут) через 9 и 12 месяцев наблюдения. Переход от других БРА (от валсартана, лозартана и телмисартана) позволил добиться значительного снижения утреннего САД и ДАД через 3, 6, 9 и 12 месяцев лечения. Офисная ЧСС значительно снизилась при переходе на кандесартан через 6, 9 и 12 месяцев.

Целью двойного слепого рандомизированного клинического исследования SCOPE была проверка гипотезы о том, что кандесартан может уменьшить риск инсульта у пожилых больных с изолированной систолической артериальной гипертензией (ИСАГ) [16]. Определяли влияние кандесартана в дозе 8 мг/сут (в составе комплексной АГТ) в сравнении с контролем (комбинированная АГТ + плацебо) на риск инсульта у пациентов в возрасте 70–89 лет. Дополнительная АГТ в обеих группах включала бета-адреноблокаторы, диуретики (в том числе гидрохлортиазид), блокаторы кальциевых каналов, ИАПФ, другие БРА. Результаты показали, что у пожилых пациентов с ИСАГ гипотензивное лечение, основанное на применении кандесартана, привело к значительному снижению риска развития инсульта по сравнению с другим антигипертензивным лечением. Число пациентов с нефатальным инсультом было на 27,8% ниже среди лиц, получавших лечение кандесартаном, в сравнении с контролем ($p = 0,04$), а число всех инсультов в группе кандесартана снижено на 23,6% ($p = 0,06$). В дополнительном анализе результатов исследования SCOPE отмечено, что в случае терапии кандесартаном относительный риск нефатального инсульта составил 0,72 ($p = 0,04$), а риск больших кардиоваскулярных событий снизился статистически незначимо, ОР = 0,89 ($p = 0,19$). Дополнительный анализ кардиоваскулярных конечных точек был проведен у пациентов, которые не получали никакой дополнительной терапии после рандомизации в группы, с одинаковыми исходными характеристиками – пол, возраст, СД, ИСАГ и инсульт в анамнезе. Когнитивные конечные точки были подвергнуты анализу у пациентов с исходным числом баллов 24–28 по шкале Mini Mental State Examination (MMSE), и у этих пациентов была проведена впоследствии более развернутая оценка когнитивных функций, чем MMSE. У пациентов в группе кандесарта-

на (без дополнительной терапии) отмечено статистически значимое снижение риска больших кардиоваскулярных событий (ОР = 0,68, 95%-й ДИ 0,51–0,92) и смертности (ОР = 0,73, 95%-й ДИ 0,57–0,95). Снижение риска в группе кандесартана особенно явно было выражено у пациентов с инсультом в анамнезе. Положительное влияние кандесартана особенно отчетливо было заметно при сопоставлении групп пациентов, не получавших дополнительной терапии, и у лиц с инсультом в анамнезе [17].

Кандесартан изучался также у больных АГ после перенесенного инфаркта головного мозга. Пациенты получали кандесартан или амлодипин. Проводилось изучение динамики АД и сывороточного асимметричного диметиларгинина (АДМА) – ингибитора оксид азота и маркера сосудистого повреждения эндотелия. АД и концентрацию АДМА в сыворотке определяли до начала лечения и через 1–3 месяца после того, как лечение начато. Уровень АДМА (нмоль/мл) значительно снизился с $0,57 \pm 0,10$ (до приема препарата) до $0,52 \pm 0,09$ (после введения) в группе кандесартана ($p < 0,05$) и не изменился в группе амлодипина. Таким образом, авторы сделали вывод, что кандесартан может быть эффективен у пациентов с АГ и перенесенным инфарктом головного мозга в анамнезе [18].

Немаловажное значение имеет влияние кандесартана на ГЛЖ. Последняя, как известно, является независимым фактором риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. В ряде исследований показано, что кандесартан уменьшал выраженность признаков ГЛЖ, в том числе по сравнению с амлодипином [19–22].

Также в отношении профилактики сердечно-сосудистых осложнений представляет интерес исследование HJ-CREATE, целью которого была оценка влияния кандесартана у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и АГ по сравнению с другими режимами АГТ, в первую очередь с ИАПФ [23]. В исследование было включено 2 049 больных АГ с ангиографически доказанной ИБС и уровнем АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. Они были рандомизированы в группы приема кандесартана ($n = 1024$) или медикаментозного лечения не БРА, в т. ч. ИАПФ ($n = 1 025$). Срок наблюдения составлял 4,2 года. Первичной конечной точкой было возникновение какого-либо первого эпизода сердечно-сосудистого осложнения. На протяжении наблюдения возникло 552 первичных события: 264 (25,8%) в группе кандесартана и 288 (28,1%) в группе сравнения (ОР 0,89; 95% ДИ 0,76–1,06). Никаких существенных отличий не было выявлено между группами в частоте возникновения сердечно-сосудистой смерти (2,7 против 2,4%; ОР 1,14; 95% ДИ 0,66–1,95), нефатального инфаркта миокарда (2,8 против 2,5%; ОР 1,12; 95% ДИ 0,66–1,88) или СН (3,9 против 4,3%; ОР 0,91; 95% ДИ 0,59–1,40). Новые случаи СД в группе кандесартана наблюдались достоверно реже, чем в группе сравнения (ОР 0,37; 95% ДИ 0,16–0,89). Прекращение приема препарата из-за развития побочных эффектов в группе кандесартана было реже, чем в группе сравнения (5,7% против 12,2%; $p < 0,001$). У больных с нарушенной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин) кандесартан был достоверно более эффективен в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений и смерти,

чем другой терапевтический режим. Также в группе кандесартана не наблюдалось увеличения частоты коронарных событий, как могло бы предполагаться.

Наибольшая доказательная база для оценки эффективности кандесартана была получена в исследовании CHARM [24]. Программа CHARM включала три отдельных исследования: CHARM-Added ($n = 2548$), в котором больные СН с фракцией выброса левого желудочка $< 40\%$ (в среднем 28%), принимавшие терапию ИАПФ, дополнительно к этому лечению были рандомизированы в группы приема кандесартана и плацебо; CHARM-Alternative ($n = 2028$), в котором больные СН с фракцией выброса левого желудочка $< 40\%$ (в среднем 30%), не переносившие ИАПФ, были рандомизированы в группы приема кандесартана и плацебо; CHARM-Preserved ($n = 3025$), в котором больные СН с фракцией выброса левого желудочка $> 40\%$ (в среднем 54%), принимавшие ИАПФ или не принимавшие их, были рандомизированы в группы приема кандесартана и плацебо. Первичной точкой всей программы была общая смертность, а для всех составных исследований – сердечно-сосудистая смерть или госпитализация вследствие обострения СН. Срок наблюдения в среднем составлял 37,7 месяца. Доза кандесартана постепенно увеличивалась до 32 мг/сут; 63% больных получали целевую дозу препарата. В ходе наблюдения умерло 886 (23%) пациентов в группе кандесартана и 945 (25%) в группе плацебо (ОР 0,91; 95% ДИ 0,83–1,00; $p = 0,055$). В исследовании CHARM-Added в группе кандесартана первичная конечная точка – смерть от сердечно-сосудистых причин и госпитализация по поводу СН – была меньше на 15% ($p = 0,010$) [25], в CHARM-Alternative в группе кандесартана та же самая точка была меньше на 23% ($p < 0,0001$) [26], в CHARM-Preserved в группе кандесартана наблюдалась недостоверная тенденция к снижению этой точки на 11% ($p = 0,051$) [27]. Не было ни одного важного расхождения относительно эффективности кандесартана в разных подгруппах пациентов.

Авторы исследования сделали заключение, что применение БРА кандесартана в виде монотерапии высокоэффективно при СН с систолической дисфункцией левого желудочка. При добавлении кандесартана к терапии ИАПФ у больных такой же категории могут быть получены дополнительные положительные результаты. В то же время в группе больных с сохраненной функцией левого желудочка эффективность применения кандесартана остается менее доказанной.

В упомянутом выше исследовании CHARM у больных с симптомной СН, получавших современную терапию, назначение кандесартана приводило к снижению относительного риска развития фибрилляции предсердий на 19% по сравнению с плацебо (ОР 0,812; 95% ДИ 0,662–0,998; $p = 0,048$) [28]. В подгруппе пациентов со сниженной фракцией выброса также наблюдалось достоверное снижение риска возникновения фибрилляции предсердий на 22%.

Также проводилось исследование антиатеросклеротического действия кандесартана [29]. С помощью компьютерной томографии оценивали общую площадь поражения сосудистой стенки и площадь поражения стенки

ствола левой коронарной артерии, проксимальной части правой коронарной артерии и нисходящего отдела грудной аорты у пациентов с ИБС до и после двух летней терапии комбинацией аторвастатина и кандесартана ($n = 20$) или монотерапии аторвастатином ($n = 16$). В этих группах не было выявлено значительной разницы в уровне холестерина, его фракций, С-реактивного белка, матричной металлопротеазы-9 в крови и 8-изопростагландина F_{2a} в моче. Спустя 2 года общая площадь поражения ствола левой коронарной артерии, проксимальной части правой коронарной артерии и нисходящего отдела грудной аорты достоверно увеличилась в группе аторвастатина в отличие от группы, принимавшей комбинированную терапию. Уровни биомаркеров в целом не влияли на увеличение площади поражения сосудистой стенки. Авторы сделали вывод, что для предотвращения прогрессирования атеросклероза коронарных артерий и аорты у пациентов с ИБС комбинированная терапия кандесартаном со статином более эффективна, чем монотерапия статином.

Эффективность БРА кандесартана оценивалась и при поражениях почек. Показана способность кандесартана уменьшать протеинурию и тормозить ухудшение фильтрационной функции при хроническом заболевании почек IV–V стадии (расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м²) [30]. Эффективность БРА при заболеваниях почек и для предотвращения их прогрессирования и улучшения выживания в настоящий момент не вызывает сомнения. Благоприятными являются эффекты БРА, связанные как с блокадой АТ1-рецепторов, так и стимуляцией АТ2-рецепторов. Так, блокада АТ1-рецепторов в эфферентных (выносящих) артериолах почечных клубочков приводит к снижению в них гидравлического давления, а стимуляция АТ2-рецепторов в афферентных (приносящих) и эфферентных артериолах почечных клубочков сопровождается увеличением эффективного почечного плазмотока.

Кандесартан сравнивали с лизиноприлом и периндоприлом у больных АГ с СД типа 2. При эквивалентной антигипертензивной эффективности степень снижения протеинурии в сравниваемых группах была одинакова. Частота отмены вследствие побочных эффектов была самой низкой в группе лизиноприла. Различие между группами кандесартана и периндоприла по количеству побочных эффектов и частоте отмены было недостоверным. Имеются данные двух исследований, в которых сравнивали эффективность кандесартана с ИАПФ при хроническом заболевании почек без СД. В первом из них эффективность кандесартана сравнивали с лизиноприлом. При эквивалентном уменьшении АД снижение протеинурии также было аналогичным. При этом частота гиперкалиемии в группе кандесартана была достоверно меньше по сравнению с лизиноприлом [31].

Результаты исследования SMART показали дозозависимость антипротеинурического эффекта кандесартана, достигающего максимума при применении его в дозе, превышающей рекомендуемую максимальную, но тем не менее оказывающейся сравнительно безопасной [32]. В исследовании CALM (The Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria) у 199 больных АГ с СД типа 2 кандесар-

тан в дозе 16 мг 1 р/сут был столь же эффективен, как и терапия лизиноприлом в дозе 20 мг 1 р/сут в отношении как снижения АД, так и уменьшения микроальбуминурии [33]. Имеются данные исследований, в которых эффективность кандесартана и ИАПФ сравнивали у больных с диабетической нефропатией [34]. В первом из них препаратом сравнения был лизиноприл. При эквивалентном уменьшении АД не выявлено существенной разницы в степени снижения соотношения альбумин/креатинин, а также частоте отмены вследствие побочных эффектов, в т. ч. кашля, головокружения, слабости. В другом исследовании кандесартан сравнивали с рамиприлом. Эффективность лечения была одинаковой в обеих группах: не было достоверной разницы в динамике содержания креатинина, его клиренса, экскреции альбумина с мочой. Также не выявлено различий в частоте побочных эффектов и случаев отмены препарата из-за их появления.

Подводя итоги, следует сказать, что кандесартан является одним из эффективных препаратов среди представителей класса БРА. Высокий профиль безопасности, хорошая переносимость, эффективность, продолжительность действия и другие позитивные фармакологические характеристики препарата, органопротекция являются крайне привлекательными при выборе данного антигипертензивного препарата. В крупных рандомизированных клинических исследованиях получены доказательства эффективности и безопасности кандесартана и показаны преимущества его применения. Кандесартан показан в лечении пациентов с АГ и СН, у пациентов с СД, инсультом и инфарктом миокарда в анамнезе, хроническими заболеваниями почек. Доказательства эффективности кандесартана в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ существенно расширяют возможности применения препарата в повседневной клинической практике. 

ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC 2013. *Российский кардиологический журнал*, 2014, 1(105): 14.
2. Burnier M. Pathophysiological and clinical implications of AT(1) and AT(2) angiotensin II receptors in essential hypertension. *Drugs*, 2002, 62(1): 21–29.
3. Dzau V et al. Heterogeneity of angiotensin synthetic pathways and receptor subtypes: physiological and pharmacological implications. *J. Hypertens.*, 1993, 11(3): 11–18.
4. Jackson EK, Garrison JC: Renin and Angiotensin. In Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th edition. New York: McGraw Hill, 2003: 744.
5. Бова А.А. Место антагонистов рецепторов ангиотензина II в клинической практике. *Медицинские новости*, 2009, 6: 11–15.
6. Полосыанц О.Б. Сартаны в кардиологической практике. *PMJ*, 2008, 11: 1593.
7. Reboldi G, Angeli F, Cavallini C. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *Hypertens*, 2008, 26: 1282–1289.
8. Schrader J, Luder S, Kulschewski A. MOSES study Group. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*, 2005, 36: 1218–1226.
9. Евдокимова А.Г., Ложкина М.В., Коваленко Е.В. Особенности применения кандесартана в клинической практике. *Consilium Medicum*, 2016, 01: 54–59.
10. Мартынов А.И., Аветян Н.Г., Гороховская Г.Н., Акатова Е.В., Романовская Г.А. Антигипертензивные и органопротективные эффекты комбинированной терапии ингибитором ангиотензинпревращающего фермента и антагонистом кальция. *Consilium Medicum*, 2006, 11: 15–20.
11. Остроумова О.Д., Бондарец О.В., Гусева Т.Ф. Преимущества кандесартана в лечении артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*, 2014, 2: 62–66.
12. Zhenfeng Zheng, Huilan Shi, Junya Jia et al. A systematic review and meta-analysis of candesartan and losartan in the management of essential hypertension. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2011, 12(3): 365–74.
13. Hasegawa H, Takano H, Kameda Y et al. Effect of switching from telmisartan, valsartan, olmesartan, or losartan to candesartan on morning hypertension. *Clin Exp Hypertens*, 2012, 34(2): 86–91.
14. Kario K, Ishikawa J, Pickering TJ. Morning hypertension: the strongest independent risk factor for stroke in elderly hypertensive patients. *Hypertens Res.*, 2006, 29(8): 581–587.
15. Minatoguchi S, Aoyama T, Kawai N et al. Comparative effect of candesartan and amlodipine, and effect of switching from valsartan, losartan, telmisartan and olmesartan to candesartan, on early morning hypertension and heart rate. *Blood Press*, 2013, 22(Suppl. 1): 29–37.
16. Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*, 2003, 21: 875–86.
17. Trenkwalder P. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE)-recent analyses. *J Hypertens Suppl.*, 2006, 24(1): 107–114.
18. Sunami E, Nomura K, Nishiyama Y, Katayama Y. Effects of Candesartan Cilxetil Compared with Amlodipine on Serum Asymmetric Dimethylarginine Levels in the Chronic Stage of Cerebral Infarction: A Preliminary Study. *J Nippon Med Sch*, 2016, 83(6): 272–276.
19. Matsuno Y, Minatoguchi S, Fujiwara H et al. Effects of candesartan versus amlodipine on home-measured blood pressure, QT dispersion and left ventricular hypertrophy in high-risk hypertensive patients. *Blood Press*, 2011, 20(Suppl. 1): 12–9.
20. Escobar C, Barrios V, Calderón A et al. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy regression induced by an angiotensin receptor blocker-based regimen in hypertensive patients with the metabolic syndrome: data from the SARA Study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2008, 10(3): 208–14.
21. Ogiwara T, Fujimoto A, Nakao K, Saruta T. CASE-J Trial Group. ARB candesartan and CCB amlodipine in hypertensive patients: the CASE-J trial. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, 2008: 1195–1201.
22. Cuspidi C, Muesan ML, Valagussa L et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens.*, 2002, 20: 2293–2300.
23. Kasanuki H, Hagiwara N, Hosoda S, Sumiyoshi T, Honda T, Haze K, Nagashima M, Yamaguchi J, Origasa H, Urashima M, Ogawa H, HUCREATE Investigators. Angiotensin II receptor blocker-based vs. nonangiotensin II receptor blocker-based therapy in patients with angiographically documented coronary artery disease and hypertension: the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HIJ-CREATE). *Eur Heart J*, 2009, 30: 1203–1212.
24. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, Michelson EL, Olofsson B, Ustergren J, Yusuf S. For the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*, 2003, 362: 759–766.
25. McMurray JJV, Ustergren J, Swedberg K et al. For the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced leftventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*, 2003, 362: 767–771.
26. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S et al. For the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced leftventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet*, 2003, 362: 772–776.
27. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al. For the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved leftventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*, 2003, 362: 777–781.
28. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA et al. CHARM Investigators. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am. Heart J.*, 2006, 152: 86–92.
29. Suzuki T, Nozawa T, Fujii N, Sobajima M, Ohori T, Shida T, Matsuki A, Kameyama T, Inoue H. Combination therapy of candesartan with statin inhibits progression of atherosclerosis more than statin alone in patients with coronary artery disease. *Coron. Artery Dis.*, 2011, 22: 352–355.
30. Сиренко Ю.Н., Донченко Н.В. Место кандесартана в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний: обзор доказательств. *Артериальная гипертензия*, 2011, 4(18): 114–26.
31. Евдокимова А.Г., Ложкина М.В., Коваленко Е.В. Особенности применения кандесартана в клинической практике. *Consilium Medicum*, 2016, 18(1): 68–73.
32. Burgess E, Muirhead N, de Cotret PR et al. SMART (Supra Maximal Atacand Renal Trial) Investigators. Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20: 893–900.
33. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I et al. For the CALM study group. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ*, 2000, 321: 1440–4.
34. Norris S, Weinstein J, Peterson K, Thakurta S. Drug Class Review. Direct Renin Inhibitors, Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, and Angiotensin II Receptor Blockers. Drug Effectiveness Review Project. Oregon Health & Science University, 2009.

МЕСТО ФОЗИНОПРИЛА

В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются главной причиной смертности в мире [1]. При этом к одной из самых распространенных патологий в структуре всех ССЗ относится артериальная гипертензия (АГ), которая, по данным зарубежных исследователей, поражает около 30–45% среди общей популяции [2] и около 40–47% населения по данным российских исследований [3]. По прогнозам исследователей, к 2030 г. распространенность АГ увеличится примерно на 10% [4].

Ключевые слова: артериальная гипертензия, нефропротективный эффект, иАПФ, фозиноприл.

S.A. BERNES, MD, Prof., R.I. STRYUK, MD, Prof.

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after Evdokimov, MoH RF

THE PLACE OF FOSINOPRIL IN EVIDENCE-BASED TREATMENT OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Cardiovascular diseases (CVD) remain the main cause of mortality in the world. [1] At the same time, arterial hypertension (AH) is one of the most common CV pathologies, which, according to foreign researchers, affects about 30–45% of the general population [2] and about 40–47% of the population according to Russian studies. [3] The experts forecast that by 2030 the prevalence of hypertension will increase by approximately 10%. [4]

Keywords: hypertension, renal protective effect, ACE inhibitors, fosinopril.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время лечение артериальной гипертензии (АГ) за рубежом проводится на основании Европейских рекомендаций по диагностике и лечению АГ [2], в России же – на основании Федеральных клинических рекомендаций Министерства здравоохранения РФ по диагностике и лечению АГ от 2013 г. [3]. Согласно вышеуказанным рекомендациям, в качестве основных антигипертензивных препаратов рассматриваются 5 классов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты кальция (АК), β -адрено-блокаторы и диуретики [3]. Выбор антигипертензивного препарата должен исходить не только из выраженности его антигипертензивного эффекта, но и из наличия коморбидной патологии, текущей клинической ситуации и патогенетической обоснованности применения определенного антигипертензивного препарата. С позиции рекомендаций Европейского общества кардиологов [2] на сегодняшний день при ведении пациентов с АГ отмечается усиление акцента на учет уровня артериального давления (АД), сердечно-сосудистых факторов риска, бессимптомного поражения органов-мишеней и клинических осложнений для оценки общего сердечно-сосудистого риска.

Прошло уже более четверти века со времени появления и внедрения в широкую клиническую практику такого класса лекарственных препаратов, как иАПФ, и на сегодняшний день в мире накоплен огромный опыт как клинических исследований, так и реальной практики применения этого класса препаратов в лечении АГ. В свете появления за последние годы большого количества антигипертензивных препаратов других классов, в том числе и генерических, представляется целесообразным в очередной раз обсудить с позиций доказательной медицины

особенности механизма действия иАПФ в целом и фозиноприла в частности.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ иАПФ В ЛЕЧЕНИИ АГ С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Профилактика поражения органов-мишеней является одной из важнейших задач лечения АГ. Имеются неопровержимые доказательства роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при поражении сердечно-сосудистой системы, к тому же ангиотензин II задействован на различных стадиях сердечно-сосудистого континуума. Несмотря на то что существует много разных классов гипотензивных средств, препараты, влияющие на РААС, оказались наиболее эффективными в защите органов-мишеней и профилактике связанной с АГ заболеваемости и смертности. Известно, что в случае использования иАПФ немаловажное значение придается их липофильности или гидрофильности, поскольку от уровня липофильности препарата зависит выраженность ингибирования тканевой РААС, что, в свою очередь, обеспечивает преимущества в защите органов-мишеней и пролонгации контроля АД. Липофильность препарата обеспечивает его проникновение через клеточные мембраны в сердце, почки, сосуды, легкие, надпочечники и позволяет эффективно подавлять активность не только циркулирующей, но и тканевой РААС. С этой позиции преимуществом обладают три иАПФ: фозиноприл, зофеноприл и квинаприл.

Еще одним базисным свойством фозиноприла, нашедшим отражение при применении препарата в клинике, является его двойной взаимозаменяемый путь элиминации [5]: почки и печень, при этом участие обоих путей приблизительно одинаково. Эти свойства фозиноприла с успехом используют при лечении пациентов пожилого

возраста, с коморбидной патологией, в частности с сахарным диабетом (СД), у которых возможно снижение функционального состояния почек и печени [6]. По данным специальных фармакокинетических исследований, у пациентов с циррозом печени экскреция фозиноприлата с мочой возрастает в 1,5–2 раза по сравнению со здоровыми лицами, у больных с почечной недостаточностью в 2–3 раза усиливается печеночный путь выведения [7].

Прямое сравнение фармакокинетики фозиноприла, эналаприла и лизиноприла при назначении однократно в сутки показало, что степень кумуляции фозиноприла через 10 дней от начала применения достоверно ниже, чем лизиноприла и эналаприла [8].

Дополнительным плюсом фозиноприла является и его фармакоэкономическое преимущество перед другими препаратами, используемыми в фармакотерапии АГ. Так, в исследовании Толордавы Г.А. и соавторов (2016) было показано, что наименьшими затратами обладает фозиноприл – 22 751 руб. в сравнении с такими лекарственными препаратами, как периндоприл – 37 795 руб., рамиприл – 69 543 руб., лизиноприл – 27 786 руб., лозартан – 68 458 руб., валсартан – 49 042 руб., кандесартан – 36 264 руб., телмисартан – 47 747 руб. Кроме того, проведенный анализ «затраты – эффективность» продемонстрировал, что наибольшим фармакоэкономическим преимуществом в фармакотерапии АГ также обладает фозиноприл по сравнению с таковым показателем у вышеперечисленных препаратов [9].

В открытом 12-недельном исследовании FOPS (1997), в котором оценивалась эффективность фозиноприла (20–40 мг/сут) у пациентов пожилого возраста при систолической АГ и изолированной систолической АГ, показана его эффективность в снижении АД у 80% исследуемых [10], в 1998 г. уже в рандомизированном слепом многоцентровом 12-недельном исследовании (FLIGHT Study) почти на 20 тыс. пациентов продемонстрировано, что через 12 недель от начала лечения целевое АД достигается у 79,8% пациентов [11].

В исследовании FISH сравнивали влияние фозиноприла, который назначали 312 пациентам пожилого возраста с изолированной систолической АГ, и хлорталидона. Результаты показали идентичное и значимое снижение АД, но было отмечено, что хлорталидон вызывал статистически значимое повышение уровня мочевой кислоты, холестерина, уровня мочевины и калия, чего не отмечали при приеме фозиноприла [12, 13].

По антигипертензивной активности фозиноприл достоверно не уступает другим иАПФ, диуретикам, β-адреноблокаторам и АК, но отличается лучшей переносимостью и меньшим числом клинических и биохимических побочных эффектов, особенно в «группах риска» – у пожилых лиц или больных СД, что было продемонстрировано в исследовании FACET (1998), в котором эффективность и безопасность фозиноприла и АК амлодипина сопоставлялись у больных с инсулиннезависимым СД и АГ [14, 15].

Особый интерес представляет исследование PREVENT IT, в котором доказано, что благодаря нефропротективным свойствам фозиноприл может использоваться в качестве средства первичной профилактики у больных АГ с микро-

альбуминурией. В исследовании PREVENT IT на 864 пациентах с АГ и микроальбуминурией, принимающих фозиноприл и правастатин [16, 17], было показано, что терапия фозиноприлом предотвращает прогрессирование микроальбуминурии (нефропротекция), а также тормозит развитие сердечно-сосудистых осложнений. Лечение фозиноприлом в дозе 20 мг/сут в течение 46 месяцев привело к уменьшению уровня микроальбуминурии на 26% в сравнении с плацебо, а уровня сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций вследствие заболеваний органов кровообращения – на 40%. Применение правастатина в этом же исследовании никак не повлияло на функцию почек, а риск возникновения кардиоваскулярных событий снизился только на 13%. Поскольку АГ является основным фактором прогрессирования хронической почечной недостаточности любой этиологии, проведение адекватной антигипертензивной терапии у пациентов с протеинурией, безусловно, важно, как и нефропротективные свойства используемого препарата. Очевидна необходимость адекватной антигипертензивной терапии и при сочетании АГ с СД, комбинация которых способствует более высокому темпу развития поражений органов-мишеней и формирования ассоциированных клинических состояний.

Нефропротективный эффект фозиноприла был доказан также в сравнительном открытом многоцентровом исследовании ESPIRAL (Effect of antihypertensive treatment on progression of renal insufficiency) по оценке эффективности фозиноприла и пролонгированного нифедипина-GITS у больных с первичным поражением почек и АГ. Снижение протеинурии при применении фозиноприла составило 57% от исходного уровня, а нифедипина-GITS – лишь 7%. Кроме того, было выявлено, что фозиноприл более отчетливо снижает АД (на 4–6 мм рт.ст.), чем нифедипин [18].

Поскольку достижение целевого АД у больных с патологией почек и СД более принципиально и в то же время затруднено, то для большинства пациентов требуется использование комбинированной терапии. Основу такого лечения должны составлять иАПФ. Среди наиболее рациональных комбинаций выделяется их сочетание с диуретиками и АК [19], что предпочтительнее при необходимости нефропротекции [20].

Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого исследования PHYLLIS (The Plaque Hypertension Lipid-Lowering Italian Study) продемонстрировали на 508 больных АГ с бессимптомным атеросклеротическим поражением каротидного бассейна замедляющий эффект терапии фозиноприлом при прогрессировании атеросклероза сонных артерий [21].

Помимо зарубежных исследований, хорошие результаты были продемонстрированы в двух российских исследованиях – ФЛАГ (Фозиноприл при лечении АГ) [22] и ФАГОТ (Фармакоэкономическая оценка использования ингибиторов АПФ в амбулаторном лечении больных Артериальной Гипертензией Осложненного Течения) [23], показавших хорошую клиническую и фармакоэкономическую эффективность фозиноприла при лечении пациентов с АГ. У 62,1% больных в исследовании ФЛАГ было достигнуто целевое снижение АД, в исследовании ФАГОТ

фозиноприл в качестве монотерапии был эффективен более чем у 50% больных, целевое АД в основной группе было достигнуто у 67,8% пациентов.

Одним из важных свойств современных антигипертензивных препаратов, как уже было отмечено выше, является их способность обеспечивать профилактику и вызывать обратное развитие поражений органов-мишеней при АГ. Наиболее распространенным среди них является гипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ), являющаяся независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений. Ингибиторы АПФ, включая фозиноприл, относятся к препаратам с доказанной эффективностью в отношении лечения и профилактики ГЛЖ. В рандомизированном исследовании у 76 больных АГ изучалось влияние фозиноприла (10–20 мг/сут) и ателнолола (50–100 мг/сут) на ГЛЖ и жесткость артерий. Через 8 недель от начала лечения оказалось, что оба препарата в равной степени снижали систолическое и диастолическое АД, но по влиянию на ГЛЖ и жесткость артерий фозиноприл превосходил ателнолол, что, по-видимому, было связано с блокадой РААС [24]. В опытах показано, что фозиноприлат подавляет активность АПФ в сердечной мышце в большей степени, чем рамиприлат и эналаприлат [25], что может лежать в основе более выраженного (по сравнению с другими препаратами группы) кардиопротективного потенциала [26].

Еще одним отличительным качеством фозиноприла является его хорошая переносимость. Отмечается крайне низкая частота возникновения сухого кашля, вызываемый другими иАПФ, ослабевает или даже полностью исчезает при переходе на прием фозиноприла [27, 28]. Важен факт, что основные параметры фармакокинетики не различаются у пожилых и молодых больных. По этой причине начальная доза фозиноприла у больных пожилого возраста не отличается от таковой у пациентов молодого и среднего возраста и составляет 10 мг/сут 1 раз в день.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, фозиноприл является иАПФ длительного действия с доказанной антигипертензивной эффективностью, уникальной химической структурой, которая обуславливает двойной компенсаторный путь элиминации и, как следствие, хорошую переносимость препарата. Обладает протективными свойствами в отношении поражений органов-мишеней, в особенности нефропатии, что делает его препаратом выбора у больных с наличием почечной патологии и СД. В настоящее время имеются данные о высокой антигипертензивной эффективности фозиноприла как в качестве монотерапии, так и в комбинации с гидрохлоротиазидом и амлодипином.



ЛИТЕРАТУРА

- Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association. *Circulation*, 2014, 129(Suppl 2): 76-99.
- 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.
- Федеральные клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации «Диагностика и лечение артериальной гипертензии». Клинические рекомендации. Москва, 2013: 64 с.
- 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(8): 933-944.
- Ding PY, Chu KM, Hu OY et al. Fosinopril: pharmacokinetics and pharmacodynamics in Chinese subjects. *J Clin Pharmacology*, 1999, 39: 155-160.
- Стрюк Р.И. Эффективность и безопасность фозиноприла в клинической практике. *Consilium Medicum*, 2015, 1: 18-21.
- Hui KK, Duchin KL, Kripalani KJ et al. Pharmacokinetics of fosinopril in patients with various degrees of renal function. *Clin Pharmacol Ther*, 1991, 49(4): 457-467.
- Greenbaum R, Zucchelli P, Caspi A et al. Comparison of the pharmacokinetics of fosinoprilat with enalaprilat and lisinopril in patients with congestive heart failure and chronic renal insufficiency. *Br J Clin Pharmacol*, 2000, 49(1): 23-31.
- Толордава Г.А., Аринина Е.Е., Куликов А.Ю. Фармакоэкономический анализ лекарственного средства фозиноприл у больных с артериальной гипертензией. *Фармакоэкономика*, 2016, 1(4): 66-74.
- Vetter W. Treatment of Senile Hypertension The Treatment of Senile Hypertension The Fosinopril in Old Patients Study (FOPS). *AJH*, 1997, 10: 255-261.
- 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.
- O'Grady P, Yee KF, Lins R, Mangold B. Fosinopril/hydrochlorothiazide: single dose and steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Brit. J. Clin. Pharmacology*, 1999, 48: 375-381.
- Olivier PB, Germain ML, Carrette BD et al. Elevation of serum creatinine following fosinopril therapy. *Ann. Pharmacother*, 1999, 33: 382-383.
- 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.
- Sowers JR. Comorbidity of hypertension and diabetes: the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events trial (FACET). *Am J Cardiol*, 1998, 82: 15-19.
- 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, 2: 2809-2816.
- Geluk CA, Asselbergs FW, Hillege HL et al. Impact of statins in microalbuminuric subjects with the metabolic syndrome: a substudy of the PREVEND Intervention Trial. *Eur Heart J*, 2005, 26(13): 1314-1320.
- Marin R, Ruilope LM, Aljama P et al. A random comparison of fosinopril and nifedipine GITS in patients with primary renal disease. *J Hypertension*, 2001, 19: 1871-1876.
- Недогода С.В., Чалыби Т.А., Саласюк А.С., Барыкина И.Н., Почепцов Д.А., Ледяева А.А. и др. Алгоритм выбора антигипертензивной терапии при метаболическом синдроме и артериальной гипертензии. *Медицинский совет*, 2013, 9: 56-64.
- Арутюнов А.Г., Арутюнов Г.П. Роль антагонистов кальция в нефропротекции: сложные вопросы, доказанные аспекты и перспективные исследования. *Кардиология*, 2014, 6: 67-75.
- 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 double-blind trial. *Stroke*, 2004, 35(12): 2807-2812.
- Карпов Ю.А. Фозиноприл при лечении артериальной гипертензии (ФЛАП): Российская программа оценки практической достижимости целевых уровней артериального давления. *РМЖ*, 2001, 10: 396-401.
- Чазова И.Е. Первые результаты исследования ФАГОТ (Фармакоэкономическая оценка использования ингибиторов АПФ в амбулаторном лечении больных с артериальной гипертензией осложненного течения). *Consilium Medicum*, 2002, 11: 596-598.
- Chen CH, Ting CT, Lin SJ et al. Different effects of fosinopril and atenolol on wave reflections in hypertensive patients. *Hypertension*, 1995, 25(5): 1034-1041.
- Huang K, Dai G. The effect and mechanism of fosinopril on ventricular hypertrophy of SHR and left ventricular pressure overloading rat. *J Huazhong Univ. Sci Technol. Med. Sci*, 2002, 22: 17-20.
- Преображенский Д.В., Патарая С.А., Вышинская И.Д., Некрасова Н.И. Ингибитор ангиотензин-превращающего фермента III поколения фозиноприл в лечении артериальной гипертензии. *Consilium medicum*, 2008, 5: 57-60.
- Ford NF et al. Single-dose and steady-state pharmacokinetics of fosinopril and fosinoprilat in patients with hepatic impairment. *J. Clin. Pharmacol*, 1995, 35: 145-150.
- Deedwania PC. Clinical profile of fosinopril, a novel phosphinic acid ACE inhibitor, for the treatment of heart failure. *Ann Pharmacother*, 1994, 28: 720-722.

Ю.А. КАРПОВ, д.м.н., профессор, О.С. БУЛКИНА, к.м.н.
 Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Москва

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ АГ

В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Повышенное артериальное давление (АД) – главный независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и высокой смертности, связанной с ними, в нашей стране [1]. Артериальную гипертонию (АГ) часто называют «немой убийцей», так как заболевание может не сопровождаться какой-либо симптоматикой и не проявляется вплоть до возникновения грозных осложнений – инфаркта миокарда или нарушения мозгового кровообращения. Вместе с тем существуют убедительные доказательства улучшения прогноза при регулярном применении антигипертензивных препаратов, а достижение контроля АД (целевой уровень) является решающим фактором в снижении риска фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий [2, 3]. В этой статье будут рассмотрены последние по времени результаты клинических исследований и рекомендаций по ведению пациентов АГ, выбор оптимальной тактики ведения и достижения целевого уровня АД, приверженность лекарственной терапии и преодоление барьеров на пути к контролю АД. Представленный клинический случай поможет практическому врачу в сложной ситуации сделать правильный выбор антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертония, артериальное давление, антигипертензивная терапия, рамиприл, амлодипин.

Y.A. KARPOV, MD, Prof., O.S. BULKINA, PhD in Medicine
 Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow

COMBINATION THERAPY OF AH IN CLINICAL PRACTICE

High blood pressure (BP) is the major independent risk factor for cardiovascular disease and the associated high mortality in this country. [1] Arterial hypertension (AH) is often called the silent killer because the disease may proceed without any symptoms and does not manifest itself until the occurrence of severe complications - myocardial infarction or cerebrovascular disease. However, there is convincing evidence for the forecast improvement with regular use of antihypertensive drugs, while achievement of blood pressure control (target level) is a crucial factor in reducing the risk of fatal and nonfatal cardiovascular events. [2, 3] The article examines the results of the most recent clinical trials and guidelines on the management of hypertensive patients, the choice of the best management approach and achievement of the target BP levels, adherence to drug therapy and overcoming barriers to blood pressure control. A clinical case is described which could help the practitioner to make the right choice of antihypertensive therapy in a challenging situation.

Keywords: hypertension, blood pressure, antihypertensive therapy, ramipril, amlodipine.

КОНТРОЛЬ АД КАК ОСНОВА ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ АГ

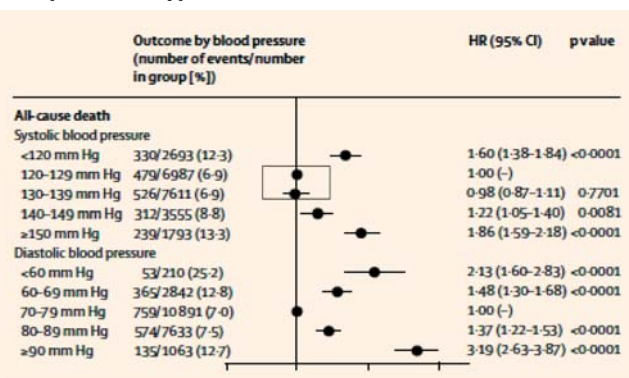
Как ранее показали эпидемиологические наблюдения, риск фатальных событий, связанных с коронарными и церебральными катастрофами, прогрессивно и линейно нарастает начиная с уровня артериального давления (АД) 115/75 мм рт. ст. [4]. Недавно опубликованные результаты крупного регистра пациентов стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) с анализом 4-летнего наблюдения за 22 692 участниками указывают на то, что частота развития сердечно-сосудистых событий была минимальная при систолическом АД (САД) в диапазоне от 120 до 139 мм рт. ст. (рис. 1), а при более низком и более высоком уровне АД значительно увеличивалась [5]. Эти и другие данные учитываются при создании клинических рекомендаций, в которых указывается необходимость контроля за уровнем АД и достижением его целевых значений. Летом 2016 г. были представлены новые рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) от имени 10 Европейских обществ, включая Европейское общество кардиологов (ESC) [3]. В этом важном документе имеется раздел, посвященный рекомендациям по профилактике осложнений у пациентов АГ. В нем нашли отражения те данные, которые были получены в последнее

время, включая результаты крупного клинического исследования SPRINT [6], и связанные с ними изменения в ведении пациентов с артериальной гипертонией (АГ).

ИССЛЕДОВАНИЕ SPRINT И НОВЫЕ ЦЕЛЕВЫЕ УРОВНИ АД

Главный вывод крупного проспективного контролируемого исследования SPRINT (9 361 пациент с АГ, средний возраст 68 лет, женщин 36%, среднее АД при включении 140/78 мм рт. ст. на фоне проводимой терапии) – большее снижение САД (ниже 120 мм рт. ст.), чем рекомендуется сегодня (ниже 140 мм рт. ст.), приводит к значительному снижению риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений (ССО), сердечно-сосудистой и общей смертности. Выраженность улучшения течения АГ оказалась настолько убедительной, что исследование было остановлено раньше предполагаемого при старте срока завершения на несколько лет. Следует напомнить, что в соответствии с протоколом исследования группа сравнения получала все необходимое лечение (в среднем пациент получал 1,8 антигипертензивных препаратов), которое позволяло осуществлять хороший контроль САД в группе стандартной терапии – в среднем 136,2 мм рт. ст. Это прекрасный результат, в полном соответствии с современными

Рисунок 1. Регистр CLARIFY: зависимость риска общей смертности от уровня сист. и диаст. АД



22 672 больных стабильной ИБС (включены 2009–2010 гг. в 45 странах в регистр CLARIFY) получали АД-снижающую терапию. Наблюдение 5 лет. Конечные точки – ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть

ми рекомендациями по ведению пациентов с АГ, в том числе российскими. Недавнее исследование ЭССЭ-РФ показало, что в реальной практике нашей страны такой контроль АД достигается только в четверти случаев, что говорит о явно недостаточной интенсивности лечения у подавляющего большинства пациентов АГ [7].

Можно выделить несколько практически важных аспектов, вытекающих из результатов исследования SPRINT. Во-первых, необходимо уделять повышенное внимание к контролю АД. В этом плане не только добиваться контроля АД меньше 140 мм рт. ст., но и у определенных групп больных (без инсульта в анамнезе, без сахарного диабета (СД), без поражения почек – критерии исключения в исследовании SPRINT) не опасаться большего снижения при условии хорошей переносимости. Во-вторых, усиление контроля АД в старшей возрастной группе пациентов с АГ (до 80 лет). Одним из особенностей этого исследования является участие большой группы пожилых пациентов, в том числе в возрасте 75 лет и старше, у которых достигнут значительный эффект в снижении риска смертельных исходов при ужесточении контроля за АД. Это особенно актуально, так как в последнее время высказывалось экспертное мнение о нецелесообразности снижения АД меньше 140 мм рт. ст. у лиц старше 60 лет ввиду отсутствия доказательств и даже внесения этого положения в новые американские рекомендации [8]. В-третьих, более широкое использование возможностей комбинированной терапии, особенно фиксированных комбинаций (ФК), значение которых в улучшении контроля АД и повышения приверженности лечению не вызывает никаких сомнений.

В таблице 1 представлены основные положения по целевому уровню АД у пациентов АГ из новых европейских рекомендаций по профилактике ССЗ [3]. Видно, что у активных пациентов младше 80 лет в качестве целевого АД может рассматриваться <140 мм рт. ст., если лечение хорошо переносится. В то же время у некоторых из этих пациентов допускается контроль АД <120 мм рт. ст., в тех случаях, когда имеется высокий или очень высокий сер-

дечно-сосудистый риск и хорошо переносится многокомпонентная АД-снижающая терапия. Класс этой рекомендации IIb, что означает возможность ее применения по усмотрению лечащего врача. Эти данные еще раз подтверждают необходимость более интенсивного контроля АД у отдельных групп пациентов с АГ.

Практически одновременно с результатами исследования SPRINT в журнале Lancet был опубликован мета-анализ 19 исследований с участием 44 989 пациентов оценки эффективности и безопасности стратегий интенсивного снижения АД [9]. Среди включенных в этот мета-анализ пациентов АГ были зарегистрированы 2 496 случаев крупных сердечно-сосудистых событий в течение в среднем 3,8 года наблюдений (от 1,0 до 8,4 года). АД у пациентов с более интенсивной терапией составляло в среднем 133/76 мм рт. ст., а в группе менее интенсивной терапии – 140/81 мм рт. ст. Интенсивное лечение с целью снижения АД приводило к значительному снижению риска всех крупных сердечно-сосудистых событий на 14%, инфаркта миокарда (ИМ) на 13%, инсульта на 22%, альбуминурии на 10% и прогрессирования ретинопатии на 19%. Однако более интенсивная терапия не оказывала видимого влияния на сердечную недостаточность (СН), сердечно-сосудистую смертность, общую смертность или развитие терминальной почечной недостаточности. Снижение риска ССО наблюдалось во всех группах пациентов, а дополнительное снижение АД было даже более эффективным у пациентов с САД менее 140 мм рт. ст. Серьезные нежелательные явления, связанные со снижением АД, были зарегистрированы всего в шести исследованиях, частота явлений составляла 1,2% в год в группе интенсивного снижения давления и 0,9% в группе менее интенсивного снижения АД (различие недостоверно).

Таблица 1. Европейские рекомендации по СС-профилактике – 2016

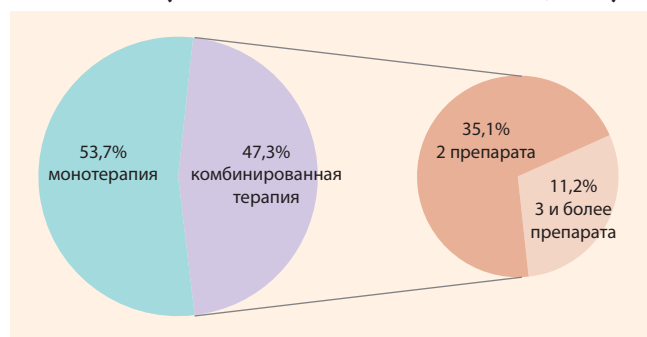
Основные позиции по артериальной гипертензии – целевое АД		
Рекомендации	Класс	Уровень
САД < 140 и ДАД < 90 мм рт. ст. рекомендован у всех пациентов АГ < 60 лет	I	B
У пациентов >60 лет с АД >160 мм рт. ст. рекомендовано снижать АД между 140 и 150 мм рт. ст.	I	B
У активных пациентов <80 лет целевое АД 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

Таким образом, данные этого метаанализа подтверждают необходимость более интенсивного контроля АД в группах пациентов с АГ с высоким риском, т.е. результаты исследования SPRINT [6].

РОЛЬ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ В КОНТРОЛЕ АД

Все больше доказательств того, что многим больным с АГ необходимо применение комбинированной терапии. Об этом свидетельствует растущее число клинических испытаний и появление новых комбинированных лекарственных форм с фиксированной дозой. В ранее упоминавшихся европейских рекомендациях по сердечно-сосудистой профилактике 2016 г. [3] одним из 4 ключевых положений раздела, посвященного АГ, является необходимость назначения комбинированной терапии большинству пациентов с АГ (табл. 2). Несмотря на хорошо установленные преимущества комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ), по данным крупнейшего российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ [10], в которое было включено 15 571 пациент из 10 субъектов нашей страны, практически в большинстве случаев используется монотерапия (рис. 2).

Рисунок 2. Режим приема антигипертензивных препаратов в России (по данным исследования ЭССЕ-РФ, 2015)



Наряду с уже ставшими традиционными комбинациями ингибиторов АПФ (иАПФ) или блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БАР) с диуретиками, становятся все более популярными комбинации блокаторов кальциевых каналов (БКК) с препаратами, блокирующими активность ренин-ангиотензиновой системы. Повышенный интерес к этим комбинациям во многом связан с результатами крупного многоцентрового международного клинического исследования ACCOMPLISH, в котором сравнивалось влияние двух режимов комбинированной терапии на частоту сердечно-сосудистых событий у 10 700 больных с АГ высокого риска, иАПФ бенazeприла с амлодипином либо с гидрохлоротиазидом [11]. Через 3 года это исследование было прекращено досрочно, поскольку были получены доказательства более высокой эффективности комбинации иАПФ с БКК. При одинаковом контроле за АД в этой группе было достоверное снижение риска развития ССО (первичная конечная точка) по сравнению с группой получавших комбинацию этого же иАПФ с диуретиком – на 20%.

Таблица 2. Европейские рекомендации по СС-профилактике – 2016

Основные позиции по артериальной гипертензии
• Повышенное АД является главным риск-фактором развития кардиоваскулярных и цереброваскулярных заболеваний. • Решение начинать АД-снижающую терапию определяется уровнем АД и общего сердечно-сосудистого риска. • Выгоды от лечения определяются главным образом снижением АД как такового, а не типом лекарства. • Комбинированная терапия необходима для контроля АД у большинства пациентов АГ.
European Heart Journal 2016 doi:10.1093/eurheartj/ehw106.

ИНГИБИТОРЫ АПФ В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

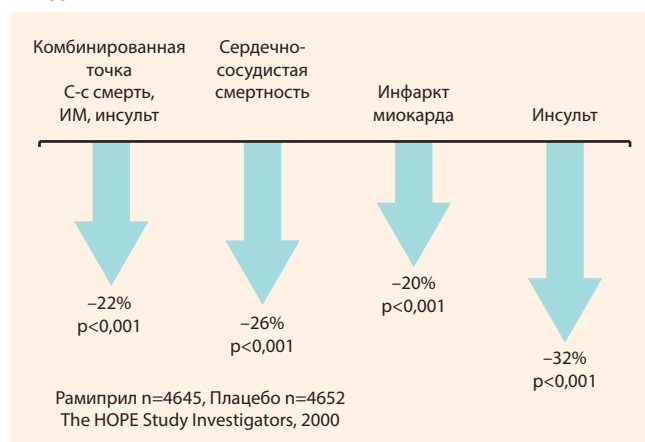
Ингибиторы АПФ широко используются в лечении больных АГ, острых форм ИБС, хронической СН. Результаты двух крупных рандомизированных клинических исследований HOPE (the Heart Outcomes Prevention Evaluation) и EUROPA (the European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Patients with Stable Coronary Artery Disease Study) показали значительные выгоды в улучшении прогноза при присоединении рамиприла и периндоприла соответственно к лечению пациентов стабильной ИБС или с высоким сердечно-сосудистым риском без СН [12, 13]. Однако эти два исследования проводились в то время, когда еще не было широкого применения статинов и двойной антиагрегантной терапии. Так как вполне вероятно, что широкое использование статинов и другой терапии в настоящее время могло ослабить благоприятные эффекты иАПФ и БАР, был проведен анализ настоящих данных для проверки утверждения, сохраняется ли благоприятный эффект иАПФ и БАР у пациентов со стабильной ИБС и высоким сердечно-сосудистым риском в эпоху частого применения статинов.

В новейший метаанализ было включено 10 исследований с изучением эффективности иАПФ и 5 исследований с изучением эффективности БАР, объединяющих 78 761 пациента с длительностью наблюдения в среднем 36 месяцев [14]. Лечение иАПФ ассоциировалось со снижением риска развития нефатального ИМ (ОР 0,83, 95% ДИ 0,75–0,91), инсультов (ОР 0,76, 95% ДИ 0,68–0,86), смертности от сердечно-сосудистой (ОР 0,83, 95% ДИ 0,72–0,95) и от всех причин (ОР 0,86, 95% ДИ 0,80–0,93). Лечение БАР ассоциировалось только со снижением частоты инсультов (ОР 0,92, 95% ДИ 0,87–0,98). Было установлено, что по мере увеличения частоты применения статинов сохраняется тренд благоприятного влияния иАПФ в снижении сердечно-сосудистой смертности ($p = 0,063$). В заключение авторы пришли к выводу, что у пациентов со стабильной ИБС без СН иАПФ снижают риск ИМ, сердечно-сосудистой и общей смертности, в то время как иАПФ и БАР снижают риск развития инсультов.

Один из представителей большой группы иАПФ – рамиприл. Препарат был детально изучен в нескольких

крупномасштабных клинических исследованиях. Глобальный прорыв в применении иАПФ в современной кардиологии произошел после завершения крупного рандомизированного проспективного исследования HOPE с участием более чем 9 500 больных [12]. В этом исследовании рамиприл в суточной дозе 10 мг назначался для профилактики ССО у лиц с высоким риском осложнений и множественными факторами риска (АГ, ИБС, внекоронарный атеросклероз, СД и др.). Основные результаты исследования HOPE представлены на *рисунке 3*.

Рисунок 3. Исследование HOPE: влияние рамиприла на частоту развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с высоким риском осложнений без сердечной недостаточности



В этом исследовании благоприятное влияние рамиприла на риск ССО не зависело от снижения АД, пола и возраста больных, СД в анамнезе, ИБС, ИМ, давности и выраженности АГ, микроальбуминурии. Следует напомнить, что наличие АГ не было специальным критерием для включения в исследование, и АГ как фактор риска была у половины включенных. Благоприятный эффект рамиприла стал очевиден уже в течение первого года приема и в дальнейшем усиливался, что и стало причиной более раннего завершения исследования через 4,5 года.

В исследовании SECURE, проводившемся в рамках HOPE, у 732 больных оценивалось влияние рамиприла на развитие атеросклероза сонных артерий [15]. Было показано, что по сравнению с плацебо на фоне рамиприла в дозе 10 мг/сут в течение 4 лет замедлилось прогрессирование атеросклероза в сонных артериях по данным ультразвуковой доплерографии. Толщина комплекса «интима-медиа» уменьшилась на 37% в группе лечения рамиприлом в сравнении с плацебо.

Согласно результатам исследования HOPE, лечение рамиприлом 1 000 человек с множественными факторами риска ССЗ в течение 4 лет позволяет предотвратить у каждых 70 больных 150 случаев ССО и 18 случаев смерти от ССЗ. Кроме того, постоянный прием рамиприла хотя бы 25% больных с многочисленными факторами риска из развивающихся стран и 50% аналогичных больных из

развитых стран позволяет ежегодно предотвратить 2 млн сердечно-сосудистых и диабетических осложнений. Эти и другие данные позволяют рассматривать рамиприл как один из эффективных компонентов комбинированной терапии, включая не только контроль АД, но и доказательства снижения сердечно-сосудистого риска при длительном применении.

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ В СОСТАВЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

Накоплен большой опыт применения БКК, которые относятся к препаратам первой линии в лечении АГ. Метаанализ данных 147 многоцентровых клинических исследований (более 160 тыс. больных) с длительностью наблюдения от 2 до 8 лет показал, что наряду с препаратами, ингибирующими активность ренин-ангиотензиновой системы, БКК являются эффективными средствами профилактики ССО [7]. Проведенные исследования, такие как ALLHAT, INSIGHT, VALUE, ASCOT, ACCOMPLISH, закрепили за БКК лидирующие позиции в лечении АГ [2]. Важная особенность БКК – это большой антигипертензивный потенциал, наряду с хорошей переносимостью и безопасностью, позволяющий некоторые из них, например дигидропиридиновые производные третьего поколения, применять практически без противопоказаний [2]. В отличие от диуретиков, БКК не вызывают неблагоприятных метаболических сдвигов – не влияют на уровень электролитов, липидов, мочевой кислоты, глюкозы в крови. От бета-блокаторов ритм-замедляющие БКК (верапамил) выгодно отличает отсутствие бронхообструктивного эффекта и вазоконстрикторного влияния на мелкие артериолы, что особенно важно у больных с обструктивными заболеваниями легких и заболеваниями периферических артерий. БКК никогда не вызывают кашля, который может появиться при назначении иАПФ.

Ранее была отмечена необходимость и большое клиническое значение адекватного контроля (достижение целевого уровня) АД у больных АГ. Вместе с тем среди экспертов продолжается дискуссия о наличии у определенных классов антигипертензивных препаратов «дополнительных» защитных свойств, что может быть причиной более значительного снижения риска сердечно-сосудистых событий у больного на фоне такой терапии, чем можно было ожидать, исходя только из величины гипотензивного эффекта. В нескольких клинических исследованиях изучалось влияние различных БКК у больных АГ и АГ с ИБС по сравнению с плацебо, диуретиками и бета-блокаторами на прогрессирование атеросклеротического процесса в сонных и коронарных артериях [16]. В этих исследованиях было доказано, что БКК по сравнению с тиазидными диуретиками и бета-блокаторами при одинаковом снижении АД предупреждают дальнейшее прогрессирование атеросклеротического процесса в этих сосудистых бассейнах.

Возможно, именно замедлением прогрессирования атеросклероза сонных артерий объясняются данные, полученные во многих клинических исследованиях, ука-

зывающих на особенно выраженное снижение частоты развития нарушений мозгового кровообращения при лечении БКК [17]. По результатам этих и других проведенных исследований эксперты Европейского общества по АГ еще в 2007 г. внесли в рекомендации наличие атеросклероза сонных и коронарных артерий у больных АГ в качестве одного из показаний для первоочередного назначения БКК дигидропиридиновой группы. В *таблице 3*, взятой из рекомендаций 2016 г., указываются те клинические ситуации, где определенный класс гипотензивных препаратов имеет преимущества при назначении [3]. В частности, БКК показаны для первоочередного назначения с целью контроля АД лицам с бессимптомным атеросклерозом, с заболеваниями, связанными с атеросклерозом периферических артерий (перемежающаяся хромота), после перенесенного инсульта, стабильной стенокардией, фибрилляцией предсердий для контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС) (недигидропиридиновые БКК), гипертрофией левого желудочка (ЛЖ), изолированной систолической АГ у пожилых, при беременности.

Таблица 3. Антигипертензивные препараты, предпочтительные в конкретных обстоятельствах

Клиническая ситуация	Препарат
<i>Бессимптомное поражение органов-мишеней</i>	
ГЛЖ	Ингибитор АПФ, БКК, БРА
Бессимптомный атеросклероз	БКК, ингибитор АПФ
Микроальбуминурия	Ингибитор АПФ, БРА
Нарушение функции почек	Ингибитор АПФ, БРА
<i>Сердечно-сосудистое событие</i>	
Инсульт в анамнезе	Любой препарат, эффективно снижающий АД
Инфаркт миокарда в анамнезе	ББ, ингибитор АПФ, БРА
Стенокардия	ББ, БКК
Сердечная недостаточность	Диуретик, ББ, ингибитор АПФ, БРА, антагонисты минералокортикоидных рецепторов
Аневризма аорты	Бета-блокаторы
Фибрилляция предсердий, профилактика	БРА, ингибитор АПФ, ББ или антагонист минералокортикоидных рецепторов
Фибрилляция предсердий, контроль ритма желудочков	ББ, недигидропиридиновый БКК
ТСБП/протеинурия	Ингибитор АПФ, БРА
Периферическое поражение артерий	Ингибитор АПФ, АК
<i>Другие</i>	
ИСАГ (пожилой и старческий возраст)	Диуретик, АК
Сахарный диабет	Ингибитор АПФ, БРА
Беременность	Метилдопа, ББ, БКК
Негроидная раса	Диуретик, БКК

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ КОМБИНАЦИИ РАМИПРИЛА И АМЛОДИПИНА

К преимуществам использования ФК относят выбор рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов, лучшее органопротективное действие и снижение риска осложнений, сокращение количества принимаемых таблеток с существенным повышением приверженности пациентов к постоянному лечению, уменьшение затрат, связанное с более низкой ценой, чем сумма цен на входящие в эту комбинацию препараты. Преимущества ФК были продемонстрированы в большом метаанализе, включившем данные 32 331 пациента АГ [18]. В этой работе было показано не только повышение приверженности терапии на 29%, но и повышение эффективности антигипертензивного лечения на 30%, а также снижение количества нежелательных явлений на 20%.

В нескольких крупных пострегистрационных исследованиях была изучена антигипертензивная эффективность комбинации рамиприла с амлодипином, в том числе ФК. В многоцентровом рандомизированном 18-месячном исследовании ATAR с включением 222 пациентов АГ, которых разделили на 2 группы: амлодипина или комбинацию рамиприла с амлодипином, было отмечено достоверное снижение как офисного АД, так и по данным суточного амбулаторного мониторинга АД [19]. За время исследования в группе комбинированной терапии отмечены достоверно более выраженное снижение САД (на 20,8 мм рт. ст. в группе комбинированной терапии и на 15,8 мм рт. ст. в группе монотерапии амлодипином), также существенно менее выраженный отечный синдром нижних конечностей в группе рамиприла с амлодипином.

В 4-месячное открытое многоцентровое исследование RAMONA было включено 9 169 больных с неконтролируемой АГ, у которых предшествующая гипотензивная терапия была неэффективной [20]. Пациентов переводили на лечение ФК рамиприла с амлодипином в разных дозах (5/5, 10/5, 5/10 и 10/10 мг) 1 р/сут. На фоне лечения ФК рамиприла с амлодипином отмечалось значительное снижение САД со 157,3 до 130,9 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) с 91,2 до 79,4 мм рт. ст. в течение 4 месяцев наблюдения. У большинства пациентов удалось достичь целевого уровня АД (<140/90 мм рт. ст.). Были отмечены благоприятные метаболические эффекты (достоверное снижение уровней глюкозы, общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)).

У пациентов с АГ с избыточным весом и ожирением снижается эффективность АГТ, несмотря на более частое применение комбинированной терапии. Одним из методов улучшения эффективности терапии является использование ФК. Крупное наблюдательное исследование по оценке эффективности, переносимости и удовлетворенности пациентов АГТ ФК рамиприла и амлодипина в зависимости от нормального или избыточного (ожирение) веса было проведено в Польше [21]. В исследование было включено 24 240 пациентов с АГ, которые в течение последнего месяца получали эту ФК в тех же

дозах, которые были назначены ранее в виде свободной комбинации рамиприла и амлодипина. Эффективность АГТ увеличилась в течение этого периода наблюдения с 32,9 до 76,5%. Наличие избыточного веса и ожирения было связано с повышенным риском недостижения целевого уровня АД [с учетом возраста $OR = 0,74$ (95% ДИ 0,67–0,83) и 0,70 (0,61–0,81) при избыточном весе, 0,54 (0,47–0,60) и 0,49 (0,42–0,57) при ожирении, на первичном и повторном обследовании соответственно]. «Очень хорошая» или «хорошая» переносимость этой ФК зарегистрирована у 99, 98 и 96% пациентов соответственно. Нежелательные явления были отмечены только у 0,35% пациентов, а высокий уровень удовлетворенности был у 57,0% пациентов с нормальным весом, 54,5% с избыточным весом и 50,6% с ожирением. Таким образом, хотя переносимость и удовлетворенность ФК рамиприла с амлодипином при ожирении и избыточном весе была ниже, чем у пациентов с нормальным весом, частота нежелательных явлений и преимущество от использования одной таблетки по сравнению с несколькими таблетками были сопоставимы независимо от веса пациентов.

В другом исследовании были изучены некоторые аспекты приверженности АГТ, проводимой с помощью ФК рамиприла с амлодипином у 101 пациента с АГ и метаболическим синдромом в рамках многоцентровой программы ГРАНАТ-1 [22]. Всем пациентам (средний возраст 56 лет, женщин 58%, среднее исходное АД 159,4/96,1

мм рт. ст.), включенным в исследование, был рекомендован прием рамиприла с амлодипином (Эгипрес) в различных дозах (5/5, 5/10, 10/5 и 10/10 мг) по решению лечащего врача. Участие в программе продолжалось 5 месяцев, в течение которых было 4 визита к врачу.

К преимуществам использования ФК относят выбор рациональных комбинаций антигипертензивных препаратов, лучшее органопротективное действие и снижение риска осложнений, сокращение количества принимаемых таблеток с существенным повышением приверженности пациентов к постоянному лечению

В конце исследования ФК рамиприла с амлодипином принимали 92 пациента с достижением целевого уровня в 91,3% случаев (в среднем снижение САД на 31,0 мм рт. ст. и ДАД на 16,1 мм рт. ст. в конце исследования). При хорошей переносимости терапии (всего 3 нежелательных явления) отмечено существенное улучшение приверженности с 44,6% в начале до 95,0% в конце по данным теста Мориски – Грина. Применение ФК амлодипина и рамиприла 1 р/сут, ее высокая эффективность и хорошая переносимость в сочетании с регулярным посещением врача способствовали повышению приверженности лечению и достижению в большинстве случаев целевого уровня АД.



Эгипрес®

амлодипин + рамиприл

Двойная уверенность

Эгипрес®
 5 мг + 5 мг
 Амлодипин + Рамиприл
 30 капсул

Эгипрес®
 5 мг + 10 мг
 Амлодипин + Рамиприл
 30 капсул

Эгипрес®
 10 мг + 5 мг
 Амлодипин + Рамиприл
 30 капсул

Эгипрес®
 10 мг + 10 мг
 Амлодипин + Рамиприл
 30 капсул

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЭГИПРЕС® (амлодипин + рамиприл)
Форма выпуска. По 30 капсул в упаковке, содержащих амлодипина безилат+рамиприл 5+5 мг, 5+10 мг, 10+5 мг, 10+10 мг, соответственно. **Показания к применению.** Артериальная гипертензия. **Способ применения и дозы.** По 1 капсуле, 1 р./сут. **Противопоказания.** Артериальная гипотензия, острый инфаркт миокарда, декомпенсированная ХСН, стеноз клапанов сердца и обструктивные кардиомиопатии, стеноз почечных артерий, ангионевротический отек в анамнезе, тяжелая почечная недостаточность (СКФ < 20 мл/мин), беременность, лактация, детский возраст. **С осторожностью** применять при любом риске гипотонии, тяжелой ХСН, гиперкалиемии, гипонатриемии, единственной почке. **Побочные эффекты.** Отеки лодыжек и стоп, сердцебиение, гипотензия (в т.ч. ортостатическая), ощущение жара, утомляемость, сонливость, головокружение, головная боль, диспепсия, сухой кашель, кожная сыпь, миалгия, гиперкалиемия. Рег. номер, ЛП-002402 от 18.03.2014.
 Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

ЗАО «Фармацевтический завод „ЭГИС“ (Венгрия). Представительство в России: г. Москва, 121108, ул. Ивана Франко, 8. Тел: (495) 383-33-86, факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

Таким образом, ранее была показана высокая антигипертензивная эффективность иАПФ рамиприла и БКК амлодипина, которые по данным контролируемых клинических исследований продемонстрировали также способность снижать риск ССО и увеличивать продолжительность жизни у пациентов с АГ и высоким риском. Были представлены доказательства безопасности и хорошей переносимости лечения ФК амлодипина с рамиприлом у большинства пациентов с АГ в пострегистрационных клинических исследованиях.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Вашему вниманию представляем клиническое наблюдение за пациентом Б., 63 лет, который длительно наблюдается в НИИ Кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РКНПК» РФ. Транзиторное повышение АД отмечает с 1994 г., с 2000 г. – постоянное на фоне эмоционального стресса, с максимальными цифрами АД до 230/120 мм рт. ст. В 2008 г. при обследовании был исключен симптоматический характер АГ, установлен диагноз гипертонической болезни. В анализах мочи была обнаружена протеинурия от 0,26 до 0,06 г/л. Функция почек была сохранена, структурных изменений почек не было выявлено (по данным УЗИ и МСКТ). Причиной протеинурии, вероятно, являлась высокая нелеченая АГ, так как по мере установления контроля за АД протеинурия прекратилась. Тогда же была установлена гиперлипидемия 2А-типа. В связи с подозрением на ИБС, в том числе по просьбе пациента, проводилась МСКТ, по данным которой был выявлен гемодинамически незначимый 40%-ный стеноз передней нисходящей артерии. Больному были назначены эналаприл 20 мг, индапамид 2,5 мг, ацетилсалициловая кислота 75 мг. Следует отметить, что от приема диуретиков пациент отказался, несмотря на неоднократные попытки их назначать. В последующем периодически принимал только эналаприл в небольших дозах, регулярного контроля АД не было.

Применение ФК амлодипина и рамиприла 1 р/сут, ее высокая эффективность и хорошая переносимость в сочетании с регулярным посещением врача способствовали повышению приверженности лечению и достижению в большинстве случаев целевого уровня АД

В июле 2012 г. впервые был зарегистрирован пароксизм мерцательной аритмии (на ЭКГ мерцательная аритмия с частотой желудочковых сокращений от 70 до 170 уд/мин), в качестве антиаритмической терапии были назначены бета-блокаторы на постоянный прием. С этого времени пациент стал принимать бисопролол 10 мг, эналаприл 20 мг, а в связи с установленным очень высоким сердечно-сосудистым риском (визуализация атеросклероза) – ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут. Вместе с тем в связи с повышенным уровнем печеночных ферментов статины не назначались вплоть до июня 2012 г. После соблюдения диеты и ограничения приема алкоголя уро-

вень печеночных ферментов постепенно нормализовался, что позволило с 2013 г. начать прием аторвастатина 10 мг/сут. Это привело к снижению уровня общего холестерина с 6,0 ммоль/л до 4–5 ммоль/л.

При очередном обследовании в 2013 г. выяснилось, что на фоне лечения бисопрололом 10 мг/сут, эналаприлом 20 мг/сут, ацетилсалициловой кислотой 100 мг/сут, аторвастатином 10 мг/сут стали вновь часто регистрироваться повышенные цифры АД – до 150–160/90–100 мм рт. ст. В это время на ЭКГ: ритм синусовый. ЧСС – 67. Изменение пред-

Комбинированная АГТ является приоритетным направлением в лечении АГ, что подчеркивается в современных рекомендациях по ведению пациентов. ФК значительно повышают приверженность лекарственной терапии и в конечном итоге достижение целевого уровня АД

сердного компонента. Отклонение электрической оси сердца влево. Признаки изменения миокарда. Нарушение внутрижелудочкового проведения. При суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру ишемических изменений не выявлено. Нагрузочный тест на коронарную недостаточность не доведен до субмаксимальной ЧСС из-за подъема АД, при ЧСС 130 в минуту ишемических изменений не было. По данным ЭхоКГ отмечается уплотнение аорты с небольшим расширением ее корня (до 4,0 см при норме до 3,7 см). Расширение левого предсердия (объем 65 мл при норме до 58 мл). Сократительная функция миокарда ЛЖ не нарушена. Нарушение диастолической функции миокарда ЛЖ и ПЖ – 1-й тип. Гемодинамически незначимые клапанные регургитации.

При дуплексном сканировании экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий выявлены стенозы 25–30% в бифуркации брахиоцефального ствола, обеих общих сонных артерий, стеноз 45–50% правой внутренней сонной артерии. В протоколе магнитно-резонансной томографии головного мозга и интракраниальных артерий описываются единичные мелкие очаги в белом веществе головного мозга сосудистого генеза.

Была изменена схема антигипертензивной и липид-снижающей терапии. Были даны рекомендации приема ацетилсалициловой кислоты 75 мг, аторвастатина 40 мг (рекомендуемый уровень общего холестерина < 4,0 ммоль/л, холестерина ЛПНП < 1,8 ммоль/л, ТГ < 1,7 ммоль/л), бисопролола 10 мг, эналаприла 20 мг, добавлен лацидипин 4 мг. В январе 2015 г. в связи с жалобами вновь на повышение АД до 180/90–95 мм рт. ст. (максимально до 200/100 мм рт. ст.) была изменена АГТ. В это же время был пароксизм мерцательной аритмии, который прошел самостоятельно через 12 ч. К лечению был присоединен апиксабан в дозе 5 мг 2 р/сут, который пациент принимает постоянно до настоящего времени. Из рекомендованной в 2013 г. терапии были исключены эналаприл и лацидипин, вместо которых была добавлена ФК амлодипина с рамиприлом (Эгипрес) в дозе 10/10 мг. Продолжал принимать бисопролол, ацетилсалициловую кислоту, апиксабан, аторвастатин. На этом фоне у пациента АД при само-

контроле 130/80 мм рт. ст. Через год при повторном осмотре в январе 2016 г. регулярно принимает предписанную терапию, включая Эгипрес 10/10 мг. Нежелательных явлений нет, переносимость лечения хорошая. При удовлетворительном самочувствии АД на уровне 130–135/80 мм рт. ст. По результатам контрольного обследования в январе 2017 г. продолжает лечение вышеперечисленными препаратами в таких же дозах, за исключением самостоятельного уменьшения дозы аторвастатина до 20 мг. По данным физикального и инструментального обследования – без существенной динамики по органам.

Таким образом, у длительно наблюдавшегося пациента с гипертонической болезнью, атеросклерозом сонных и коронарных артерий, пароксизмальной мерцательной аритмией на фоне добавления к иАПФ БКК, особенно после назначения ФК амлодипина/рамиприла в дозе 10/10 мг, отмечается явное улучшение контроля АД (достижение целевого уровня), самочувствия и замедление прогрессирования органических (сосудистых) поражений, часто встречающихся при АГ.

В заключение комбинированная АГТ является приоритетным направлением в лечении АГ, что подчеркивает-

ся в современных рекомендациях по ведению пациентов. ФК значительно повышают приверженность лекарственной терапии и в конечном итоге достижение целевого уровня АД. Комбинация иАПФ и БКК, в связи с рекомендациями предпочтительного назначения во многих клинических ситуациях, относится к лучшим, в т. ч. за счет хорошей переносимости. Сочетание эффективного контроля АД с доказанностью в снижении сердечно-сосудистого риска и используемых в комбинации препаратов является гарантией достижения основной цели в лечении АГ – предупреждение осложнений заболевания и преждевременной смертности. Перевод пациентов на ФК антигипертензивных препаратов может осуществляться после получения эффекта при использовании свободной комбинации этих же препаратов или при назначении ФК вместо ранее неэффективных других препаратов. Наличие разных дозовых режимов ФК представляется весьма важным для рационального выбора. Например, у препарата Эгипрес зарегистрированы 4 комбинации амлодипина и рамиприла в разных дозах, что представляется удобным для назначения этой ФК в самых разных клинических ситуациях.



ЛИТЕРАТУРА

1. Шальнова СА, Конради АО, Карпов ЮА, и соавт. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». *Российский кардиологический журнал*, 2012, 5: 6–11.
2. 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.
3. 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.
4. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*, 2002, 360: 1903–1913.
5. Vidal-Petiot E, Ford I, Greenlaw N, Ferrari R, Fox KM, Tardif J-C, Tendera M, Tavazzi L, Bhatt DL, Steg PG, for the CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study. *Lancet*, Published online August 30, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31326-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31326-5).
6. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood pressure control. *N Engl J Med*, 2015, 373: 2103–2116.
7. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., и соавт. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2014, 14(4): 4–14.
8. 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: 507–20.
9. Xie X, Atkins E, Lv J et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2015 November 6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00805-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00805-3).
10. Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А. и соавт. Лечение артериальной гипертензии у пациентов высокого риска: монотерапия или комбинация. *Лечащий врач* 2016; 7: 17–21.
11. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupta J, Gatlin M, Velazquez EJ. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*, 2008, 359: 2417–2428.
12. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*, 2000, 342: 145–153.
13. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*, 2003, 362: 782–788.
14. Hoang Vu, Alam M, Addison D, et al. Efficacy of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin-Receptor Blockers in CAD without Heart Failure in the Modern Statin Era: a Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2016. DOI: 10.1007/s10557-016-6652-7.
15. Lonn EM, Yusuf S, Dzavik V, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis. The study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). *Circulation*, 2001, 103: 919–25.
16. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ*, 2009, 338: b1665.
17. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Gattobigio R, Bentivoglio M, Thijs L, Staessen JA, Porcellati C. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Calcium Channel Blockers for Coronary Heart Disease and Stroke Prevention. *Hypertension*, 2005, 46: 386–392.
18. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med*, 2005, 353: 487–97.
19. Miranda RD, Mion DJr, Rocha JC et al. An 18-week, prospective, randomized, double-blind, multicenter study of amlodipine/ramipril combination versus amlodipine monotherapy in the treatment of hypertension: the assessment of combination therapy of amlodipine/ramipril (ATAR) study. *Clin. Ther.*, 2008, 30: 1618–1628.
20. Tomcsany JA. Ramiprilés Amlodipin kombináció vérnyomáscsökkentő hatékonyságának Monitorozása és beavatkozással Nem járó Adatgyűjtése (RAMONA tanulmány). *Hypertonia és Nephrologia*, 2013, 17: 49–96.
21. Ольшанецка-Глинианович М., Смертка М., Алмгрен-Рахтан А., Худек Й. Рамиприл/амлодипин в одной таблетке – эффективность, переносимость и удовлетворенность пациентов антигипертензивной терапией относительно пищевого статуса. *Отчеты по фармакологии*, 2014, 66: 1043–1049.
22. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Кутишенко Н.П. и соавт. Изучение приверженности терапии у пациентов с метаболическим синдромом на примере нового комбинированного антигипертензивного препарата рамиприла и амлодипина по результатам наблюдательного исследования ГРАНАТ-1. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2017, 16(1): 67–73.

О.Л. БАРБАРАШ, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, В.В. КАШТАЛАП, д.м.н.

Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемеровский государственный медицинский университет Минздрава России

ПАЦИЕНТ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST И КОНСЕРВАТИВНЫМ ВЕДЕНИЕМ

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ УЛУЧШЕНИЯ ПРОГНОЗА

В оригинальной статье представлены основные показатели, характеризующие проблему острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (ОКСбпST) на ЭКГ в Российской Федерации: высокая распространенность, существующие подходы к оценке риска ранних и отдаленных неблагоприятных исходов, диагностические сложности при установке диагноза. На основании данных Всероссийского регистра РЕКОРД-3 выделены основные факторы, ограничивающие эффективность лечения пациентов с ОКСбпST: недооценка практикующими врачами значимости шкал рискметрии (GRACE) и биологических маркеров некроза миокарда при ведении таких больных, низкая частота применения инвазивного лечения, недостаточная частота назначения препаратов, улучшающих прогноз, включая двойную дезагрегантную терапию у пациентов с избранным консервативным ведением. Оценены перспективы применения тикагрелора (Брилинта) для улучшения ближайшего и отдаленного прогноза при этом заболевании.

Ключевые слова: острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, рискметрия, инвазивное лечение, двойная дезагрегантная терапия, тикагрелор (Брилинта).

O.L. BARBARASH, MD, Prof., Corresponding Member of the RAS V.V. KASHTALAP, MD

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo State Medical University, MoH RF

A PATIENT WITH ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT ST-SEGMENT ELEVATION AND CONSERVATIVE MANAGEMENT.

PHARMACOLOGICAL OPTIONS TO IMPROVE PROGNOSIS

The original article tells about the key aspects that characterize the problem of acute coronary syndrome without ST-segment elevation (ACSWSTE) in the Russian Federation: high prevalence, current approaches to risk assessment of early and long-term adverse outcomes and diagnostic challenges. Based on the data from the All-Russian Register RECORD-3, the main factors limiting the effectiveness of treatment of patients with ACSWSTE are highlighted: underestimated relevance of risk calculators (GRACE) and biological markers for myocardial necrosis by practicing physicians who manage these patients, underutilization of invasive treatment, failure to prescribe drugs that improve prognosis, including dual antiplatelet therapy in patients with conservative management. The prospects for the use of ticagrelor (Brilinta) to improve short- and long-term prognosis of the disease are estimated.

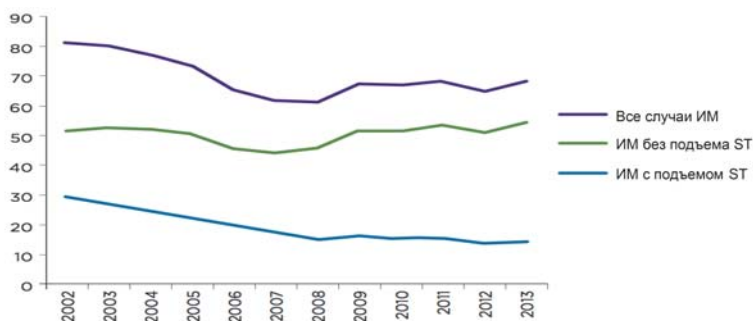
Keywords: acute coronary syndrome without ST-segment elevation, risk assessment, invasive treatment, dual antiplatelet therapy, ticagrelor (Brilinta).

Проблема выбора оптимального способа ведения пациента с острым коронарным синдромом без стойкого подъема сегмента ST по ЭКГ (ОКСбпST) не теряет своей актуальности для практического врача. Это наиболее многочисленная и разнообразная по клинической тяжести и прогнозу группа больных с ОКС. Зачастую именно пациенты с ОКСбпST

вследствие пожилого возраста и коморбидного фона остаются без эндоваскулярной реперфузии миокарда. Подбор терапии, направленной на снижение риска повторных эпизодов атеротромбоза и улучшение их прогноза, включая назначение современных антиагрегантов, – одна из самых актуальных задач для практического врача.

В течение последних десятилетий наблюдается стойкая тенденция к снижению числа больных с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST), при этом частота ОКСбпST остается стабильно высокой.

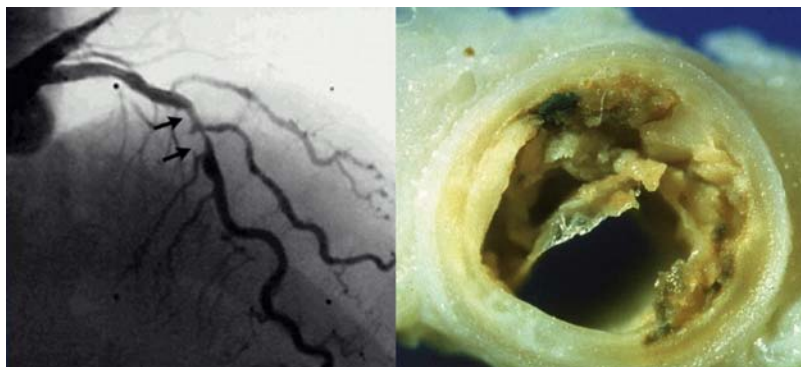
ТРЕНДЫ ОКС: 50 ТОП-КЛИНИК – 2015



Truven Health 100 Top Hospitals® program. Электронный ресурс, 09.02.2016.
URL: http://100tophospitals.com/Portals/2/assets/TOP_15192_1214_AMITrends_WEB.PDF

Снижение числа больных с ОКСбпST объясняется, с одной стороны, успехами диагностических подходов в выявлении больных с инфарктом миокарда (ИМ), улучшением профилактики и лечения атеросклероза (более широкое назначение статино-терапии). С другой стороны, это связано с увеличением среди населения доли контингента людей пожилого и старческого возраста, у которых атеросклеротический процесс носит диффузный характер. При этом при развитии ОКС у таких пациентов отсутствует окклюзионное тромботическое поражение магистральных коронарных артерий.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ОКС БЕЗ ПОДЪЕМА ST



Барбараш О.Л., д.м.н., профессор, директор НИИ КПССЗ, Кемерово (из личного архива)

По данным большинства регистровых исследований, пациенты с ОКСбпST – наименее благоприятная в плане клинической тяжести и отдаленного прогноза группа больных с острыми коронарными событиями.

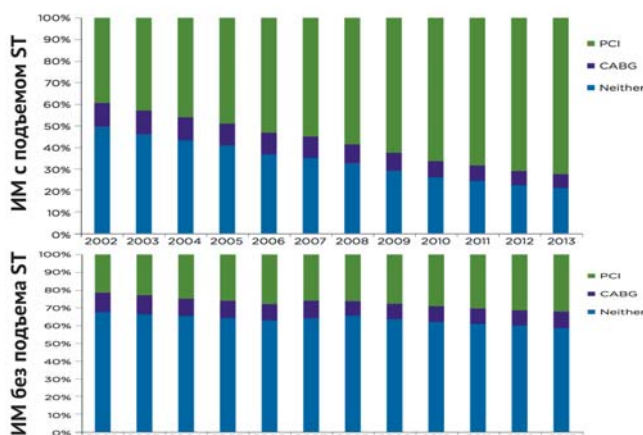
ОКС БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST

- ✓ Наиболее многочисленная группа среди всех видов ОКС
- ✓ Разнородность клинических и ЭКГ-проявлений, рисков неблагоприятных исходов
- ✓ Исходно более тяжелая категория пациентов (по сравнению с ОКСпST): пожилой возраст, больший процент коморбидности – сахарного диабета 2-го типа, хронической болезни почек, хронической обструктивной болезни легких, ранее проведенных реваскуляризирующих процедур
- ✓ Неоптимистичный прогноз, особенно отдаленный
- ✓ Наиболее дискриминированная популяция пациентов с ОКС: чаще госпитализируется в неинвазивный центр, где лечащий врач – терапевт, иногда и фельдшер.

Барбараш О.Л., д.м.н., профессор, директор НИИ КПССЗ, Кемерово (из личного архива)

Одной из причин неблагоприятного прогноза при этой форме ОКС является недостаточно агрессивное ведение пациентов. Так, по данным североамериканского регистра ведущих лечебных учреждений страны «100 лучших больниц», частота эндоваскулярной реваскуляризации у пациентов с ОКСбпST стабильно не велика и остается на уровне 25–30% от общего количества поступивших больных, тогда как при ОКСпST этот показатель в последние годы достигает 80%.

РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ ПРИ ОКС: 50 ТОП-КЛИНИК – 2015

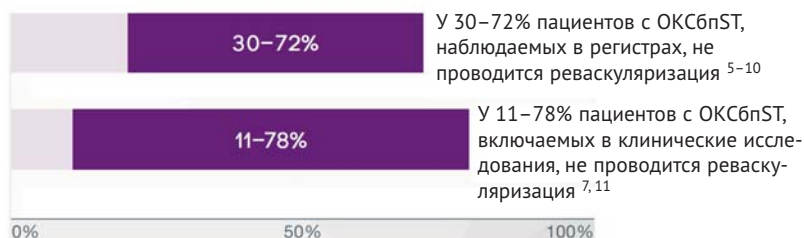


Truven Health 100 Top Hospitals® program. Электронный ресурс, 09.02.2016.
URL: http://100tophospitals.com/Portals/2/assets/TOP_15192_1214_AMITrends_WEB.PDF

По данным Федерального регистра ОКС Минздрава России, доля пациентов с ОКСбпST, не получивших инвазивное лечение, достигает 93%. При этом пациенты с ИМ и подъемом ST подвергаются инвазивной стратегии лечения лишь в четверти случаев.

СУЩЕСТВЕННАЯ ДОЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ОКСбпST МОЖЕТ ПОЛУЧАТЬ КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

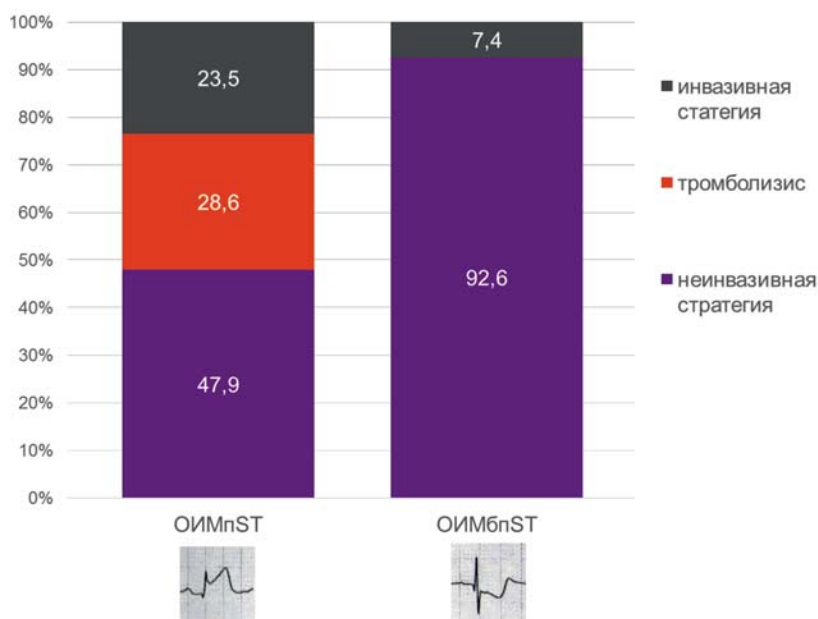
- ✓ Решение о выборе неинвазивного характера лечения может быть обусловлено множеством факторов, варьирующих в зависимости от конкретной страны ¹
- ✓ Факторы, определяющие принимаемые решения, в частности, включают в себя ²⁻⁴:
Особенности инфраструктуры и географии, финансовые ограничения, возраст, сопутствующие заболевания, предпочтения пациентов, первоначальное впечатление о низком риске рецидивов или, напротив, о чрезмерно высоком риске осложнений процедуры



Литературные источники: 1. Huo Y et al. Int J Cardiol 2014; 183C: 63–75. 2. Chan MY et al. J Am Coll Cardiol 2008; 1(4): 369–378. 3. Bagnall AJ et al. Am J Cardiol 2009; 103(11): 1530–1536. 4. Amsterdam EA et al. Circulation 2014; 130(25): e344–e426. 5. Mårtensson S et al. BMJ Open 2014; 4: e004052. 6. Reibis R et al. Clin Cardiol 2014; 37(4): 213–221. 7. Chan MY et al. Am Heart J 2008; 155: 397–407. 8. Sugiyama T et al. J Am Heart Assoc 2015; 4: e001445. 9. Puymirat E et al. Int J Cardiol 2014; 177(1): 281–286. 10. Ellis C et al. N Z Med J 2013; 126(1387): 36–68. 11. James S et al. BMJ 2011; 342: d3527.

Большинство европейских и северо-американских клинических исследований отмечают преобладание консервативной тактики ведения у большинства (более 70%) пациентов с ОКСбпST.

ДОЛЯ ИНВАЗИВНОЙ И НЕИНВАЗИВНОЙ СТРАТЕГИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОКС В РОССИИ (%). ФЕДЕРАЛЬНЫЙ РЕГИСТР ОКС 2009–2012 гг.



Регистр ОКС// официальный сайт РКНПК www.cardioweb.ru. [Электронный ресурс], URL: <http://www.cardioweb.ru/register-okc>

Согласно результатам Российского регистра пациентов с ОКС РЕКОРД-3, доля инвазивного ведения пациентов с ОКСбпST составляет только 20%. Таким образом, большая часть больных с ОКСбпST остается без эндоваскулярной коронарной реваскуляризации в госпитальном периоде заболевания.

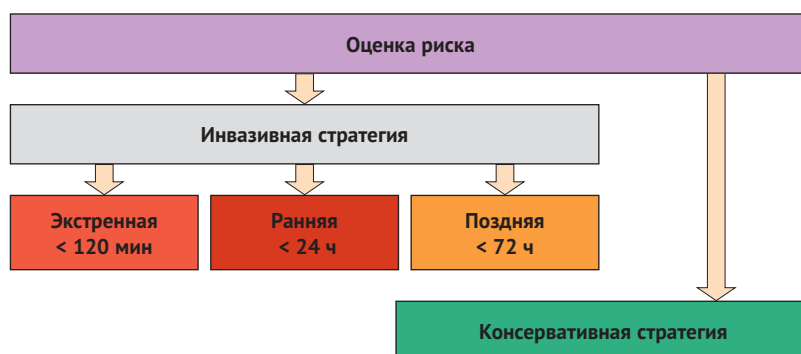
ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОКСбпST В РОССИЙСКИХ ЦЕНТРАХ. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГИСТРА РЕКОРД-3 (2015 г.)



Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. от имени участников регистра РЕКОРД-3. Кардиология 2016; 4: 16-24

Согласно современным европейским рекомендациям по ведению больных с ОКСбпST (2015), предусматривается рутинно инвазивная стратегия ведения. Данное положение предполагает проведение коронароангиографии и при необходимости – чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) в госпитальном периоде большинству пациентов с данной патологией. Сроки проведения коронароангиографии и реперфузии определяются тяжестью состояния пациента и наличием других критериев неблагоприятного исхода заболевания.

ДИАГНОЗ ОКСбпST



2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2016;37:267-315.

Лишь для небольшой части пациентов с ОКСбпST предполагается возможность использования консервативной стратегии ведения. Однако консервативная тактика лечения этих пациентов не исключает возможность проведения коронароангиографии, а по ее результатам и с учетом данных стресс-теста – ЧКВ.

КОНСЕРВАТИВНАЯ ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА С ОКС И ПОДЪЕМОМ ST

- ✓ Нет повторных приступов боли в грудной клетке;
- ✓ Нет клинически значимых проявлений сердечной недостаточности
- ✓ Неизмененная ЭКГ в динамике
- ✓ Нет повышения маркеров некроза миокарда в динамике
- ✓ Нет проявлений индуцированной ишемии миокарда
- ✓ Отсутствие критериев промежуточного риска (сахарного диабета, СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м², ФВ левого желудочка менее 40%, недавнее ЧКВ или АКШ)

2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2016;37:267-315.

Основа оценки риска у пациентов с ОКС – шкала GRACE, позволяющая прогнозировать риск развития неблагоприятного исхода ОКСбпST в течение 30 дней и 6-месячного периода наблюдения. В реальной клинической практике широкого использования шкалы GRACE не происходит, что является проблемой не только стран Евразийского содружества, но и развитых стран Запада.

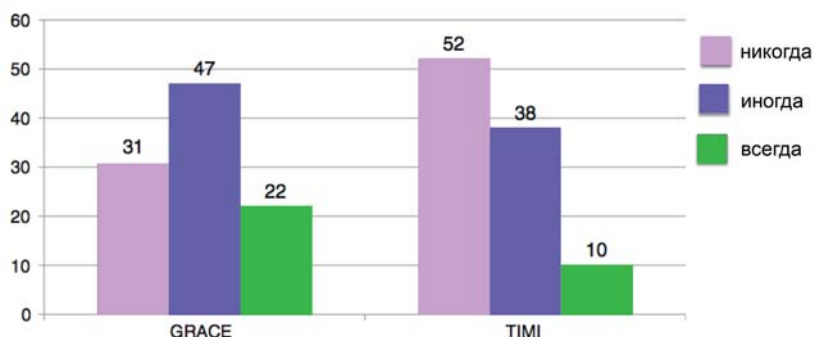
КАЛЬКУЛЯТОР GRACE RISK SCORE ДЛЯ РАСЧЕТА СМЕРТНОСТИ ЧЕРЕЗ 6 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С ОКС

Возраст, годы	Баллы	Систолическое АД, мм рт.ст.	Баллы
<29	0	≤79,9	24
30–39	0	80–99,9	22
40–49	18	100–119,9	18
50–59	36	120–139,9	14
60–69	55	140–159,9	10
70–79	73	160–199,9	4
80–89	91	≥200	0
>90	100	Депрессия сегмента ST	11
Застойная СН	24	Изменение кардиальных ферментов	15
Перенесенный ИМ	12	ЧКВ не проводилось во время госпитализации	14
Уровень креатинина исходно, мг/дл	Баллы	ЧСС в покое, уд/мин	Баллы
0–0,39	1	<49,9	0
0,4–0,79	3	50–69,9	3
0,8–1,19	5	70–89,9	9
1,2–1,59	7	90–109,9	14
1,6–1,99	9	110–149,9	23
2–3,99	15	150–199,9	35
≥4	20	≥200	43

Tang EW et al. Am Heart J. 2007;153:29-35

По данным одного из европейских исследований, систематическое использование в реальной клинической практике шкалы GRACE, позволяющей объективизировать прогноз у пациентов с ОКСбпST, оставляет желать лучшего и не превышает 22%.

ЧАСТОТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ШКАЛ GRACE И TIMI ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА ПАЦИЕНТОВ С ОКСбпST



Zeymer U1, Schneider S, Zahn R, Andresen D. Clin Res Cardiol 2014; 103: 83–84

По данным крупных регистровых исследований, у пациентов с ОКСбпСТ и «вынужденным» консервативным лечением повышается вероятность неблагоприятного отдаленного исхода заболевания вследствие развития повторных ишемических событий. Основная причина выбора консервативной тактики ведения – неиспользование прогностических шкал оценки риска. Чаще всего решение о выборе консервативной стратегии ведения пациентов с ОКСбпСТ принимают не кардиологи, а терапевты.

СУЩЕСТВУЕТ ПРОБЛЕМА ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ НЕДООЦЕНКИ РИСКА АТЕРОТРОМБОТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, КОТОРЫМ ПРОВОДИТСЯ КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОКСбпСТ

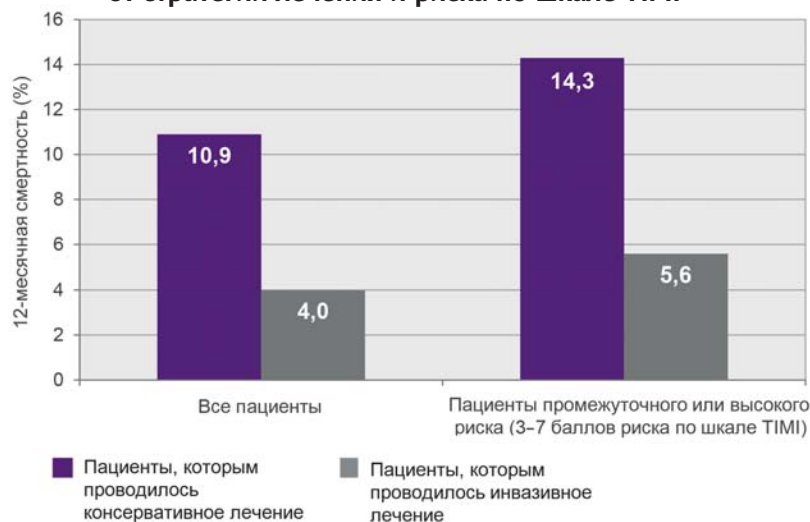
Согласно второму Канадскому регистру ОКС (Canadian ACS Registry II), по результатам наблюдения за случаями ОКСбпСТ с 2002 по 2003 год наиболее частая причина, по которой не проводилось ЧКВ, – мнение о недостаточно высоком риске (68,4% случаев) ¹

- ✓ У 70,2% этих пациентов проводилась недооценка риска по шкале GRACE ¹
- ✓ У 59,1% этих пациентов проводилась недооценка риска по шкале TIMI ¹
- ✓ У этих пациентов была существенно выше 12-месячная смертность ¹

Причины, по которым выбиралась консервативная стратегия лечения ¹

Причина	Количество (%) пациентов (n=754)
Риск пациентов сочтен недостаточно высоким, либо применение не было подтверждено объективными результатами клинических исследований	516 (68,4)
Отказ пациента или членов семьи	32 (4,2)
Почечная недостаточность	12 (1,6)
Активное кровотечение либо недавно проведенное оперативное вмешательство/недавняя травма	1 (0,1)
Прочие сопутствующие заболевания	43 (5,7)
Прочие опасения со стороны безопасности	26 (3,4)
Уже известная анатомия коронарного русла	
– Невозможность вмешательства	93 (12,3)
– Предполагается вмешательство в плановом порядке	31 (4,1)

12-месячная смертность в зависимости от стратегии лечения и риска по шкале TIMI ¹



Литературные источники: 1. Lee CH et al. Arch Intern Med 2008; 168(3):291–296.

Еще одной проблемой является низкая частота использования у пациентов с ОКСбпСТ и консервативным принципом ведения современных медикаментозных препаратов, оптимизирующих прогноз больных. Так, результаты одного из регистровых исследований показали, что до 60% пациентов с ОКСбпСТ и консервативной тактикой лечения не получают оптимальную двойную антитромбоцитарную терапию как в госпитальном периоде заболевания, так и при выписке из стационара.

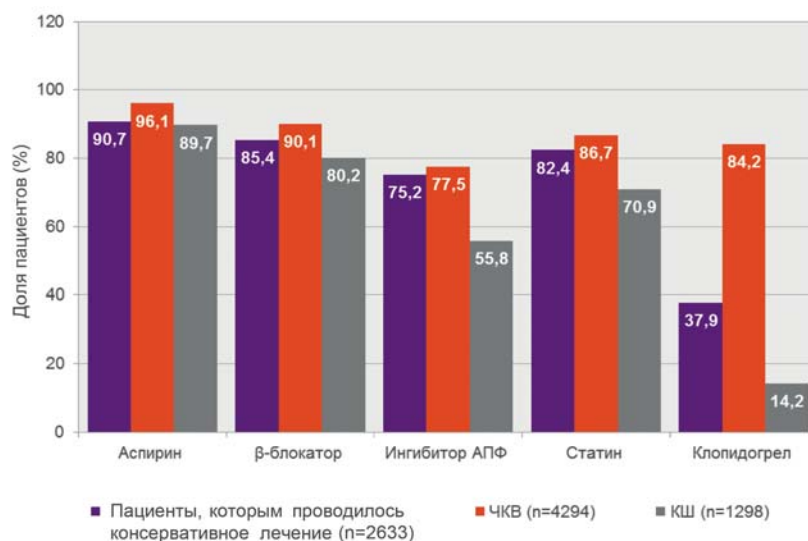
- Результаты проведенных исследований позволяют предполагать, что до 60% пациентов с ОКСбпСТ, которым проводится консервативное лечение, также не получают оптимальную ДАТ при выписке¹:

- Согласно данным исследования SYNERGY, проведенного с 2001 по 2003 г., существенно меньше пациентов с ОКСбпСТ получали пероральную антитромбоцитарную терапию, рекомендованную руководствами¹.

- Согласно данным проведенного в США регистра CRUSADE, в котором приняли участие свыше 138 000 пациентов с ОКСбпСТ с 2002 по 2005 г., 55% пациентов, которым проведено консервативное лечение, не получали пероральную антитромбоцитарную терапию согласно рекомендациям руководств².

ПАЦИЕНТЫ С КОНСЕРВАТИВНЫМ ВЕДЕНИЕМ ОКСбпСТ ЧАСТО НЕ ПОЛУЧАЮТ ОПТИМАЛЬНУЮ ЛЕКАРСТВЕННУЮ ТЕРАПИЮ, ОСНОВАННУЮ НА ДАННЫХ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Лекарственная терапия, основанная на объективных данных доказательной медицины, на момент выписки из стационара¹



- Согласно данным, полученным по более чем 23 000 пациентов с ОКСбпСТ, которым не проводилось инвазивное лечение, в рамках другого американского регистра (ACTION-GWTG) с 2009 по 2011 г., в общей сложности 45% подобных пациентов не получают при выписке рекомендованную руководствами

пероральную антитромбоцитарную терапию клопидогрелом³:

- Этот показатель широко варьировал в зависимости от конкретного лечебного учреждения; 3–78%³.

1. Chan MY et al. J Am Coll Cardiol 2008; 1(4): 369–378.
2. Jancin B. Cardiology News 2007; June: 20. 3. Maddox TM et al. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2012; 5: 523–531.

Результаты, полученные в российском регистре пациентов с ОКС РЕКОРД-3, свидетельствуют о том, что пациенты с консервативной стратегией ведения достоверно реже принимали двойную антитромбоцитарную терапию. Такое игнорирование существующих рекомендательных документов оказывает негативное влияние на прогноз больных.

ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ОКСбпСТ В РОССИЙСКИХ ЦЕНТРАХ. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГИСТРА РЕКОРД-3 (2015 г.)



Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. от имени участников регистра РЕКОРД-3. Кардиология 2016; 4: 16-24

В настоящее время все клинические руководства по ведению больных с ОКС диктуют необходимость назначения двойной антитромбоцитарной терапии пациентам с ОКС, независимо от избранной тактики ведения, в течение как минимум 12 месяцев. Предпочтение в плане назначения второго компонента двойной антиагрегантной терапии отдается «новым» дезагрегантным препаратам (тикагрелору и прасугрелу). В нашей стране активно применяется лекарственный препарат тикагрелор (Брилинта) в нагрузочной дозе 180 мг и с последующим назначением 90 мг 2 раза в сутки в течение 12 месяцев после ОКС.

Руководствами Европейского кардиологического общества (ESC) и Американской кардиологической ассоциации (АНА) по лечению ОКСбпST неизменно рекомендуется начало двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) с ее продолжением на протяжении 12 месяцев, вне зависимости от выбираемой стратегии лечения^{1, 2}.

В руководствах АНА отмечается обоснованность выбора тикагрелора вместо клопидогрела у пациентов с ОКСбпST, которым на ранних этапах проводится инвазивное лечение, либо выбирается стратегия, определяемая наличием ишемии².

ДВОЙНАЯ АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ РЕКОМЕНДОВАНА ВСЕМИ МЕЖДУНАРОДНЫМИ РУКОВОДСТВАМИ

Руководство	Рекомендации	Класс	Уровень
Европейского кардиологического общества (ESC)	Ингибитор P2Y ₁₂ следует добавить к аспирину как можно быстрее, с продолжением подобной терапии на протяжении 12 месяцев в отсутствие таких противопоказаний, как повышенный риск кровотечений ¹	I	A
	Тикагрелор – рекомендован всем пациентам с промежуточным или высоким риском ишемических осложнений вне зависимости от первоначально выбранной стратегии лечения, в том числе и у ранее получавших клопидогрел ¹	I	B
	Клопидогрел – рекомендован пациентам, которые не могут получать Брилинту или прасугрел ¹	I	A
	Прасугрел – терапия прасугрелом не рекомендована пациентам, у которых неизвестна анатомия коронарного русла ³	III	B
Американской кардиологической ассоциации (АНА) / Американской коллегии кардиологов (ACC)	Ингибитор P2Y ₁₂ (клопидогрел или тикагрелор), в добавление к аспирину, следует принимать на протяжении 12 месяцев всем пациентам с ОКСбпST, у которых отсутствуют противопоказания и которым на ранних этапах проводится инвазивное лечение, либо выбирается стратегия, определяемая наличием ишемии ²	I	B
	Выбор тикагрелора в качестве предпочтительного по сравнению с клопидогрелом ингибитора P2Y ₁₂ обоснован у пациентов с ОКСбпST, которым на ранних этапах проводится инвазивное лечение, либо выбирается стратегия, определяемая наличием ишемии ²	I	B

1. Hamm CW et al. Eur Heart J 2011; 12: 2999–3054. 2. Amsterdam EA et al. Circulation 2014; 130(25): e344–e426.
3. Windecker S et al. Eur Heart J 2014; 35: 2541–2619.

В документе Американской кардиологической ассоциации, вышедшем в марте 2016 г. и посвященном двойной антитромбоцитарной терапии при различных формах ишемической болезни сердца, подтверждается целесообразность назначения тикагрелора и прасугрела.

АМЕРИКАНСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ АСС/АНА (2016) ПО ДЛИТЕЛЬНОСТИ ДАТ У ПАЦИЕНТОВ С ИБС

Класс	Уровень	Рекомендации
IIA	B-R*	У пациентов с ОКС (ОКСнST и ОКСбпST), получавших двойную антитромбоцитарную терапию после коронарного стентирования , целесообразно использовать тикагрелор, а не клопидогрел для поддерживающей терапии ингибиторами P2Y ₁₂ .
I	B-NR*	У пациентов с ОКС на консервативной тактике (без ЧКВ и ТЛТ) двойная антитромбоцитарная терапия (клопидогрел или тикагрелор) необходима по крайней мере 12 месяцев
IIA	B-R*	У пациентов с ОКСбпST на консервативной тактике целесообразна двойная антитромбоцитарная терапия (предпочтение тикагрелору)
IIB	A	У пациентов с ОКС (ОКСнST и ОКСбпST) как на консервативной, так и на инвазивной стратегии лечения при хорошей переносимости двойной антитромбоцитарной терапии и отсутствии эпизодов кровотечения и высокого его риска возможно ее продолжение свыше 12 месяцев

B-R – Доказательства умеренной силы, полученные по данным одного и более рандомизированных исследований; метаанализ рандомизированных исследований умеренной силы

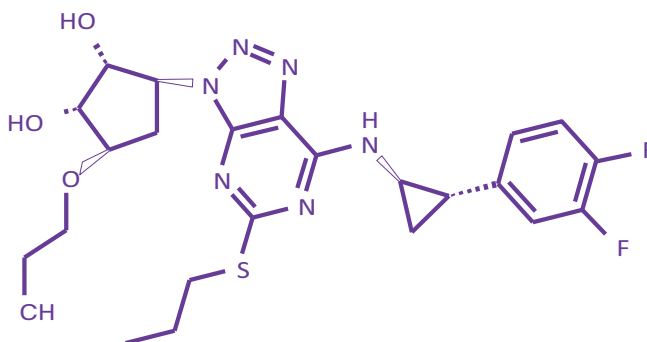
Levine GN et al. Circulation. 2016; 133. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000404

Предпочтение тикагрелора в современных рекомендациях объясняется уникальными фармакологическими свойствами препарата (единственный в настоящее время препарат из класса циклопентил-триазолопиримидин, или антагонист $P2Y_{12}$), который является действующим лекарственным препаратом и не требует метаболической активации на уровне печени.

При этом тикагрелор обеспечивает более быстрое и мощное антиагрегантное действие по сравнению с клопидогрелом.

ТИКАГРЕЛОР (AZD 6140): ОБРАТИМЫЙ АНТАГОНИСТ $P2Y_{12}$ ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ

Тикагрелор – циклопентил-триазолопиримидин (СРТР)



Прямое действие

НЕ пролекарство; не требует метаболической активации

Быстрое ингибирующее действие на $P2Y_{12}$ -рецептор

Большее, чем у клопидогрела, снижение агрегации тромбоцитов

Обратимое связывание

Степень подавления активности тромбоцитов отражает плазменную концентрацию препарата

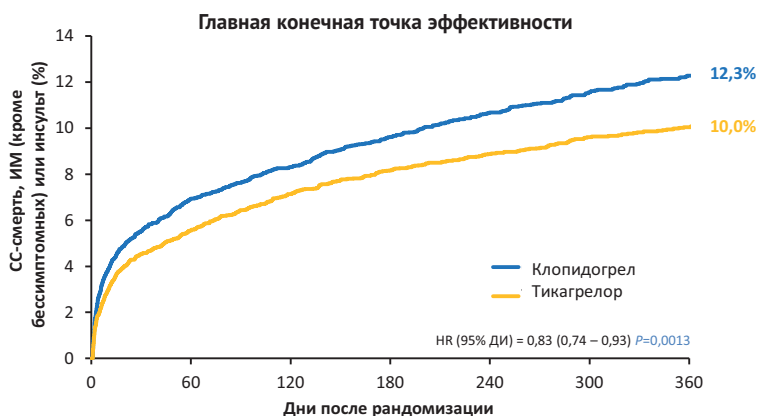
Более быстрое, чем у клопидогрела, начало действия

Восстановление функции всех циркулирующих тромбоцитов после отмены

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинта® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) с учетом изменений 1–6. Регистрационное удостоверение ЛП-001059 от 27.10.2011 (переоформлено 02.11.2016).

Субанализ исследования PLATO в группе пациентов с ОКСбпСТ показал преимущества тикагрелора (Брилинта) над клопидогрелом в отношении профилактики сердечно-сосудистых событий (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) в течение 12 месяцев наблюдения. В исследовании PLATO почти 50% больных с ОКСбпСТ не подвергались эндоваскулярной реваскуляризации в госпитальном периоде лечения заболевания, тем не менее позитивное влияние в отношении прогноза сохранялось и в этой группе больных.

АНАЛИЗ ПОДГРУППЫ БОЛЬНЫХ С ОКСбпСТ В ИССЛЕДОВАНИИ PLATO



Количество пациентов, у которых еще не произошло оцениваемого события

Клопидогрел	5499	5019	4924	4768	3924	2999	2395
Тикагрелор	5581	5152	5036	4888	4056	3112	2471

Lindholm D., et al. Eur Heart J. 2014 Aug 14;35(31):2083-93.

С БРИЛИНТОЙ ВЫ СПАСАЕТЕ БОЛЬШЕ ЖИЗНЕЙ¹

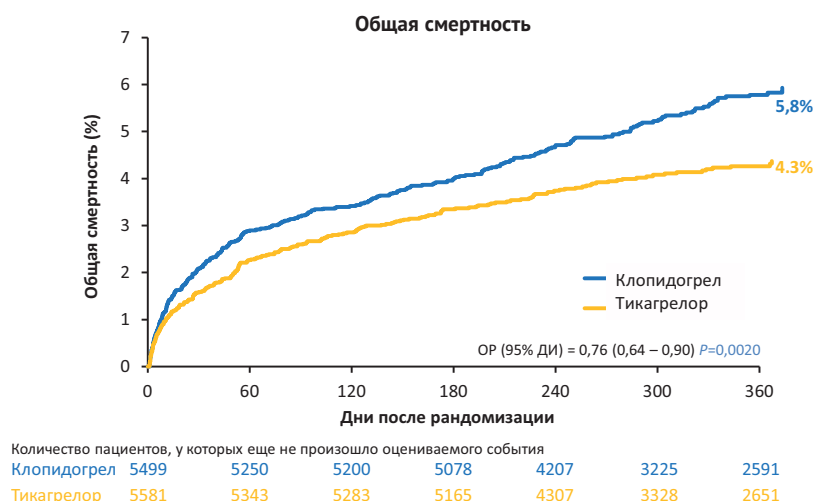
Краткая инструкция по медицинскому применению препарата БРИЛИНТА®. Регистрационный номер: ЛП-001059. Торговое название: Брилинта®. Международное непатентованное название: тикагрелор. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Брилинта®, применяемая одновременно с ацетилсалициловой кислотой, показана для профилактики атеротромботических событий у пациентов с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда без подъема сегмента ST или инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [STEMI]), включая больных, получавших лекарственную терапию, и пациентов, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ) или аортокоронарному шунтированию (АКШ). **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к тикагрелору или любому из компонентов препарата; активное патологическое кровотечение; внутримозговое кровоизлияние в анамнезе; умеренная или тяжелая печеночная недостаточность; совместное применение тикагрелора с мощными ингибиторами СYP3A4 (например, кетоконазолом, кларитромицином, нефазодоном, ритонавиром и атазанавиром); детский возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности применения у данной группы пациентов). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ.** Предосторожность: риск кровотечений (например, в связи с недавно полученной травмой, недавно проведенной операцией, нарушениями свертываемости крови, активными или недавними желудочно-кишечными кровотечениями) (см. раздел «Особые указания»). Пациенты с сопутствующей терапией препаратами, повышающими риск кровотечений (т.е. нестероидные противовоспалительные препараты, пероральные антикоагулянты и/или фибринолитики) в течение 24 часов до приема препарата Брилинта®. Пациенты с повышенным риском развития брадикардии (например, больные с синдромом слабости синусового узла без кардиостимулятора, с атриовентрикулярной блокадой 2-ой или 3-ей степени, обморочко, связанным с брадикардией) в связи с недостаточным опытом клинического применения препарата Брилинта® (см. раздел «Особые указания»). При совместном применении с препаратами, вызывающими брадикардию. Тикагрелор должен использоваться с осторожностью у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Если пациент сообщает о возникновении нового эпизода одышки, о длительной одышке или ухудшении одышки, необходимо провести обследование, и в случае непереносимости, лечение тикагрелором должно быть прекращено. На фоне приема препарата Брилинта® уровень креатинина может повыситься (см. разделы «Побочное действие», «Особые указания»). В связи с чем необходимо проводить оценку почечной функции в соответствии с рутинной клинической практикой, обращая особое внимание на пациентов от 75 лет и старше, пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью, пациентов, получающих терапию антагонистами рецепторов к ангиотензину. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с гиперурикемией или подагрическим артритом в анамнезе. В качестве превентивной меры следует избегать применения тикагрелора у пациентов с гиперурикемической нефропатией. Не рекомендуется совместное применение тикагрелора и высокой дозой ацетилсалициловой кислоты (более 300 мг). При совместном применении тикагрелора и препаратов Брилинта® рекомендован тщательный клинический и лабораторный мониторинг (частоты сердечных сокращений, и при наличии клинических показаний также ЭКГ и концентрации дигоксина в крови). Нет данных о совместном применении тикагрелора с мощными ингибиторами гликопротеина Р (например, верапамилом и хинидином), в связи с чем их совместное применение должно осуществляться с осторожностью (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды лекарственного взаимодействия»). **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Следует начинать с однократной нагрузочной дозы 180 мг и затем продолжать прием по 90 мг два раза в сутки. Пациенты, применяющие препарат Брилинта®, должны ежедневно принимать ацетилсалициловую кислоту (от 75 мг до 150 мг). **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ.** По данным исследования PLATO самыми частыми отмечавшимися нежелательными явлениями у пациентов, принимавших тикагрелор, были одышка, ушибы и носовые кровотечения. Частота развития нежелательных реакций определяется с использованием следующих условных обозначений: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$). Нежелательные лекарственные реакции по частоте развития и классу системы органов. Метаболизм и питание: редко – гиперурикемия. Нервная система: нечасто – внутримозговое кровоизлияние, головная боль, головокружение; редко – парестезия, спутанность сознания. Органы зрения: нечасто – кровоизлияние (интраокулярные, конъюнктивальные, ретинальные) Органы слуха: редко – кровоизлияние в ухо, вертиго. Дыхательная система: часто – одышка, носовое кровотечение; нечасто – кровоизлияние. Пищеварительная система: часто – желудочно-кишечные кровотечения; нечасто – рвота с кровью, кровотечения из языка ЖКТ, геморроидальные кровотечения, гастрит, кровотечения в ротовой полости (включая гингивальные кровотечения), рвота, диарея, абдоминальная боль, тошнота, диспепсия; редко – ретроперитонеальное кровоизлияние, запор. Кожа и подкожные ткани: часто – подкожные или кожные гематомы, синяки; нечасто – сыпь, зуд. Опорно-двигательная система: редко – гемартроз. Мочевыделительная система: нечасто – кровотечение из мочеиспускательных путей. Репродуктивная система: нечасто – вагинальные кровотечения (включая метроррагии). Отклонения лабораторных показателей: редко – увеличение концентрации креатинина в крови. Прочие: часто – кровотечение на месте проведения процедуры; нечасто – кровотечение после процедуры; редко – кровотечение из раны, травматическое кровотечение. Постмаркетинговое применение. Нарушения со стороны иммунной системы: реакции повышенной чувствительности, включая ангионевротический отек (см. раздел «Противопоказания»). Имеются противопоказания. Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенка Фармасьютикалз», Россия 125284 Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. Дата утверждения – 21.05.2014.

1. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al for the PLATO Investigators. N Engl J Med. 2009; 361: 1045-1057.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Брилинта® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой), с учетом изменений 1-6. Регистрационное удостоверение ЛП-001059 от 28.10.2011 (перереформлено 02.11.2016)

Тикагрелор показал свои преимущества над клопидогрелом у пациентов с ОКСбпST и в отношении снижения показателя общей смертности вне зависимости от избранной тактики ведения пациентов при поступлении в стационар.

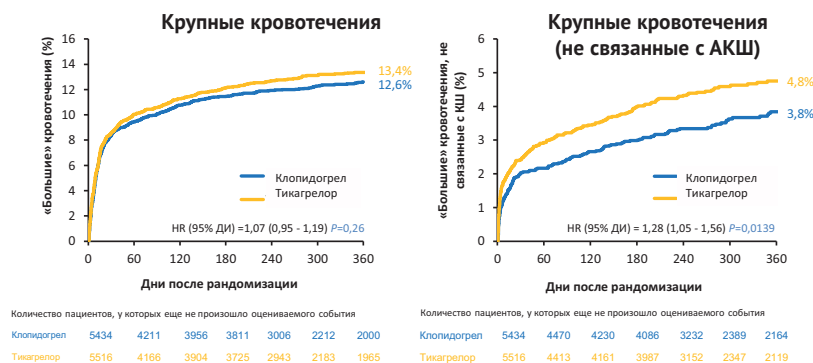
АНАЛИЗ ПОДГРУППЫ БОЛЬНЫХ С ОКСбпST В ИССЛЕДОВАНИИ PLATO



Lindholm D., et al. Eur Heart J. 2014 Aug 14;35(31):2083-93.

В группе с использованием тикагрелора у пациентов с ОКСбпST регистрировалась лишь тенденция к повышению общего количества крупных кровотечений и значимое повышение крупных кровотечений, не связанных с коронарным шунтированием, по сравнению с группой пациентов с использованием клопидогрела ($p = 0,0139$).

АНАЛИЗ ПОДГРУППЫ БОЛЬНЫХ С ОКСбпST В ИССЛЕДОВАНИИ PLATO



Lindholm D., et al. Eur Heart J. 2014 Aug 14;35(31):2083-93.

Пациенты с ОКСбпST – многочисленная и разнородная группа больных, достаточно редко подвергающаяся инвазивной тактике ведения в реальной клинической практике и характеризующаяся вследствие этого неблагоприятным отдаленным прогнозом.

Результаты сравнения тикагрелора и клопидогрела у больных без подъема сегмента ST в исследовании PLATO соответствуют результатам исследования в целом: тикагрелор снижает риск смерти, инфаркта миокарда, увеличивая риск кровотечений (мелких и крупных), не связанных с коронарным шунтированием.

Преимущества тикагрелора над клопидогрелом у пациентов с ОКСбпST сохраняются независимо от избранной тактики ведения (инвазивной или консервативной).

В действующих клинических рекомендациях по ведению больных с ОКС тикагрелор занимает приоритетные позиции, что необходимо учитывать при ведении пациентов с ОКСбпST в реальной клинической практике для оптимизации отдаленного исхода заболевания.

Таким образом, в исследовании PLATO показано, что у пациентов с ОКСбпST и применением тикагрелора (Брилинта) в качестве второго компонента двойной антитромбоцитарной терапии вне зависимости от исходно избранной тактики ведения определяется улучшение прогноза в течение 12 месяцев после ОКС, что должно более широко использоваться в реальной клинической практике для оптимизации ведения этой группы больных.

РИВАРОКСАБАН В ДОЛГОСРОЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

При остром коронарном синдроме (ОКС) сочетание двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) и парентеральных антикоагулянтов (нефракционированного либо низкомолекулярных гепаринов, либо фондапаринукса) в острую (госпитальную) фазу заболевания соотносится с наиболее значимым снижением сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Попытки пролонгации потенциала антикоагулянтов с применением энтеральных средств на амбулаторном этапе последующей длительной профилактики ССО среди больных, перенесших ОКС, предпринимались неоднократно, как с антагонистами витамина К, так и с новыми оральными антикоагулянтами. J. Oldgren с соавт., основываясь на результатах метаанализа семи подобных исследований, заключают, что добавление энтерального антикоагулянта «поверх» ацетилсалициловой кислоты или ДАТТ после перенесенного эпизода ОКС сопровождается значимым снижением риска основных ССО, в то же время – практически двукратным повышением частоты кровотечений [1].

Ключевые слова: сердечно-сосудистые осложнения, острый коронарный синдром, профилактика, кровотечение, ривароксабан.

S.V. SHALAEV, MD, Prof.

Tyumen State Medical University, Regional Clinical Hospital №1, Tyumen

RIVAROXABAN IN LONG-TERM PREVENTION OF CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

In patients with acute coronary syndrome (ACS), the combination of dual antiplatelet therapy (DAT) and parenteral anticoagulants (unfractionated or low molecular weight heparin or fondaparinux) in the acute (inpatient) phase of the disease correlates with the most significant reduction in cardiovascular complications (CVC). Numerous attempts have been made to prolong the anticoagulant potential with enteral medications during long-term prevention of CVC in the outpatient setting in patients with recurrent ACS, both with vitamin K antagonists and new oral anticoagulants. J. Oldgren et al., based on the results of a meta-analysis of seven such studies, concluded that addition of an enteral anticoagulant “on top” of acetylsalicylic acid or DAT after an ACS episode is accompanied by a significant reduction in the risk of major CVC, while the hemorrhage frequency increases almost two-fold. [1]

Keywords: cardiovascular complications, acute coronary syndrome, prevention, bleeding, rivaroxaban.

В последние годы были проведены исследования новых оральных антикоагулянтов (НОАК) – апиксабана [2], дабигатрана [3] и ривароксабана [4]. Исследование II фазы испытаний RE-DEEM с дабигатраном 50–150 мг/сут показало неприемлемое дозозависимое увеличение риска геморрагических осложнений при добавлении препарата поверх двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) [3]. По тем же причинам было досрочно оставлено исследование III фазы APPRAISE-2 с апиксабаном [2].

Ривароксабан – единственный представитель НОАК, показавший приемлемый для клинической практики результат в рамках исследования III фазы ATLAS ACS 2-TIMI 51 [4]. Его данные явились решающим основанием для включения препарата в рамках обсуждаемых показаний в рекомендации как европейского [5], так и национального уровней [6]. Более детальный разбор итогов ATLAS ACS 2-TIMI 51, позиции ривароксабана в профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО) после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС) определили основные задачи данной публикации.

Особенности организации и протокола ATLAS ACS 2-TIMI 51. Исследование III фазы ATLAS ACS 2-TIMI 51 было рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым; набор пациентов проводился в период 2008–2011 гг. Всего было включено 15 526 больных ОКС как с изначальным подъемом ST, так и без подъема сегмента ST ЭКГ. Ко времени рандомизации, которую проводили, как правило, на 3–6 (медиана – 4,7 дня) дни госпитализации, структура больных ОКС была представлена больными инфарктом миокарда (ИМ) с изначальным подъемом сегмента ST (50,3% всех случаев), ИМ без подъема ST (25,6%), нестабильной стенокардией (24%). К этому времени больным уже были проведены необходимые процедуры реваскуляризации, завершена терапия парентеральными антикоагулянтами.

Критерии исключения больных ОКС из данного исследования представляются критически важными: клинически значимое желудочно-кишечное кровотечение в предшествовавшие 12 месяцев; перенесенный геморрагический инсульт или любые другие интракраниальные кровотечения; перенесенный ишемический инсульт или

транзиторная ишемическая атака; уровень тромбоцитов менее 90 000 в 1 мм³ крови; гемоглобина ниже 100 г/л; снижение клиренса креатинина менее 30 мл/мин; клинически значимое заболевание печени с повышением АЛТ и билирубина; необходимость приема любых антикоагулянтов по другим показаниям; лица с фибрилляцией предсердий, нуждавшиеся в назначении (получавшие) оральных антикоагулянтов с целью профилактики тромбозов и тромбоэмболий; необходимость одновременного приема лекарственных препаратов, выражено взаимодействующих с системами лекарственного метаболизма CYP3A4, P-гликопротеина.

Пациентов рандомизировали в 3 группы вмешательства: в 1 группе поверх необходимого лечения назначали ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 р/сут (суточная доза – 5 мг), во 2-й – в дозе 5 мг 2 р/сут (суточная доза – 10 мг), в 3-й – плацебо. Подавляющее число пациентов, не менее 92% в каждой из выделенных групп, получали ДАТТ; используемым ингибитором P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов, как правило, был клопидогрел. Использование низкодозовых режимов назначения ривароксабана было определено результатами ранее выполненного исследования II фазы клинических испытаний ATLAS ACS-TIMI 46, тестировавшего баланс геморрагических рисков и эффективности различных (5–20 мг) доз ривароксабана у больных ОКС [7].

Эффективность вмешательств оценивали по комбинированному критерию. Первичный критерий включал случаи смерти вследствие сердечно-сосудистых причин или развития нефатального ИМ, или нефатального инсульта (геморрагического, ишемического, неопределенного). Кроме того, применяли вторичный, также многокомпонентный критерий – смерть вследствие любых причин или ИМ, или инсульт. К числу вторичных критериев было также отнесено и развитие случаев определенного, вероятного или предположительного тромбоза в вене.

Первичным критерием безопасности вмешательств была частота крупных кровотечений по критериям TIMI (фатальные, внутричерепные кровотечения, гематома сердца, кровотечения со снижением гемоглобина ≥ 50 г/л или повышением гематокрита $\geq 15\%$ от исходного), не связанных с выполнением больным коронарного шунтирования.

Назначение ривароксабана даже в малых дозах поверх ДАТТ сопровождалось значимым повышением риска больших кровотечений, не связанных с хирургической реваскуляризацией, – от 0,6 в группе «плацебо» до 2,1% среди больных, получавших антикоагулянт

Средний возраст вошедших в исследование составлял около 62 лет, популяция больных в возрасте 75 лет и старше была относительно немногочисленной и не превышала 9,6%. Около трети больных уже имели ранее перенесенный ИМ; более чем в половине случаев ранее проводилась хирургическая либо чрескожная реваскуляризация.

Результаты ATLAS ACS 2-TIMI 51. Эффективность и безопасность ривароксабана. Продолжительность наблюдения в среднем составила 13,1 месяца. За этот период кумулятивная частота событий, включенных в первичный критерий эффективности, среди двух групп больных, получавших ривароксабан, составила 8,9 против 10,7% в группе «плацебо» (табл. 1); относительный риск (ОР) – 0,84 (снижение на 16%) с диапазоном отклонений в рамках 95%-ного доверительного интервала (ДИ) 0,74–0,96 ($p = 0,008$). Интегральный результат был обусловлен, прежде всего, снижением случаев сердечно-сосудистой смерти (на 20%, $p = 0,04$) и ИМ (на 15%, $p = 0,047$). Частота всех случаев инсультов составила 1,6% среди больных,

Таблица 1. Сердечно-сосудистые осложнения (в %) среди больных ИБС, получавших ривароксабан и плацебо
(первичные и вторичные критерии эффективности в ATLAS ACS 2-TIMI 51)

Критерии	Все больные, получавшие ривароксабан (n = 10 229)	Ривароксабан 5 мг 2 р/сут (n = 5 115)	Ривароксабан 2,5 мг 2 р/сут (n = 5 114)	Плацебо (n = 5 113)
Первичный критерий				
Сердечно-сосудистая смерть/ИМ/инсульт	8,9	8,8	9,1	10,7
Сердечно-сосудистая смерть	3,3	4,0	2,7	4,1
ИМ	5,5	4,9	6,1	6,6
Инсульт	1,6	1,7	1,4	1,2
Вторичные критерии				
Все случаи смерти/ИМ/инсульт	9,2	9,1	9,3	11,0
Все случаи смерти	3,7	4,4	2,9	4,5
Тромбоз стента	2,3	2,3	2,2	2,9

Примечание: пояснения к таблице смотри в тексте.

получавших ривароксабан, против 1,2% в группе «плацебо» ($p = 0,25$). По расчетам J.L. Мега и соавт. для предотвращения 1 подобного кумулятивного события (сердечно-сосудистой смерти или ИМ, или инсульта) необходимо проводить лечение ривароксабаном 56 пациентов, перенесших обострение ишемической болезни сердца (ИБС), в течение 2 лет [4].

У больных ОКС без предшествовавшего инсульта или транзиторной ишемической атаки, с высоким коронарным риском и малой вероятностью кровотечений, получающих ацетилсалициловую кислоту и клопидогрел, после прекращения парентеральной антикоагулянтной терапии следует рассмотреть возможность назначения ривароксабана в низкой дозе – 2,5 мг 2 р/сут сроком около 1 года

Кумулятивная частота событий, включенных во вторичный оценочный критерий (смерть вследствие любых причин или ИМ, или инсульт), среди больных 2 групп, получавших ривароксабан, составила 9,2 против 11,0% в группе «плацебо» (табл. 1); ОР – 0,84 (снижение на 16%) с диапазоном отклонений в рамках 95%-ного ДИ 0,74–0,95 ($p = 0,006$). Лечение антикоагулянтом сопровождалось значимым снижением частоты тромбозов в стенте на 31% (ОР – 0,69; $p = 0,02$).

По оказываемым протективным эффектам ривароксабан 2,5 мг 2 р/сут был столь же эффективен, как и 5 мг 2 р/сут: различия в каждой из групп по отношению к плацебо были статистически значимыми. В то же время режим дозирования энтерального антикоагулянта «2,5 мг 2 р/сут» в отличие от режима «5 мг 2 р/сут» соотносился с достоверным снижением как сердечно-сосудистой (2,7 против 4,1%; снижение риска на 34%; $p = 0,002$), так и общей смертности (2,9 против 4,5%; снижение риска на 32%; $p = 0,002$) в сравнении с плацебо.

Назначение ривароксабана даже в малых дозах поверх ДАТТ сопровождалось значимым повышением риска больших кровотечений, не связанных с хирургиче-

ской реваскуляризацией, – от 0,6 в группе «плацебо» до 2,1% среди больных, получавших антикоагулянт. Значимо большей была частота интракраниальных кровотечений, а также кровотечений, потребовавших медицинского вмешательства (табл. 2). Существенных различий по кровотечениям, приведшим к фатальному исходу, между группами «активного вмешательства» и «плацебо» не было. Как видно из данных таблицы 2, режим дозирования «2,5 мг 2 р/сут» имел тенденцию к большей безопасности с позиций геморрагических рисков при сравнении с большей дозой ривароксабана.

Частота прочих нежелательных явлений не различалась между группами больных, принимавшими ривароксабан и плацебо.

Малые дозы ривароксабана в долгосрочной профилактике ССО у больных ОКС. Таким образом, в свете завершеного исследования ривароксабан, используемый в малых дозах поверх ДАТТ, с одной стороны, соотносился с дополнительным снижением основных сердечно-сосудистых рисков, с другой – с существенным повышением геморрагических осложнений как всех случаев крупных кровотечений, так и внутримозговых. По влиянию на риск ССО доза антикоагулянта 2,5 мг 2 р/сут была сопоставима с дозой 5 мг 2 р/сут, являясь в то же время явно предпочтительной с позиций геморрагической безопасности. Преимущества дозирования ривароксабана «2,5 мг 2 р/сут» в сравнении с большей дозой также выражались достоверным снижением случаев как общей, так и сердечно-сосудистой смерти именно среди больных данной группы. При сопоставимой эффективности баланс в пользу большей безопасности был решающим основанием для регистрации дозы 2,5 мг в рамках обсуждаемого показания.

Следует акцентировать внимание на то, что итоговый результат выполненного исследования относится ко всему спектру больных ОКС, т. е. к пациентам с ИМ как с изначальным подъемом, так и без подъемов сегмента ST, нестабильной стенокардией. По мнению авторов основной публикации результатов ATLAS ACS 2-TIMI 51, «дополнительная низкодозовая антикоагуляция с применением ривароксабана может представлять новую стратегию

Таблица 2. Частота кровотечений (в %) среди больных ИБС, получавших ривароксабан и плацебо
(критерии безопасности в ATLAS ACS 2-TIMI 51)

Характеристика кровотечения	Все больные, получавшие ривароксабан (n = 10 229)	Ривароксабан 5 мг 2 р/сут (n = 5 115)	Ривароксабан 2,5 мг 2 р/сут (n = 5 114)	Плацебо (n = 5 113)
Крупные (по критериям TIMI) кровотечения, не связанные с коронарным шунтированием	2,1	2,4	1,8	0,6
Фатальные кровотечения	0,3	0,4	0,1	0,2
Внутричерепные кровотечения	0,6	0,7	0,4	0,2
Кровотечения, потребовавшие медицинского вмешательства	14,5	16,2	12,9	7,5

Примечание: пояснения к таблице смотри в тексте.

Рисунок 1. Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска кровотечений у больных, получающих антикоагулянты [8]

- Артериальная гипертензия (особенно в случаях САД > 160 мм рт. ст.)
- Лабильное МНО или время в пределах терапевтического диапазона < 60% (у получающих АвК)
- Одновременный прием дезагрегантов, НПВС
- Чрезмерное употребление алкоголя
- Анемия
- Почечная дисфункция
- Заболевания печени
- Снижение числа/функции тромбоцитов
- Возраст старше 65–75 лет (разные источники)
- Значительные кровотечения в анамнезе
- Перенесенный инсульт
- Пациенты на гемодиализе или с трансплантированной почкой
- Цирроз печени
- Злокачественные образования
- Генетические факторы
- Биомаркеры риска кровотечений: тропонины (определенные высокочувствительными методами), дифференцирующий фактор роста 15, креатинин сыворотки/клиренс креатинина

Примечание: САД – систолическое АД, МНО – международное нормализованное отношение, АвК – антагонисты витамина К, НПВС – нестероидные противовоспалительные средства.

лечения больных с недавно перенесенным ОКС» [4]. Однако очевидно, что подобную практику нельзя считать рутинной, приемлемой во всех случаях перенесенного ОКС. Отбор пациентов высокого риска сердечно-сосудистой смерти и ИМ и одновременно с низкой вероятностью развития кровотечений – ключевая позиция в выделении «кандидатов» для длительной низкодозовой терапии ривароксабаном. В исследование не включали лиц с клинически значимыми кровотечениями в анамнезе, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, уровнем тромбоцитов менее 90 000 в 1 мм³ крови; гемоглобином ниже 100 г/л, дисфункцией почек с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин; клинически значимой патологией печени.

Практическому врачу крайне важно разграничивать ситуации с показаниями к длительной антикоагулянтной терапии среди больных, перенесших ОКС.

1. Больные с фибрилляцией предсердий, перенесшие ОКС, принимающие или нуждающиеся в назначении оральных антикоагулянтов с целью профилактики тромбоэмболических осложнений. Выбор антикоагулянта и его дозы осуществляется среди антагонистов витамина К (варфарин) либо НОАК с учетом данного показания в соответствии с рекомендованными для каждого из препаратов режимами дозирования.
2. Лица с ОКС, нуждающиеся в длительной профилактической терапии антикоагулянтами с целью профилактики венозного тромбоэмболизма (например, тромбо-

эмболии в легочную артерию). Выбор антикоагулянта и его дозы осуществляется среди антагонистов витамина К либо НОАК с учетом данного показания.

3. Пациенты, перенесшие ОКС, с синусовым ритмом, с высоким риском ишемических событий и малой вероятностью кровотечений, не имеющие вышеуказанных показаний для длительной антикоагулянтной терапии. Ривароксабан в дозе 2.5 мг 2 р/сут – единственный оральный антикоагулянт с регистрацией в рамках данного показания. Эксперты Европейского общества кардиологов формулируют эти показания следующим образом: «У больных ОКС без предшествовавшего инсульта или транзиторной ишемической атаки, с высоким коронарным риском и малой вероятностью кровотечений, получающих ацетилсалициловую кислоту и клопидогрел, после прекращения парентеральной антикоагулянтной терапии следует рассмотреть возможность назначения ривароксабана в низкой дозе – 2,5 мг 2 р/сут сроком около 1 года» [5].

При условии адекватного отбора «кандидатов» для низкодозовой антикоагулянтной терапии ривароксабаном очевидно, что контроль ее безопасности – важная задача медицинского сопровождения подобного пациента на этапе последующего амбулаторного наблюдения, с тщательным контролем возможных изменений, коррекцией потенциально управляемых факторов геморрагического риска (*рис.*) [8].



ЛИТЕРАТУРА

1. Oldgren J, Wallentin L, Alexander JH et al. New oral anticoagulants in addition to single or dual antiplatelet therapy after an acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Heart J.* 2013, 34: 1670-1680.
2. Hess CN, James S, Lopes RD et al. Apixaban plus mono versus dual antiplatelet therapy in acute coronary syndromes. Insights from the APPRAISE-2 trial. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 2015, 66: 777-787.
3. Oldgren J, Budaj A, Granger CB et al. for the RE-DEEM investigators. Dabigatren vs placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur. Heart J.*, 2011, 32: 2781-2789.
4. Mega JL, Braunwald E, Wiwiot SD et al. for the ATLAS ACS 2-TIMI 51 investigators. Rivaroxaban in patients with recent acute coronary syndrome. *New Eng. J. Med.*, 2012, 366: 9-19.
5. Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European society of cardiology. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart J.*, 2016, 37: 267-315.
6. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. *Кардиологический вестник*, 2014, 4: 2-59.
7. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet*, 2009, 374: 29-38.
8. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.*, 2016, 37: 2893-2962.

ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Венозные тромбоэмболические осложнения остаются значимой причиной смертности и инвалидизации у госпитализированных больных как в хирургической, так и в терапевтической практике во всем мире, несмотря на то, что медикаментозные и механические способы профилактики известны уже несколько десятилетий.

Ключевые слова: венозные тромбоэмболические осложнения, тромбоз глубоких вен.

N.A. NOVIKOVA, MD, Prof., A.S. SHILOVA

First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, MoH RF

PREVENTION OF VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN PRIMARY CARE

Venous thromboembolic complications remain a widespread cause of mortality and disability in hospitalized patients both in surgery and primary care all over the world, despite the fact that medical and mechanical methods of prevention have been known for several decades.

Keywords: venous thromboembolic complications, deep vein thrombosis.

Данные многочисленных регистров дают основание полагать, что существующие методы профилактики используются недостаточно часто или недостаточно корректно. В травматологии и ортопедии частота венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) достигает 50%. В акушерской практике тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) занимает 2–3-е место в структуре материнской смертности. Частота тромбоза глубоких вен (ТГВ) у пациентов, госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) и ишемического инсульта, составляет в среднем 24% и 42% соответственно [1, 2].

К ВТЭО относятся ТГВ и ТЭЛА. Особой сложностью в диагностике ТГВ является часто бессимптомное течение заболевания. ТЭЛА – третье по распространенности сердечно-сосудистое заболевание с ежегодной частотой 100–200 на 100 тыс. человек [1, 2]. ТЭЛА может быть смертельной в острой фазе или вести к инвалидности вследствие развития посттромбоэмболического синдрома [3].

Экономические затраты на лечение последствий ТГВ сложно переоценить, в особенности, если к ним прибавить возможные затраты на лечение хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии. Адекватная и своевременная профилактика ВТЭО позволяет в большинстве случаев предотвратить развитие ТГВ и ТЭЛА, что делает этот вопрос особо актуальным.

Выделяют механические и медикаментозные методы профилактики ВТЭО. Механические методы профилактики (эластическое бинтование нижних конечностей, интермиттирующая пневматическая компрессия) доказали свою эффективность преимущественно у пациентов хирургического профиля с низким риском ВТЭО и высоким риском кровотечений.

Настоящая статья посвящена профилактике ВТЭО у пациентов терапевтического профиля, госпитализированных по ургентным показаниям, и пациентов в критическом состоянии.

Риски развития ВТЭО у больных терапевтического профиля, госпитализированных по экстренным показаниям, увеличиваются в 8 раз по сравнению с общей популяцией. В общей структуре ВТЭО доля пациентов терапевтического профиля достигает 25% [4, 5].

Выбор мер профилактики осуществляется на основании стратификации риска ВТЭО и оценки риска геморрагических осложнений. Факторы риска ВТЭО включают в себя некорректируемые (пожилой возраст, ТГВ в анамнезе, известная тромбофилия, хроническая соматическая патология) и корректируемые факторы (прием комбинированных оральных контрацептивов, иммобилизация более 3-х дней) [6].

Оценка риска развития ВТЭО должна быть проведена для каждого больного на этапе госпитализации. Существует несколько шкал для оценки риска ВТЭО. Одна из них представлена в *таблице 1*.

В представленной модели высокий риск ВТЭО определяется суммой баллов более 4-х. В недавнем проспективном наблюдательном исследовании, включавшем 1 180 госпитализированных больных терапевтического профиля, 60,3% пациентов относились к группе низкого риска, 39,7% – к группе высокого риска [7]. Среди пациентов, которым не проводилась профилактика, в группе высокого риска ВТЭО развились у 11% больных против 0,3% в группе низкого риска (ОР 32,0; 95% ДИ 4,1–251,0). Среди пациентов группы высокого риска риск ТГВ составил 6,7%, нефатальной ТЭЛА – 3,9%, фатальной ТЭЛА – 0,4% [8, 9].

При решении вопроса о необходимости назначения мер профилактики ВТЭО целесообразно:

1. проведение оценки степени риска ВТЭО и геморрагических осложнений всем пациентам при госпитализации,
2. обсуждение с пациентом возможных рисков и пользы от проведения профилактики ВТЭО,
3. создание локальных протоколов для опроса пациентов с целью оценки риска ВТЭО, что позволяет улучшить соблюдение рекомендаций по профилактике ВТЭО,
4. повторная оценка рисков ВТЭО каждые 48 ч для каждого больного.

В акушерской практике существуют особенности стратификации риска, представленные в *таблице 2*.

Для госпитализированных пациентов терапевтического профиля с высоким риском ВТЭО рекомендовано назначение медикаментозной профилактики с использованием малых доз нефракционированного гепарина (НФГ), низкомолекулярных гепаринов (НМГ) или фондапаринукса (уровень доказательности 1В).

Все препараты гепарина с профилактической целью назначаются подкожно. К основным преимуществам назначения НМГ относятся возможность введения 1 р/сут за счет более длительного периода полувыведения препарата, тогда как НФГ назначается 1 раз в 8–12 ч, а также меньший риск развития гепарин-индуцированной тромбоцитопении (ГИТ). Эноксапарин вводится подкожно однократно в дозе 40 мг. Курс гепаринопрофилактики составляет обычно не менее 5 дней (наименьшая продолжительность курса во всех рандомизированных исследованиях) или до окончания периода госпитализации. Назначение профилактических доз гепарина после выписки больного из стационара может обсуждаться для

иммобилизованных пациентов и пациентов группы высокого риска, однако оптимальные сроки гепаринопрофилактики неизвестны.

Назначение НМГ в большинстве случаев мало влияет на изменение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и не противопоказано для пациентов, получающих препараты группы дезагрегантов (ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрел, тикагрелол). Применение НМГ может быть ограничено у пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) в связи с преимущественно почечной экскрецией препаратов и большим кумулятивным эффектом. Риск геморрагических осложнений существенно увеличивается у пациентов со сниженной СКФ. Таким образом, у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью выбор часто осуществляется в пользу назначения НФГ. Однако одним из преимуществ назначения эноксапарина является возможность его назначения больным со снижением СКФ < 30 мл/мин и пациентам, получающим заместительную почечную терапию. Еще одним преимуществом применения НМГ является достоверно меньшая частота постинъекционных гематом и массивных кровотечений [10].

К наиболее опасным побочным эффектам гепаринотерапии относятся ГИТ и кровотечения.

ГИТ может развиваться у любого пациента, получающего препараты гепарина – как НФГ, так и НМГ, однако риск ГИТ при применении НМГ несколько ниже. ГИТ достоверно чаще развивается у пациентов хирургического профиля по сравнению с пациентами терапевтического или акушерского профиля. Контроль уровня тромбоцитов до и во время проведения гепаринопрофилактики должен осуществляться всем больным вне зависимости от выбора препарата.

Мониторирование антикоагулянтного эффекта при назначении профилактических доз НФГ и НМГ обычно не требуется. Так как НМГ мало влияют на изменение АЧТВ, в случае необходимости показан контроль уровня анти-Ха в плазме крови [11]. Необходимость мониторинга может возникнуть у следующих групп больных:

- 1) беременные женщины;
- 2) пациенты с дефицитом массы тела;
- 3) пациенты со спонтанными внутричерепными кровоизлияниями в анамнезе;
- 4) пациенты со снижением СКФ, нуждающиеся в назначении лечебных доз НМГ [12].

Системные обзоры демонстрируют, что частота симптомов ВТЭО у неспециализированных больных терапевтического профиля (не страдающих от ишемического инсульта или ОКС) составляет 1–6% [13]. Большинство пациентов старшего возраста постоянно получают препараты АСК в качестве вторичной профилактики сосудистых событий. К сожалению, многие врачи по-прежнему назначают препараты АСК с целью тромбопрофилактики. По данным множества исследований, назначение АСК снижает риск ВТЭО у терапевтических больных не более чем на 25%, в то же время достоверно увеличивая риск геморрагических осложнений [14].

Таблица 1. Модель определения возможного риска ВТЭО (Padua Prediction Score risk assessment model)

Фактор риска	Балл
Активный онкологический процесс (1)	3
ВТЭО в анамнезе (за исключением тромбоза поверхностных вен)	3
Длительная иммобилизация (2)	3
Известная тромбофилия (3)	3
Недавно перенесенная травма и/или оперативное вмешательство (< 1 мес.)	2
Возраст старше 70 лет	1
Сердечная/дыхательная недостаточность	1
Острый инфаркт миокарда или ишемический инсульт	1
Активная инфекция или ревматический процесс в острой стадии	1
Ожирение (ИМТ >30 кг/м ²)	1
Продолжающаяся гормональная терапия	1

1 – Пациенты с известным метастазированием и/или пациенты, которым проводилась лучевая и/или химиотерапия в течение последних 6 месяцев.

2 – Постельный режим более 3-х дней (как в связи с ограниченными возможностями пациента, так и вследствие назначений врача).

3 – Мутации генов антитромбина 3, протеинов С и S, V фактора (Лейдена), мутация гена G20210A протромбина, антифосфолипидный синдром.

Таблица 2. Лист оценки риска венозных тромбозных осложнений в акушерстве*

Предшествующие факторы риска	Отметьте галочкой	Количество баллов
Перенесенное ранее ВТЭО (за исключением одного явления, связанного с крупным хирургическим вмешательством)		
Перенесенное ранее ВТЭО, спровоцированное крупным хирургическим вмешательством		3
Известная тромбофилия высокого риска		3
Медицинские сопутствующие заболевания, например злокачественная опухоль, сердечная недостаточность; активная системная красная волчанка, воспалительная полиартропатия или воспалительные заболевания кишечника; нефротический синдром; сахарный диабет 1-го типа с нефропатией; серповидно-клеточная анемия; потребление внутривенных наркотиков в настоящее время		3
Семейный анамнез не спровоцированных или связанных с эстрогенами ВТЭО у ближайших родственников		1
Известная тромбофилия низкого риска (без ВТЭО)		1**
Возраст (>35 лет)		1
Ожирение		1 или 2***
Количество родов в анамнезе ≥3		1
Курильщик		1
Варикозное расширение крупных вен		1
Акушерские факторы риска		
Презкламсия во время текущей беременности		1
ВРТ/ЭКО (только в родовом периоде)		1
Многоплодная беременность		1
Кесарево сечение в родах		
Плановое кесарево сечение		1
Оперативное родоразрешение с наложением средних полостных щипцов с поворотом плода		1
Затяжные роды (>24 ч)		1
Послеродовое кровотечение (>1 л или трансфузия)		1
Преждевременные роды <37 ⁺⁰ нед. при текущей беременности		1
Мертворождение при текущей беременности		
Транзиторные факторы риска		
Любое хирургическое вмешательство во время беременности или в послеродовом периоде, кроме экстренной пластики промежности, например аппендэктомия, послеродовая стерилизация		3
Неостановимая рвота		3
СГЯ (только в I триместре)		
Текущая системная инфекция		1
Иммобилизация, дегидратация		1

Всего

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии; ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; СГЯ – синдром гиперстимуляции яичников; ВТЭ – венозная тромбозная эмболия.

* Адаптированный фрагмент RCOG Green-top Guideline 37a, 2015.

** При известной тромбофилии низкого риска у женщины с наличием в семейном анамнезе ВТЭ у ближайших родственников следует рассмотреть вопрос о проведении послеродовой тромбопрофилактики в течение 6 недель.

*** ИМТ ≥ 30 = 1; ИМТ ≥ 40 = 2.

Ряд метаанализов показал, что комбинированное назначение АСК и профилактических доз гепаринов не влияет на эффективность профилактики ВТЭО, одновременно увеличивая риск кровотечений [15]. Таким образом, назначение антитромботических препаратов с целью профилактики ВТЭО неоправданно. Однако некоторые больные имеют все показания к комбинированной антитромботической терапии. Приведем клинический пример.

В наше отделение интенсивной терапии и реанимации (ОРИТ) была госпитализирована пациентка Б., 62 лет, с длительным анамнезом артериальной гипертензии и сахарного диабета. Пациентка поступила в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН). Из анамнеза известно, что в 2011 г. она перенесла инфаркт миокарда нижней локализации, в 2013 г. – инфаркт миокарда передней локализации, течение которого осложнилось формированием аневризмы верхушки левого желудочка. В 2013 г. проведено стентирование ПНА.

С 2014 г. пациентка неоднократно госпитализировалась по поводу декомпенсации ХСН. В 2013 г. перенесла ТГВ с дальнейшим формированием посттромбофлебитического синдрома. Состояние при поступлении тяжелое. Сознание ясное. Обращает на себя внимание выраженный отечный синдром (до молочных желез). Кожные покровы влажные, холодные. В легких дыхание ослаблено, в базальных отделах выслушиваются влажные мелкопузырчатые хрипы. Тоны сердца ритмичные, АД – 85/50 мм рт. ст., ЧСС 45/мин. В биохимическом анализе крови: креатинин – 127 мкмоль/л, МНО – 1,4, глюкоза – 10 ммоль/л, натрий – 128 ммоль/л, sO₂ – 18%. На ЭКГ: синусовый ритм. Блокада левой ножки пучка Гиса, АВ блокада 1 ст. (PQ – 240 мс). Состояние расценено как острая декомпенсация сердечной недостаточности. Амбулаторно пациентка постоянно принимала АСК 75 мг, клопидогрел 75 мг/сут, фуросемид 40 мг/сут, карведилол 6,25 мг/сут, фозиноприл 5 мг/сут, спиронолактон 50 мг/сут. Незамедлительно катетери-

зирована центральная вена, начата неинвазивная вентиляция легких, инотропная поддержка добутамином со скоростью 7,5 мкг/кг/мин. На момент поступления пациента стратифицирован в группу высокого риска ВТЭО в связи с тяжелой декомпенсацией ХСН и ТГВ в анамнезе. Назначена профилактическая доза эноксапарина 40 мг п/к 1 р/сут. При этом с учетом давности стентирования коронарных артерии более 12 мес. отменен клопидогрел, продолжен прием АСК в качестве вторичной профилактики повторных ишемических событий.

В большинстве исследований, посвященных изучению эффективности медикаментозной профилактики и предотвращению ВТЭО, проводился сравнительный анализ эффективности НФГ, НМГ и фондапаринукса. В исследованиях включались гетерогенные группы пациентов с сердечной и дыхательной недостаточностью, онкологическими заболеваниями, сепсисом и ишемическим инсультом. На сегодняшний день гепаринопрофилактика имеет весомую доказательную базу. По данным 5 метаанализов [16], применение гепаринопрофилактики достоверно снижает риск ТЭЛА (ОШ 0,52 (95% ДИ 0,29 до 0,91, N 241), симптомного и бессимптомного ТГВ (ОШ 0,49 (95% ДИ 0,38 до 0,64, N 33)). Большинство исследований также демонстрируют достоверное снижение смертности среди пациентов, получающих тромбопрофилактику, несмотря на увеличение риска геморрагических осложнений [16]. Недавно проведенный кохрановский обзор подтвердил полученные результаты [17]. Один из проведенных метаанализов продемонстрировал достоверное преимущество применения НМГ перед НФГ [17].

В исследовании ESSENCE, посвященном сравнению эффективности эноксапарина и НФГ у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, было продемонстрировано достоверное снижение частоты повторных ишемических событий и повторных катетеризаций сердца у пациентов, получавших эноксапарин с целью тромбопрофилактики, по сравнению с НФГ как в период госпитализации, так и через год после сосудистой катастрофы.

Большинство пациентов, госпитализированных в ОИТ, имеют сочетание факторов риска как тромбоэмболических, так и геморрагических осложнений. Имеющиеся на настоящий момент данные недостаточны для принятия решения о рутинном назначении медикаментозной профилактики у этой категории пациентов. Однако небольшое рандомизированное клиническое исследование, включавшее 120 пациентов с черепно-мозговой и спинальной травмой [18], продемонстрировало преимущества применения НМГ в качестве профилактики ВТЭО перед механическими методами профилактики. Решение о назначении профилактических доз гепаринов у пациентов, находящихся в критическом состоянии, должно приниматься взвешенно и индивидуально.

Приведем в качестве примера пациента Н., 37 лет, госпитализированного в ОИТ в связи с развитием острой сердечной и дыхательной недостаточности. При поступлении состояние тяжелое. Тахипноэ – до 40/мин, выраженный цианоз кожных покровов, сатурация кислорода при дыхании атмосферным воздухом – 60%. Гемодинамика

нестабильная, АД – 70/40 мм рт. ст. Больной незамедлительно переведен на аппаратную вентиляцию легких, начата вазопрессорная поддержка. По данным мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки верифицирована двусторонняя полисегментарная пневмония. По данным лабораторных исследований: СРБ – 204 г/л, лейкоциты – 15 тыс., ПЯЛ – 17%. С учетом наличия выраженной системной воспалительной реакции (1 балл), дыхательной и сердечной недостаточности (1 балл), планирующейся иммобилизации более 3-х дней (3 балла) пациент стратифицирован в группу высокого риска ВТЭО. Назначен эноксапарин 40 мг п/к x 1 р/сут. На 4-е сут заболевания у пациента развилось желудочно-кишечное кровотечение из острых язв желудка.

Активное продолжающееся кровотечение является противопоказанием для проведения медикаментозной профилактики. В случае продолжающегося кровотечения пациенту с высоким риском ВТЭО рекомендовано применение механических методов профилактики (перемежающаяся пневматическая компрессия) (уровень доказательности 2С). В случае сохраняющегося высокого риска ВТЭО медикаментозная профилактика должна быть возобновлена незамедлительно после остановки кровотечения и снижения рисков кровотечения (уровень доказательности 2В). При этом медикаментозная профилактика предпочтительнее механической у этой сложной категории пациентов.

Назначение профилактических доз гепарина после выписки больного из стационара может обсуждаться для иммобилизованных пациентов и пациентов группы высокого риска, однако оптимальные сроки гепаринопрофилактики неизвестны

В нашем случае пациенту незамедлительно после начала кровотечения были отменены антикоагулянты, начата трансфузия свежезамороженной плазмы, блокаторов протоновой помпы, проведен эндоскопический гемостаз, восполнен дефицит эритроцитов. В течение 24 ч кровотечение не рецидивировало. С учетом сохраняющегося высокого риска ВТЭО возобновлена медикаментозная тромбопрофилактика.

Необходимо отметить, что рутинное профилактическое проведение ультразвукового дуплексного сканирования вен нижних конечностей в качестве профилактики ТГВ не продемонстрировало преимуществ у пациентов, госпитализированных в ОИТ. Активное продолжающееся кровотечение, а также высокий риск кровотечения при низком риске ВТЭО, являются противопоказаниями для проведения медикаментозной профилактики.

Еще одной категорией пациентов, нуждающейся в проведении профилактики ВТЭО, являются пациенты с онкологическими заболеваниями. Рутинная медикаментозная профилактика не показана онкологическим пациентам без дополнительных факторов риска. Также не рекомендовано продление курса медикаментозной профилактики

после окончания периода иммобилизации. Пациентам, страдающим онкологическими заболеваниями и имеющим дополнительные факторы риска ВТЭО, рекомендовано назначение профилактических доз НФГ и НМГ при низком и умеренном риске геморрагических осложнений. К дополнительным факторам относятся: венозные тромбозы в анамнезе, иммобилизация, гормональная терапия, лечение талидомидом, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, леналидомидом. Необходимо подчеркнуть, что медикаментозная профилактика не оправдана у онкологических пациентов с длительно стоящим центральным венозным катетером [19].

К сожалению, многие врачи по-прежнему назначают препараты АСК с целью тромбопрофилактики. По данным множества исследований, назначение АСК снижает риск ВТЭО у терапевтических больных не более чем на 25%, в то же время достоверно увеличивая риск геморрагических осложнений

К нам в клинику поступил пациент П., 90 лет, госпитализированный в связи с декомпенсацией хронического легочного сердца на фоне обострения ХОБЛ. Из анамнеза известно, что 3 мес. назад пациенту проводился курс химиотерапии по поводу рака предстательной железы. При поступлении состояние тяжелое. Кожные покровы цианотичны. В легких – сухие жужжащие хрипы по всей поверхности легочных полей, ЧД – 25/мин, SpO₂ – 80% при дыхании атмосферным воздухом. Гемодинамика стабильная. АД – 110/70 мм рт. ст., ЧСС – 56 в мин. В ОАК лейкоцитоз до 11 тыс., сдвиг лейкоцитарной формулы влево (ПЯЛ 9%), в биохимическом анализе крови повышение СРБ до 80 г/л.

Состояние расценено как субкомпенсация хронического легочного сердца на фоне обострения ХОБЛ. Назначены системные глюкокортикостероиды (преднизолон 30 мг/сут), антимикробная терапия (цефепим 4 г/сут), бронходилататоры, курсы неинвазивной СiPaP-терапии. Пациент при поступлении стратифицирован в группу высокого риска ВТЭО (химиотерапия 3 мес. назад (3 балла), дыхательная и сердечная недостаточность (1 балл), прием глюкокортикостероидов (1 балл), возраст старше 70 лет (1 балл), активный воспалительный процесс (1 балл)), в связи с чем назначен эноксапарин 40 мг п/к 1 раз в день.

Необходимо отметить, что применение как медикаментозной, так и механической профилактики не рекомендовано пациентам с низким риском ВТЭО (Grade 1B).

Приведем следующий пример: пациент К., 69 лет, госпитализирован в ОРИТ в связи с развитием нижнего инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. При поступлении проведено первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ): стентирование среднего сегмента правой коронарной артерии. Течение острейшего периода инфаркта миокарда без осложнений. С учетом отсутствия факторов риска, завершено и неосложненное ЧКВ показаний для назначения профилактических и лечебных доз антикоагулянтов нет.

Вопросы тактики назначения профилактики ВТЭО остаются крайне актуальными в связи с высокой распространенностью и сложностью оценки соотношения риска и пользы у каждого пациента. Особый интерес представляет алгоритм назначения медикаментозной и механической профилактики у пациентов с одновременно высоким риском ВТЭО и высоким риском кровотечений. Считаем необходимым еще раз подчеркнуть, что оценка рисков и возможной пользы от назначения лечения должна осуществляться повторно и индивидуально.



ЛИТЕРАТУРА

- Bergmann JF, Cohen AT, Tapson VF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in hospitalised medically ill patients. The ENDORSE Global Survey. *Thromb Haemost*, 2010, 103(4): 736-48.
- Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*, 2008, 371(9610): 387-94.
- Dentali F, Donadini M, Gianni M, Bertolini A, Squizzato A, Venco A et al. Incidence of chronic pulmonary hypertension in patients with previous pulmonary embolism. *Thromb Res*, 2009, 124(3): 256-8.
- Karwinski B, Svendsen E. Comparison of clinical and postmortem diagnosis of pulmonary embolism. *J Clin Pathol*, 1989, 42(2): 135-9.
- Sweetland S, Green J, Liu B, Berrington de Gonzalez A, Canonico M, Reeves G et al. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. *BMJ*, 2009, 339: b4583.
- Goldhaber SZ, Ridker PM. Thrombosis and Thromboembolism. New York, NY: Marcel Dekker, Inc, 2002.
- Geerts WH, Heit JA, Clagett GP et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest*, 2001, 119: 132S-175S.
- Goldhaber SZ, Savage DD, Garrison RJ, Castelli WP, Kannel WB, McNamara PM et al. Risk factors for pulmonary embolism. The Framingham Study. *Am J Med*, 1983, 74(6): 1023-8.
- Kucher N, Koo S, Quiroz R et al. Electronic Alerts to Prevent Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients. *N Engl J Med*, 2005, 352: 969-977.
- Alikhan R, Cohen AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in general medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009.
- Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest*, 2001, 119(1 Suppl): 64S-94S.
- Boneu B. Low molecular weight heparin therapy: is monitoring needed? *Thromb Haemost*, 1994, 72(3): 330-4.
- Dunn AS, Brenner A, Halm EA. The magnitude of an iatrogenic disorder: a systematic review of the incidence of venous thromboembolism for general medical inpatients. *Thromb Haemost*, 2006, 95(5): 758-62.
- Vessey M, Mant D, Smith A, Yeates D. Oral contraceptives and venous thromboembolism: findings in a large prospective study. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1986, 292(6519): 526.
- Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy—III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ*, 1994, 308(6923): 235-46.
- Wein L, Wein S, Haas SJ, Shaw J, Krum H. Pharmacological venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2007, 167(14): 1476-86.
- Alikhan R, Cohen AT. Heparin for the prevention of venous thromboembolism in general medical patients (excluding stroke and myocardial infarction). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009.
- Ginzburg E, Cohn SM, Lopez J, Jackowski J, Brown M, Hameed SM et al. Randomized clinical trial of intermittent pneumatic compression and low molecular weight heparin in trauma. *Br J Surg*, 2003, 90(11): 1338-44.
- Akl EA, Karmath G, Yosuico V, Kim SY, Barba M, Sperati F, Cook D, Schünemann HJ. Anticoagulation for thrombosis prophylaxis in cancer patients with central venous catheters. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2007 Issue 3* John Wiley & Sons, Ltd Chichester, UK DOI: 10.1002/14651858.CD006468.pub2 2007.

М.Ю. ГИЛЯРОВ¹, д.м.н., профессор, Е.В. КОНСТАНТИНОВА², д.м.н.

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

^{1,2} Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы

КАКИМ ОБРАЗОМ НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ ВЛИЯЮТ НА ИСХОДЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ?

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является основной потенциально обратимой причиной госпитальной смертности. В помощь практическому врачу ведущими экспертами разных стран разрабатываются и обновляются рекомендации, в которых анализируются и обобщаются подходы к терапии ТЭЛА. Среди причин положительной динамики исходов у пациентов с ТЭЛА (согласно регистру RIETE) за последние годы рассматриваются усовершенствование диагностических подходов, а также техническое усовершенствование томографических сканеров. Еще одной причиной улучшения исходов пролеченных больных с тромбозом глубоких вен и ТЭЛА стала оптимизация антикоагулянтной терапии. Появление «новых» оральных антикоагулянтов (НОАК: ривароксабан, дабигатран, апиксабан) ознаменовало начало качественно нового подхода к терапии ТЭЛА за счет удобства лечения без необходимости регулярного контроля параметров свертывания крови. Помимо появления новых удобных и эффективных препаратов, поменялась и тактика диагностики и терапии пациентов, что нашло отражение в обновленных рекомендациях по ведению пациентов с венозными тромбоэмболическими осложнениями (ESC 2014, АССР 2016).

Ключевые слова: ТЭЛА, антикоагулянты, тромбоэмболия, ривароксабан, дабигатран, апиксабан.

M.Y. GILYAROV¹, MD, Prof., E.V. KONSTANTINOVA², MD

¹ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

² Moscow Russian National Medical Research University named after N.I. Pirogov

^{1,2} City Clinical Hospital №1 named after N.I. Pirogov, Moscow Healthcare Department

HOW NEW APPROACHES TO THE TREATMENT OF PULMONARY EMBOLISM AFFECT THE OUTCOME OF THE DISEASE?

Pulmonary embolism (PE) is the key potentially reversible cause of in-hospital mortality. To help the practitioner, leading experts in different countries are developing and updating guidelines which analyze and generalize approaches to the treatment of PE. Recently, among the factors leading to positive dynamics in outcomes of patients with PE (according to the RIETE registry), the researchers have considered improvement of diagnostic techniques as well as technical improvements in tomographic scanners. Another reason for improved outcomes of treated patients with deep vein thrombosis and pulmonary embolism is optimization of anticoagulation therapy. The emergence of “new” oral anticoagulants (NOAC: rivaroxaban, dabigatran, apixaban) marked the beginning of a qualitatively new approach to the treatment of PE characterized by convenience of treatment without the need for regular monitoring of blood coagulation parameters. In addition to the emergence of new convenient and effective drugs, the approach to diagnosis and treatment of patients also changed, as reflected in the updated guidelines for the management of patients with venous thromboembolic complications (ESC 2014, ACCP 2016).

Keywords: PE, anticoagulants, thromboembolism, rivaroxaban, dabigatran, apixaban.

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – широко распространенная патология, с которой в повседневной клинической практике сталкиваются врачи различных специальностей. ТЭЛА наблюдается с частотой около 1–2 случаев (по некоторым данным, до 4) на 1 000 населения в год, однако об ее истинной распространенности судить сложно, так как она может становиться причиной внезапной смерти, а у значительной части пациентов протекает бессимптомно [1–3].

Трудности диагностики в ряде случаев обуславливают неверную постановку диагноза при развитии острой ТЭЛА даже значительной степени тяжести, и, напротив, ошибочная трактовка клинических данных может приводить к гипердиагностике заболевания при наличии у пациента иной патологии [4, 5].

В большинстве стран мира по показателям заболеваемости ТЭЛА уступает только инфаркту миокарда и инсульту и является основной потенциально обратимой причиной госпитальной смертности. Риск смерти наиболее высок в первые дни возникновения эпизода острой ТЭЛА [6]. Но и благополучный исход острого периода не всегда означает разрешение проблемы. Одним из возможных осложнений может быть хроническая постэмболическая легочная гипертензия (ХПЭЛГ), развивающаяся в исходе распространенной обструкции легочного артериального русла примерно у 4% пациентов, перенесших ТЭЛА [7, 8]. Тяжелая хроническая ХПЭЛГ в течение 5 лет приводит к смерти 10–15% больных.

Являясь в большинстве случаев следствием тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВ), ТЭЛА может быть

объединена с ТГВ понятием «венозные тромбозэмболические осложнения» (ВТЭО). Многие данные о факторах риска и течении ТЭЛА получены в исследованиях и регистрах, проведенных с пациентами с ВТЭО в целом [1–3].

Согласно эпидемиологическим данным, для ВТЭО характерна высокая частота рецидивов: даже у пациентов, находящихся на антикоагулянтной терапии, частота ранних повторных эпизодов достигает 2,0% через 2 недели от манифестации первого события, 6,4% к 3 месяцам, 8% к 6 месяцам и до 25% в течение 5 лет. При этом частота рецидивов ВТЭО не зависит от клинической манифестации первого эпизода (то есть одинаковая после ТЭЛА и после ТГВ). Однако у пациентов с ТЭЛА, ВТЭО чаще повторяется как симптоматическая ТЭЛА, тогда как у пациентов после ТГВ – тенденция снова к ТГВ [9–11].

В большинстве стран мира по показателям заболеваемости ТЭЛА уступает только инфаркту миокарда и инсульту и является основной потенциально обратимой причиной госпитальной смертности

С учетом высокой распространенности, тенденции к рецидивированию, развития осложнений и высокой стоимости лечения ВТЭО, и особенно ТЭЛА, является серьезной медицинской и социальной проблемой [12, 13].

Для того чтобы помочь практическому врачу принять оптимальное решение в выборе тактики ведения каждого больного, ведущими экспертами разных стран разрабатываются и обновляются рекомендации, в которых анализируются и обобщаются данные доказательной медицины, актуальные на момент их создания [1, 14]. Знание существующих рекомендаций должно упрощать выработку лучшей стратегии ведения конкретного пациента. Однако литературные данные свидетельствуют об отсутствии в реальной клинической практике безоговорочного выполнения рекомендованных экспертами новых диагностических алгоритмов, медикаментозных и хирургических подходов для эффективной терапии и профилактики ВТЭО [15].

ДАННЫЕ РЕГИСТРОВ – РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Наблюдательные исследования в нашей стране и за рубежом констатируют низкую приверженность врачей к соблюдению клинических рекомендаций по назначению, в частности, антикоагулянтной терапии больным с ВТЭО. Так, по данным международного регистра ENDORSE, адекватная профилактика ВТЭО осуществлялась только в 25,9% случаев у больных с наличием показаний или факторами риска в РФ, тогда как в целом во всех участвовавших странах – в 58,5% [16, 17].

Напротив, более широкое внедрение в реальную клиническую практику новых диагностических, терапевтических алгоритмов и новых препаратов для оказания

медицинской помощи пациентам с ТЭЛА ассоциируется с улучшением прогноза и исхода заболевания, как это было, в частности, продемонстрировано в крупнейшем наблюдательном регистре RIETE. В этом многоцентровом регистре за 13 лет было осуществлено проспективное наблюдение 50 782 пациентов с ВТЭО, из которых у 25 456 была диагностирована ТЭЛА. Увеличение темпов активизации и выписки пациентов из стационаров, применение новых фармакологических и интервенционных подходов оказывало достоверное положительное влияние на исходы заболевания и риск развития осложнений [18].

Среди больных, включенных в регистр RIETE, частота смерти по любой причине в период с 2001 по 2005 г. составила 6,6%, а смерти по причине ТЭЛА – 3,3%. В период с 2010 по 2013 г. аналогичные показатели стали существенно ниже и составили соответственно 4,9 и 1,8%. Параллельно наблюдалось относительное снижение на 32% длительности госпитализации с 13,6 до 9,3 дня (за весь период исследования) [18].

Самой очевидной причиной положительной динамики исходов у пациентов с ТЭЛА за годы проведения регистра было совершенствование диагностических подходов с использованием комбинации применения прогностических шкал, измерения уровня D-димера, а также техническое усовершенствование томографических сканеров. Еще одной причиной улучшения исходов пролеченных больных стала оптимизация антикоагулянтной терапии [18, 19].

СТАНДАРТНАЯ ТЕРАПИЯ ВТЭО: ОСОБЕННОСТИ ЕЕ ПРОВЕДЕНИЯ

Согласно современным рекомендациям, антикоагулянты являются основой профилактики и лечения ВТЭО благодаря способности подавлять эффекты тромбина и препятствовать образованию фибрина; при этом сформированный тромб может подвергнуться обратному развитию за счет эндогенного фибринолиза. Традиционно терапия ВТЭО вплоть до последнего времени начиналась с назначения парентеральных антикоагулянтов (низкомолекулярных гепаринов или фондапаринукса) с одновременным назначением антагонистов витамина К (ABK), с последующим полным переходом исключительно на ABK.

Согласно современным рекомендациям, антикоагулянты являются основой профилактики и лечения ВТЭО благодаря способности подавлять эффекты тромбина и препятствовать образованию фибрина; при этом сформированный тромб может подвергнуться обратному развитию за счет эндогенного фибринолиза

Неудобства проведения терапии ВТЭО, включающей назначение ABK, связаны прежде всего с необходимостью регулярного коагулологического контроля, прово-

димого путем определения международного нормализованного отношения (МНО). При этом важно не только добиться целевых значений МНО в начале подбора дозы, но и поддерживать этот показатель в границах целевого диапазона весь период лечения.

В случаях, когда значения МНО значительно выходят из предполагаемых границ, это может сопровождаться повышением риска серьезных кровотечений (когда МНО становится выше 3,0) или тромбоэмболических осложнений (когда МНО становится ниже 2,0) [20].

Результаты оценки скорости лизиса тромба показали, что применение ривароксабана с 1-го дня у пациентов с ТЭЛА характеризуется высокой эффективностью лечения, сопоставимой с терапией НМГ/АВК

Время поддержания МНО в границах целевого диапазона – основной критерий качества лечения АВК. Это время (TTR – time in therapeutic range) подсчитывается как доля измерений МНО с результатом в целевом диапазоне к общему числу измерений у данного пациента. При низком TTR применение варфарина может быть опаснее плацебо из-за высоких рисков осложнений.

В исследовании CVRN VTE изучался вопрос влияния качества контроля нахождения МНО в границах целевого диапазона на смертность больных с ТЭЛА в течение года. Было показано, что при значениях TTR около 40–49% риск смерти в ближайший год достоверно увеличивался в 3,8 раза, а при значениях менее 40% он возрастал в 8 раз по сравнению с показателями годовой летальности пациентов, получавших терапию варфарином, при нахождении МНО в границах целевого диапазона не менее 75% [21].

По данным анализа P.M. Erkens с соавт., при лечении пациентов с ВТЭО препаратами группы АВК время нахождения МНО в границах целевого диапазона в первый месяц после начала лечения составляло всего 54%, с 1-го по 3-й месяц – 56%, а с 4-го по 12-й месяц увеличивалось до 75% [22].

При этом чрезвычайно важно как можно скорее добиться адекватной антикоагуляции в первые 3–4 недели терапии пациентов с ВТЭО. Так, по результатам метаанализа JD Douketis с соавт., куда вошло порядка 1 000 пациентов, получающих терапию антикоагулянтами, было продемонстрировано, что у 58 (6%) пациентов, перенесших эпизод ТГВ или ТЭЛА, развился рецидив ВТЭО, при этом 72% от всех рецидивов произошли в течение первых 3 недель. Еще один метаанализ был проведен в 2013 г., куда вошло 15 рандомизированных клинических исследований (более 27 000 пациентов), результаты которого подтвердили наиболее высокий риск рецидива ВТЭО в первые 3–4 недели терапии антикоагулянтами [23].

Таким образом, сложности практического применения инъекционных низкомолекулярных гепаринов с переходом на АВК в острый период и неудобство варфарина для

длительной профилактики рецидивов ВТЭО стимулировали поиск альтернативных подходов к лечению больных с ВТЭО.

НОВЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ (НОАК)

В результате сформировалась потребность в антикоагулянтах, которые бы обладали стабильной фармакокинетикой и фармакодинамикой и не требовали бы лабораторного контроля антикоагуляции. В итоге была разработана группа новых пероральных антикоагулянтов (НОАК), из которых три препарата одобрены в настоящее время в России к применению: ривароксабан, апиксабан, дабигатран.

В отличие от АВК, которые блокируют образование нескольких факторов свертывания крови (факторы II, VII, IX и X), НОАК блокируют активность одного этапа коагуляции. Апиксабан и ривароксабан ингибируют Ха-фактор свертывания крови, а дабигатран является прямым ингибитором тромбина.

Преимуществами НОАК по сравнению с варфарином являются: отсутствие ограничений в рационе питания, гораздо меньшая степень взаимодействия с лекарственными препаратами, отсутствие потребности в постоянном коагулологическом мониторинге, отсутствие необходимости в подборе дозы (хотя есть необходимость в коррекции дозы при нарушениях функции почек в случае профилактики инсульта при фибрилляции предсердий). НОАК характеризует простота практического применения – ежедневный однократный (для ривароксабана с 22-го дня лечения ТЭЛА) или двукратный (для дабигатрана и апиксабана) прием фиксированной дозы препарата без необходимости лабораторного контроля. Кроме того, ривароксабан и апиксабан могут применяться в остром периоде с первого дня лечения ТЭЛА или ТГВ без использования низкомолекулярных гепаринов (дабигатран может назначаться только после как минимум 5 дней применения парентеральных антикоагулянтов).

Сложности практического применения инъекционных низкомолекулярных гепаринов с переходом на АВК в острый период и неудобство варфарина для длительной профилактики рецидивов ВТЭО стимулировали поиск альтернативных подходов к лечению больных с ВТЭО

В соответствии с принципами доказательной медицины для каждого из НОАК на сегодняшний день зарегистрированы показания к применению в клинической практике у различных групп больных: с неклапанной фибрилляцией предсердий, для лечения и профилактики ВТЭО, для вторичной профилактики сердечно-сосудистой смерти у больных с острым коронарным синдромом (показание зарегистрировано только для ривароксабана) [1, 14, 24, 25].

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ПРИМЕНЕНИЯ НОАК В ЛЕЧЕНИИ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ТЭЛА

В нескольких рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) была показана возможность эффективно-го лечения больных с ВТЭО, включая ТЭЛА, с помощью НОАК и превосходящая безопасность такой терапии в сравнении с хорошо контролируемой терапией НМГ/АВК (что не часто наблюдается в реальной клинической практике) [26–31].

Необходимо отметить, что в РКИ, где изучались апиксабан (AMPLIFY) и дабигатран (RE-COVER I, II), включались как пациенты с изолированным ТГВ, так и пациенты с ТЭЛА – смешанная когорта пациентов [31]. В исследованиях с ривароксабаном (EINSTEIN DVT и EINSTEIN PE) пациенты с ТГВ и с ТЭЛА изучались в двух отдельных крупных исследованиях, с заранее запланированным анализом объединенных данных (для оценки эффективности и безопасности терапии в целом у пациентов с ВТЭО) [28–30]. Таким образом, исследование EINSTEIN PE является наиболее показательным, поскольку это специально запланированное исследование НОАК (ривароксабана) у пациентов с ТЭЛА, с самой большой выборкой пациентов – всего в исследование включено более 4 800 пациентов. Применение ривароксабана (таблетки 15 мг х 2 р/сут с переходом на 20 мг однократно с 22-го дня) для лечения ТЭЛА было сопоставимо по эффективности с терапией эноксапарином/АВК (инъекции 1 мг/кг массы тела х 2 р/сут с переходом на АВК с целевым МНО 2,0–3,0). При этом частота больших кровотечений была ниже в два раза в группе ривароксабана [29].

Еще одна уникальная особенность и ценность исследования EINSTEIN PE заключается в том, что у части пациентов (n = 400) было предусмотрено изучение степени лизиса тромба через 3 недели терапии (в период высокого риска рецидива ВТЭО), которая оценивалась по данным КТ-ангиографии или сцинтиграфии на этапе включения в исследования и повторно через 21 день. Результаты оценки скорости лизиса тромба показали, что применение ривароксабана с 1-го дня у пациентов с ТЭЛА характеризуется высокой эффективностью лечения, сопоставимой с терапией НМГ/АВК: полный или частичный лизис тромбов к 21-му дню наблюдался у 87% пациентов, у 13% не было выявлено изменений, 0% – отрицательная динамика [32]. Результаты данного исследования позволяют сделать ряд практических выводов: с одной стороны, данное исследование объективно подтвердило, что эффект антикоагулянтной терапии развивается сразу после начала терапии, что подчеркивает важность быстрой постановки диагноза и своевременного начала терапии. С другой стороны, высокая эффективность антикоагулянта позволяет не прибегать к повторным методам визуализации после старта терапии в адекватных дозах, что соответствует рекомендациям по ведению пациентов с ТЭЛА (за исключением случаев, когда есть объективные причины подозревать рецидив) [1, 14, 29].

В целом результаты РКИ, в которых изучались возможности назначения НОАК в лечении больных с сим-

птомными ВТЭО, включая острую ТЭЛА, показали, что новые антикоагулянты не хуже (в смысле эффективности) и более безопасны в плане риска развития кровотечений, чем стандартные схемы, включающие парентеральные гепарины и АВК.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ТЭЛА: ЧТО ИЗМЕНИЛОСЬ ЗА ПОСЛЕДНИЕ ГОДЫ?

Появление НОАК, эффективных, безопасных и удобных для ежедневного применения как на стационарном, так и на амбулаторном этапе лечения, повлияло на изменение тактики лечения пациентов, что нашло отражение в обновленных Российских, Европейских и Американских рекомендациях по ведению пациентов с ВТЭО (ESC 2014, Ассоциация флебологов России 2015, АССР 2016) [1, 33, 34].

Так, если в Европейских рекомендациях 2008 г. лишь подчеркивалась важность разработки новых антикоагулянтов, которые можно было бы применять без мониторинга лабораторных показателей и коррекции дозы, то в обновленной редакции 2014 г. НОАК рекомендованы для лечения острой ТЭЛА с классом рекомендации I и уровнем доказательности В. Таким образом, новые пероральные антикоагулянты (ривароксабан, дабигатран, апиксабан) получили уровень рекомендации в лечении пациентов с острой ТЭЛА, не уступающий варфарину [1].

Пациент с неспровоцированной ТЭЛА должен находиться на антикоагулянтной терапии не менее 3 месяцев. Продолжительность терапии зависит от риска развития кровотечений и от наличия у пациента факторов, повышающих риск рецидива ВТЭО

В России обновленные рекомендации Ассоциации флебологов России, где рассматриваются новые диагностические и терапевтические алгоритмы для пациентов с ТЭЛА, были опубликованы в конце 2015 г., где так же, как и в Европейских рекомендациях, НОАК рассматриваются наряду с АВК (класс рекомендаций I В) в качестве базовой терапии, которая показана всем больным с любым вариантом ТЭЛА [33].

В 2016 г. были опубликованы рекомендации Американского общества торакальных врачей, в которых НОАК рекомендуются как более предпочтительный выбор (класс рекомендаций II В), чем АВК, у пациентов с ТЭЛА или ТГВ, не имеющих злокачественного новообразования [34].

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВТЭО

В каждом конкретном случае ВТЭО сроки терапии антикоагулянтами устанавливаются в зависимости от наличия показаний для дальнейшего лечения или вторичной профилактики и переносимостью уже проведенного лечения, в первую очередь на основании риска

развития геморрагических осложнений. Минимальная длительность антикоагулянтной терапии ВТЭО составляет 3 месяца, а в ряде случаев она проводится более длительно, в частности, при повторном эпизоде проксимального ТГВ или ТЭЛА, при наличии у пациента активной онкологической патологии (табл. 1) [1, 33, 34].

Таблица 1. Продолжительность антикоагулянтной терапии пациентов с ВТЭО

Клиническая ситуация	Длительность применения антикоагулянтов
Первый спровоцированный эпизод	3 мес.
Первый неспровоцированный эпизод	3 мес. или дольше (при низком или среднем риске кровотечений)
Повторный неспровоцированный эпизод	Как минимум 3 месяца (при высоком риске кровотечений); у большинства пациентов неопределенно долго
Пациенты с активной онкологической патологией*	3–6 мес. или дольше*

* Назначаются преимущественно низкомолекулярные гепарины.

Эпизод ВТЭО расценивается как «спровоцированный» при наличии временного или обратимого фактора риска (хирургическая операция, травма, иммобилизация, беременность, прием пероральных контрацептивов, проведение заместительной гормональной терапии) на момент диагноза, и «неспровоцированный» – при его отсутствии [1, 14, 33, 34].

Если временный фактор устранен, продолжительность лечения антикоагулянтами свыше 3 месяцев нецелесообразна, даже если эпизод ВТЭО представлял собой острую ТЭЛА.

Пациент с неспровоцированной ТЭЛА должен находиться на антикоагулянтной терапии не менее 3 месяцев. Продолжительность терапии зависит от риска развития кровотечений и от наличия у пациента факторов, повышающих риск рецидива ВТЭО: эпизод/эпизоды ВТЭО в анамнезе, наличие антифосфолипидного синдрома, наследственная тромбофилия, наличие по данным ультразвукового ангиосканирования остаточного тромбоза в проксимальных венах нижних конечностей. Дополнительным фактором риска рецидива ТЭЛА является сохраняющаяся при выписке из стационара дисфункция правого желудочка по данным эхокардиографии.

У пациентов со вторым неспровоцированным эпизодом ВТЭО рассматривается вопрос о неопределенно долгом применении антикоагулянтов.

При этом вне зависимости от того, на какой срок планируется назначение антикоагулянтной терапии, применение НОАК подразумевает ряд клинических преимуществ для пациентов. Новые антикоагулянты способны обеспечить быстрый и адекватный уровень антикоагуляции с первого дня лечения и в течение неопределенного долгого времени. Быстрый антикоагулянтный эффект

достигается за счет быстрого всасывания препаратов в течение нескольких часов, что также избавляет пациента от необходимости перехода с инъекций на пероральную форму терапии (действительно для ривароксабана и апиксабана, т. к. при применении дабигатрана требуется начальная терапия парентеральными гепаринами). В дальнейшем адекватный антикоагулянтный контроль достигается благодаря широкому терапевтическому диапазону НОАК, поэтому максимально исключаются периоды гипо- или гиперкоагуляции, свойственные терапии варфарином.

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ СТАЦИОНАРНОГО ЭТАПА ЛЕЧЕНИЯ

Общие затраты на терапию ВТЭО включают в себя не только стоимость лекарственных препаратов, но и длительность госпитализации. Кроме того, на многих пациентов, особенно молодого и среднего возраста, пребывание в стационаре оказывает негативное психологическое влияние, а многие работающие пациенты стремятся избежать стационарного этапа лечения даже при наличии существенных рисков для собственного здоровья.

До недавнего времени проведение лекарственной терапии пациенту с ВТЭО означало обязательное пребывание в стационаре с введением парентеральных антикоагулянтов и постоянным мониторингом лабораторных показателей при назначении нефракционированного гепарина и АВК. Появление НОАК с возможностью использования фиксированной дозы и без необходимости лабораторного контроля позволяет существенно сократить длительность стационарного этапа лечения [35, 36].

Так, например, данные исследований EINSTEIN, где изучался ривароксабан для лечения ТГВ и ТЭЛА, демонстрируют снижение длительности госпитализации в группе ривароксабана в сравнении с группой традиционной терапии НМГ/АВК (4,1 vs 6,5 дня, $p = 0,0002$) [36].

В обновленных в 2014 г. Европейских клинических рекомендациях по диагностике и лечению острой ТЭЛА указана возможность ранней выписки пациента или его амбулаторного лечения, если пациенту может быть обеспечена адекватная антикоагулянтная терапия и соответствующее наблюдение вне стационара (Класс рекомендаций IIa, B) [1].

Однако необходимо помнить, что ранняя выписка из стационара и лечение в амбулаторных условиях возможны только при наличии у пациента низкого риска неблагоприятного исхода. Для его определения у пациента с ТЭЛА были разработаны различные модели и шкалы; наиболее валидированной и широко используемой в настоящее время является шкала PESI (табл. 2) [1, 14, 33]. Пациенты попадают в категорию низкого риска при отсутствии шока или гипотензии при $sPESI = 0$, а также без признаков дисфункции правого желудочка и без повышения маркеров повреждения миокарда [1].

Важно отметить, что новые оральные антикоагулянты сделали возможным амбулаторное лечение пациентов с ТЭЛА низкого риска. В настоящее время идет исследова-

бологов России, стандартное лечение эпизода острой ТЭЛА (вопрос о показаниях и проведении тромболитической терапии при остром эпизоде ТЭЛА не обсуждается, так как выходит за рамки данной статьи) включает в себя назначение парентеральных антикоагулянтов (НФГ, НМГ или фондапаринукса) на 5–10 дней. Далее к парентеральному введению гепаринов добавляют либо АВК, либо осуществляют переход на дабигатран [1, 14, 33]. Возможно начало терапии с первого дня ривароксабаном или апиксабаном без использования парентеральных антикоагулянтов. Как уже было отмечено выше, в первые 3 недели терапии ВТЭО наблюдается высокий риск повторного рецидива, в этот период ривароксабан назначается в специальной дозе 15 мг 2 раза в день на 21 день, затем 20 мг 1 раз в день на протяжении минимум 3 месяцев.

В обновленных в 2014 г. Европейских клинических рекомендациях по диагностике и лечению острой ТЭЛА указана возможность ранней выписки пациента или его амбулаторного лечения, если пациенту может быть обеспечена адекватная антикоагулянтная терапия и соответствующее наблюдение вне стационара

В случае необходимости перехода с парентерального антикоагулянта на НОАК дозу ривароксабана, апиксабана или дабигатрана необходимо принять при прекращении инфузии НФГ или в пределах 2 ч до планируемого подкожного введения очередной дозы антикоагулянта (НМГ или фондапаринукса натрия).

Данные наблюдательных исследований показывают, что последние достижения в области подходов к лечению ТЭЛА не сразу отражаются на результатах лечения из-за некоторой инертности внедрения в практику.

Например, на практике может наблюдаться несоблюдение рекомендованных режимов приема препаратов, о чем свидетельствуют данные регистра RIETE. Из 17 194 пациентов, включенных в регистр с 2013 по 2016 г., 1 441 пациент (8,4%) получал в качестве начальной терапии ривароксабан и 81 пациент (0,47%) – апиксабан. Среди 16 123 пациентов, получающих длительную терапию антикоагулянтами, ривароксабан принимали 2 403 (15%) пациента и апиксабан – 315 (2%) пациентов. Результаты анализа показали, что 81,7% пациентов принимали рекомендуемую дневную дозу препарата, и только 78% пациентов следовали двукратному режиму терапии. Пациенты с активным раком или с почечной недостаточностью получали сниженные дозы НОАК. Показательно, что у пациентов, которые принимали НОАК в нерекомендуемых дозах или вне рекомендованного режима кратности приема, наблюдалась статистически значимо более высокая частота рецидивов ВТЭО. При этом у пациентов, которые принимали препараты в дозах ниже, чем рекомендуемые, не было зафиксировано снижения частоты кровотечений [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врачи различных специальностей постоянно встречаются с проблемой венозных, артериальных и кардиальных тромбозов и тромбоэмболий, основой профилактики и лечения которых являются антикоагулянты.

В связи с необходимостью назначения пациенту с ТЭЛА антикоагулянтной терапии на длительный или даже неопределенно долгий срок препараты с возможностью перорального приема, очевидно, являются препаратами выбора. Еще несколько лет назад пероральная антикоагулянтная терапия подразумевала использование исключительно препаратов группы АВК, особенности практического применения которых создают существенные неудобства в реальной клинической практике.

Новые оральные антикоагулянты в России появились более 6 лет назад и применяются по различным зарегистрированным показаниям для лечения и профилактики венозных и артериальных тромбозов. В 2013 г. ривароксабан был первым НОАК в России, зарегистрированным для лечения и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА. К настоящему времени накоплен наибольший опыт применения ривароксабана для терапии пациентов с ВТЭО в реальной клинической практике: завершилась программа проспективных наблюдательных исследований ривароксабана в рутинной практике врачей, где было показано, что ривароксабан имеет такой же благоприятный профиль эффективности и безопасности, как в регистрационных исследованиях. Появление «новых» оральных антикоагулянтов (НОАК: ривароксабан, дабигатран, апиксабан) ознаменовало начало качественно нового подхода к терапии ТЭЛА за счет удобства лечения без использования парентеральных антикоагулянтов и без необходимости регулярного контроля параметров свертывания крови.

В случае необходимости перехода с парентерального антикоагулянта на НОАК дозу ривароксабана, апиксабана или дабигатрана необходимо принять при прекращении инфузии НФГ или в пределах 2 ч до планируемого подкожного введения очередной дозы антикоагулянта (НМГ или фондапаринукса натрия)

Помимо появления новых удобных и эффективных препаратов менялась и тактика диагностики и терапии пациентов, что нашло отражение в обновленных рекомендациях по ведению пациентов с ВТЭО (ESC 2014, ACCP 2016) [1, 34]. По данным крупного международного регистра RIETE, в реальной клинической практике с появлением новых подходов к диагностике и лечению, с течением времени существенно в лучшую сторону меняется частота исходов у пациентов с острой ТЭЛА [18, 19].

Таким образом, широкое применение в реальной клинической практике рекомендованных экспертами новых диагностических и лечебных подходов, в частности в отношении применения НОАК в качестве стартовой терапии

у пациентов с ТЭЛА, важно не только с медицинской, но и социальной точки зрения, учитывая широкую распространенность, склонность к рецидивированию, возможные осложнения и стоимость лечения этого заболевания.

Для достижения лучших исходов необходимо соблюдать все особенности применения НОАК в терапии ТЭЛА в отношении не только сроков и длительности назначения препарата, но и рекомендуемых режимов терапии.



ЛИТЕРАТУРА

- Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G et al. 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). *European Heart Journal*, 2014, 35: 3033-3080.
- Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2008, 28(3): 370-372.
- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*, 2007, 98(4): 756-764.
- Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S. Time trends in pulmonary embolism in the United States: evidence of overdiagnosis. *Arch Intern Med*, 2011, 171: 831-7.
- Carrier M, Righini M, Wells PS, et al. Subsegmental pulmonary embolism diagnosed by computed tomography: incidence and clinical implications. A systematic review and meta-analysis of the management outcome studies. *J Thromb Haemost*, 2010, 8: 1716-22.
- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med*, 1999, 159: 445-453.
- Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest*, 2006, 130(1): 172-175.
- Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 2004, 350(22): 2257-2264.
- Kyrle PA, Rosendaal FR, Eichinger S. Risk assessment for recurrent venous thrombosis. *Lancet*, 2010, 376(9757): 2032-2039.
- Zhu T, Martinez I, Emmerich J. Venous thromboembolism: risk factors for recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(3): 298-310.
- Heit JA. Predicting the risk of venous thromboembolism recurrence. *Am J Hematol*, 2012, 87(Suppl 1): 63-67.
- Beckman MG, Hooper WC, Critchley SE, Ortel TL. Venous thromboembolism: a public health concern. *Am J Prev Med*, 2010, 38: 495-501.
- Deitelzweig SB, Johnson BH, Lin J, Schulman KL. Prevalence of clinical venous thromboembolism in the USA: Current trends and future projections. *Am J Hematol*, 2011, 86: 217-220.
- Европейские рекомендации по диагностике и ведению пациентов с острой эмболией системы легочной артерии 2014 г. Сайт Российского кардиологического общества www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_esc.
- Beyer-Westendorf J et al. Venous thromboembolism prevention and treatment: expanding the rivaroxaban knowledge base with real-life data. *European Heart Journal Supplements*, 2015, 17(Supplement D): D32-D41.
- Schiro TA, Sakowski J, Romanelli RJ, et al. Improving adherence to best-practice guidelines for venous thromboembolism risk assessment and prevention. *Am J Health Syst Pharm*, 2011, 68: 2184-2189.
- Сулимов В.А., Беленцов С.М., Головина Н.И. и др. Распространенность и профилактика тромбозов в клинической практике: российские результаты международного регистра ENDORSE. *Клиническая Фармакология и Терапия*, 2008, 17(3): 32-40.
- Jiménez D, de Miguel-Díez J, Guijarro R et al. Trends in the management and outcomes of acute pulmonary embolism analysis from the RIETE registry. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67: 162-70.
- Konstantinides SV. Trends in Pulmonary Embolism Outcomes. Are We Really Making Progress? *Journal of the American College of Cardiology*, 2016, 67(2).
- Holbrook A, Schulman S, Witt DM et al. Evidence-Based Management of Anticoagulant Therapy. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141(Suppl): e152S-e184S.
- Fang MC, Fan D, Witt DM et al. The Association of Warfarin Control With Pulmonary Embolism Mortality: The CVRN VTE Study. *Circulation*, 2013, 128: A12186.
- Erkens PM, ten Cate H, Büller HR, Prins MH. Benchmark for time in therapeutic range in venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2012, 7: e42269.
- Douketis JD, Foster GA, Crowther MA et al. Clinical risk factors and timing of recurrent venous thromboembolism during the initial 3 months of anticoagulant therapy. *Arch intern med*, 2000, 160: 3431-3436.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, 2017 Jan, 70(1): 50. doi: 10.1016/j.rec.2016.11.033.
- Российские клинические рекомендации «острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика». *Кардиосоветы*, 2014, Приложение 1: 5-40.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2009, 361(24): 2342-2352.
- Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*, 2014, 129(7): 764-772.
- The EINSTEIN Investigators. Oral Rivaroxaban for Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med*, 2010, 363: 2499-2510.
- The EINSTEIN-PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*, 2012, 366: 1287-1297.
- Prins MH, Lensing AWA, Bauersachs R et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J*, 2013, 11: 21.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI; AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013, 369: 799-808.
- Es van J at al. Clot resolution after 3 weeks of anticoagulant treatment for pulmonary embolism: comparison of computed tomography and perfusion scintigraphy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 11: 679-685.
- Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий. *Флебология*, 2015, 4(вып. 2): 4-52.
- Kearon C, Akl EA, Ornelas J et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST*, 2016, 149(2): 315-352.
- Spyropoulos AC, Lin J. Direct medical costs of venous thromboembolism and subsequent hospital readmission rates: an administrative claims analysis from 30 managed care organizations. *J Manag Care Pharm*, 2007, 13: 475-486.
- Margolis et al. Shorter Hospital Stays and Lower Costs for Rivaroxaban Compared With Warfarin for Venous Thrombosis Admissions. *Journal of the American Heart Association*, 2016, 5: e003788.
- Barco S at al. Home treatment of patients with low-risk pulmonary embolism with the oral factor Xa inhibitor rivaroxaban. Rationale and design of the HoT-PE Trial. *Thromb Haemost*, 2016 Jul 4, 116(1): 191-7.
- Счастливец И.В., Лобастов К.В., Баринев В.Е. Эффективность и безопасность ривароксана в сравнении с антагонистами витамина К при длительной терапии венозного тромбоза. *Флебология*, 2016, 10(1): 19-28.
- Mohsen Sharifi et al. Safe-Dose Thrombolysis Plus Rivaroxaban for Moderate and Severe Pulmonary Embolism: Drip, Drug, and Discharge. *Clin. Cardiol.*, 2014, 37(2): 78-82.
- Papadakis E et al. DOACs dose adherence during initial and long term VTE management. Practical implications, findings from the RIETE registry. <http://www.gth2017.org/en/showAbstract/546>.

М.Ю. ГИЛЯРОВ^{1,2}, д.м.н., профессор, Е.В. КОНСТАНТИНОВА^{1,3}, д.м.н.

¹ ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ В ЛЕЧЕНИИ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБО- ЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ:

ФОКУС НА АПИКСАБАН

Проблема венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), включающая тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболию легочной артерии, имеет большую медицинскую и социальную значимость. Основой лечения и профилактики ВТЭО является антикоагулянтная терапия. Согласно современным рекомендациям, терапия ВТЭО начинается с назначения парентеральных антикоагулянтов (низкомолекулярных гепаринов или фондапаринукса) и антагонистов витамина К (АВК), с последующим полным переходом исключительно на АВК. Неудобства проведения такой терапии послужили основанием для появления в клинической практике новых пероральных антикоагулянтов, блокирующих Ха фактор крови или тромбин, которые назначаются в фиксированной дозе и не требуют рутинного лабораторного контроля. В статье представлены результаты исследований аликсабана в лечении и профилактике ВТЭО, охарактеризованы его эффективность и безопасность у различных категорий больных, а также особенности его применения на практике.

Ключевые слова: аликсабан, венозные тромбоэмболические осложнения, тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен нижних конечностей, антикоагулянты, антагонисты витамина К, новые пероральные антикоагулянты.

M.Yu. GILYAROV^{1,2}, MD, Prof., E.V. KONSTANTINOVA^{1,3}, MD

¹ City Clinical Hospital № 1 named after. N.I. Pirogov, Moscow Healthcare Department

² First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, MoH RF

³ Russian National Medical Research University named after N.I. Pirogov, MoH RF, Moscow

ORAL ANTICOAGULANTS IN THE TREATMENT OF VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS: FOCUS ON APIXABAN

Venous thromboembolism (VTE), comprising deep vein thrombosis and pulmonary embolism, is a common condition associated with a significant clinical and economic burden. Anticoagulant therapy is the mainstay of treatment for VTE. Current guidelines recommend the use of either low molecular weight heparins or fondaparinux overlapping with and followed by a vitamin K antagonist for the initial treatment of VTE, with the vitamin K antagonist continued when long-term anticoagulation is required. These traditional anticoagulants have practical limitations that have led to the development of direct oral anticoagulants that directly target either Factor Xa or thrombin and are administered at a fixed dose without the need for routine coagulation monitoring. The paper reviews results of the trials of apixaban application for treatment and/or long-term secondary prevention of VTE. The paper analyses effectiveness and safety of apixaban in different groups of patients, as well as features of apixaban application in every day practice.

Keywords: apixaban, venous thromboembolism, pulmonary embolism, deep vein thrombosis, anticoagulants, vitamin K antagonist, direct oral anticoagulants.

ПРОБЛЕМА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Термином «венозные тромбоэмболические осложнения» (ВТЭО) объединяют тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) и тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), т. к. ТЭЛА в основном является следствием ТГВ, и данные о факторах риска и течении ТЭЛА получены прежде всего в исследованиях, проведенных с пациентами с ВТЭО в целом.

Врачи различных специальностей постоянно сталкиваются с проблемой ВТЭО. Об истинной распространенности ВТЭО судить сложно, т. к. у значительной части пациентов они протекают бессимптомно, а в ряде случаев ТЭЛА становится причиной внезапной смерти. ВТЭО встречаются с частотой около 1–2 случаев (по некоторым данным – до 4) на 1 тыс. населения в год. Ведущие эксперты экономически развитых стран считают ВТЭО третьей по показателям заболеваемости и смертности сер-

дечно-сосудистой патологией после инфаркта миокарда и инсульта [1–3].

Широкая распространенность, имеющаяся тенденция к рецидивированию, возможные осложнения и стоимость лечения определяют большую значимость проблемы ВТЭО, не только медицинскую, но и социальную [4–6].

Согласно современным рекомендациям, антикоагулянты являются основой профилактики и лечения ВТЭО благодаря способности подавлять эффекты тромбина и препятствовать образованию фибрина; при этом сформированный тромб может подвергнуться обратному развитию за счет эндогенного фибринолиза.

В зависимости от эффекта воздействия антикоагулянтов на соответствующее звено коагуляционного каскада выделяют: антикоагулянты прямого действия (нуждающиеся в кофакторе – антитромбине для реализации эффектов и не нуждающиеся в кофакторе) и антикоагулянты непрямого действия. Антикоагулянтами непрямого действия являются антагонисты витамина К (АВК), которые

уменьшают содержание в крови полноценно функционирующих факторов свертывания, нарушая их синтез в печени. Примерами антикоагулянтов, нуждающихся в кофакторе для реализации эффектов, являются нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярные гепарины (НМГ). Одним из антикоагулянтов прямого действия, нейтрализующего циркулирующие факторы свертывания непосредственно, является апиксабан.

ТРАДИЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ ВТЭО

Антикоагулянтная терапия должна быть начата при подозрении на наличие у пациента ВТЭО, еще до окончательной верификации диагноза. Традиционный подход к терапии заключается в назначении инъекционных форм достаточно высоких (лечебных) доз парентеральных антикоагулянтов (НФГ, НМГ или фондапаринукса) на протяжении 5–10 дней. Одновременно начинается терапия АВК с последующим полным переходом исключительно на АВК с поддержанием значений Международного нормализованного отношения (МНО) в диапазоне 2,0–3,0 [7–9].

Неудобства проведения традиционной терапии ВТЭО связаны прежде всего с необходимостью скорейшего достижения целевых значений МНО в начале лечения, его контроля и поддержания в заданном диапазоне весь период лечения.

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВТЭО

В каждом конкретном случае ВТЭО сроки терапии антикоагулянтами устанавливаются в зависимости от наличия показаний для дальнейшего лечения или вторичной профилактики и переносимости уже проведенного лечения, в первую очередь факта развития геморрагических осложнений. Минимальная длительность антикоагулянтной терапии ВТЭО составляет 3 мес., а в ряде случаев она проводится более длительно, в частности, при повторном эпизоде проксимального ТГВ или ТЭЛА, при наличии у пациента активной онкологической патологии (табл. 1).

Таблица 1. Продолжительность антикоагулянтной терапии пациента с ВТЭО

Клиническая ситуация	Длительность применения антикоагулянтов
Первый спровоцированный эпизод	3 мес.
Первый неспровоцированный эпизод	3 мес. или дольше (при низком или среднем риске кровотечений)
Повторный неспровоцированный эпизод	Как минимум 3 мес. (при высоком риске кровотечений); у большинства пациентов неопределенно долго
Пациенты с активной онкологической патологией*	3–6 мес. или дольше*

* назначаются преимущественно низкомолекулярные гепарины

Эпизод ВТЭО расценивается как спровоцированный при наличии временного или обратимого фактора риска (хирургическая операция, травма, иммобилизация, беременность, прием пероральных контрацептивов, проведение заместительной гормональной терапии) на момент диагноза, как неспровоцированный – при его отсутствии.

Если временный фактор устранен, продолжительность лечения антикоагулянтами свыше 3 мес. нецелесообразна, даже если эпизод ВТЭО представлял собой острую ТЭЛА.

Широкая распространенность, имеющаяся тенденция к рецидивированию, возможные осложнения и стоимость лечения определяют большую значимость проблемы ВТЭО, не только медицинскую, но и социальную

Пациент с неспровоцированной ТЭЛА должен находиться на антикоагулянтной терапии не менее 3 мес. Продолжительность терапии зависит от риска развития кровотечений (см. далее) и наличия у пациента факторов, повышающих риск рецидива ВТЭО: эпизод/эпизоды ВТЭО в анамнезе, наличие антифосфолипидного синдрома, наследственная тромбофилия, наличие по данным ультразвукового ангиосканирования остаточного тромбоза в проксимальных венах нижних конечностей. Дополнительным фактором риска рецидива ТЭЛА является сохраняющаяся при выписке из стационара дисфункция правого желудочка по данным эхокардиографии.

У пациентов со вторым неспровоцированным эпизодом ВТЭО рассматривается вопрос о неопределенно долгом применении антикоагулянтов.

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТАГОНИСТОВ ВИТАМИНА К

В связи с необходимостью назначения пациенту с ВТЭО антикоагулянтной терапии на длительный или даже неопределенно долгий срок препараты с возможностью перорального приема являются препаратами выбора.

Еще несколько лет назад пероральная антикоагулянтная терапия подразумевала использование исключительно препаратов группы АВК, лидирующая позиция среди которых принадлежит варфарину. Уже более 60 лет варфарин назначается пациентам для лечения и профилактики тромботических осложнений в различных сосудистых бассейнах, и его эффективность доказана в ряде рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Однако особенности фармакодинамики и фармакокинетики препарата существенно осложняют его практическое применение. На величину эффективной дозы варфарина влияют многие факторы: особенности диеты, сопутствующая лекарственная терапия (статины, амиодарон, противогрибковые и противомикробные препараты), заболевания печени и почек. Кроме того, чувствительность к варфарину зависит от расы и генетических особенностей пациента.

Эффективная и безопасная терапия варфарином и другими АВК возможна только при индивидуальном подборе дозы препарата и постоянном мониторинге его антикоагулянтной активности по показателю МНО.

В случаях, когда значения МНО значительно выходят из предполагаемых границ, повышается риск серьезных кровотечений (когда МНО становится выше 3,5) или тромбоэмболических осложнений (когда МНО становится ниже 2,0) [10].

Время поддержания МНО в границах целевого диапазона – основной критерий качества лечения АВК. Это время (TTR – time in therapeutic range) подсчитывается как доля измерений МНО с результатом в целевом диапазоне к общему числу измерений у данного пациента. При низком TTR (менее 40%) применение варфарина может быть опаснее плацебо из-за высоких рисков осложнений.

В исследовании CVRN VTE изучался вопрос влияния качества контроля нахождения МНО в границах целевого диапазона на смертность больных с ТЭЛА в течение года. Было показано, что при значениях TTR около 40–49% риск смерти в ближайший год достоверно увеличивался в 3,8 раза, а при значениях менее 40% он возрастал в 8 раз, по сравнению с показателями годовой летальности пациентов, получавших терапию варфарином при нахождении МНО в границах целевого диапазона не менее 75% [11].

По данным анализа P.M. Erkens et al., при лечении пациентов с ВТЭО препаратами группы АВК время нахождения МНО в границах целевого диапазона в 1-й мес. после начала лечения составляло всего 54%, с 1-го по 3-й мес. – 56%, а с 4-го по 12-й мес. увеличилось до 75% [12].

При этом чрезвычайно важно как можно скорее добиться целевых значений МНО в начале подбора дозы АВК, т. к. самый высокий риск геморрагических осложнений отмечается в первые недели и месяцы их применения.

Сложности практического, особенно длительного, применения АВК стимулировал поиск альтернативных подходов к лечению больных с ВТЭО.

НОВЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

В результате проведенных в разных странах поисков альтернативных АВК средств, которые бы обладали стабильной фармакокинетикой и фармакодинамикой и не требовали контроля степени антикоагуляции, в реальной клинической практике появилась группа новых пероральных антикоагулянтов (НОАК), из которых три препарата одобрены к применению в нашей стране: апиксабан, дабигатрана этексилат и ривароксабан.

В отличие от АВК, которые блокируют образование нескольких факторов свертывания крови (факторы II, VII, IX и X), НОАК блокируют активность одного этапа коагуляции. Апиксабан и ривароксабан ингибируют Ха фактор свертывания крови, а дабигатрана этексилат является прямым ингибитором тромбина.

Преимуществами НОАК по сравнению с варфарином являются: гораздо меньшая степень взаимодействия с пищевыми продуктами и лекарственными препаратами, отсутствие потребности в постоянном мониторинге с использованием коагуляционных тестов, отсутствие необходимости в подборе дозы (хотя есть необходимость в коррекции дозы при нарушениях функции почек).

ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ПРИМЕНЕНИЯ АПИКСАБАНА В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ВТЭО

Возможности применения апиксабана в лечении больных с ВТЭО изучались в двух РКИ: AMPLIFY и AMPLIFY-EXT [13, 14].

В исследование AMPLIFY было включено 5395 больных с симптомным проксимальным ТГВ и/или ТЭЛА. Пациенты слепым методом рандомизировались в одну из двух групп: либо в группу получавших апиксабан (10 мг 2 р/сут 7 дней, затем 5 мг 2 р/сут 6 мес.), либо в группу со стандартным подходом к лечению с применением НМГ и АВК. В группе пациентов, получавших НМГ и АВК, терапия проводилась эноксапарин в лечебной дозе (1 мг/кг 2 р/сут) подкожно в течение не менее 5 сут, на этом фоне осуществлялся подбор необходимой дозы АВК (варфарина), после чего эноксапарин отменялся, когда 2 дня подряд МНО составляло как минимум 2,0.

Неудобства проведения традиционной терапии ВТЭО связаны прежде всего с необходимостью скорейшего достижения целевых значений МНО в начале лечения, его контроля и поддержания в заданном диапазоне весь период лечения

За 6 мес. наблюдения за пациентами было установлено, что апиксабан не уступал стандартной антикоагулянтной терапии по эффективности предотвращения повторных случаев ВТЭО и ВТЭО-ассоциированных случаев смерти (2,3 и 2,7%; ОР 0,84; 95% ДИ 0,60–1,18). При этом применение апиксабана было ассоциировано с меньшим количеством случаев больших кровотечений в сравнении с проведением стандартной терапии (0,6 и 1,8%; ОР 0,31; 95% ДИ 0,17–0,55, $p < 0,001$). Сумма всех клинически значимых кровотечений также оказалась ниже у пациентов, находившихся на терапии апиксабаном.

Субанализ G.E. Raskob et. al. (2015) [15], проанализировавший основные конечные точки через 7, 21 и 90 дней от начала лечения, показал, что рецидив ВТЭО отмечен у 0,7%, 1,1% и 1,8% пациентов в группе апиксабана и у 0,9%, 1,3% и 2,2% в группе стандартной терапии через 7, 21 и 90 дней соответственно, что свидетельствует о сопоставимой эффективности апиксабана с терапией эноксапарин и варфарином. Изучение безопасности новой лечебной стратегии выявило лучшую безопасность апиксабана, оцениваемую по частоте большого кровотечения (0,1%, 0,2% и 0,4% пациентов с событиями в группе апиксабана vs 0,6%, 1,0% и 1,4% в группе сравнения через 7, 21 и 90 дней соответственно).

Основным выводом исследования AMPLIFY стала констатация высокой эффективности апиксабана, по меньшей мере не уступающей таковой варфарина, и его явного превосходства над варфарином в плане безопасности по риску развития кровотечений в лечении и вторичной профилактики ВТЭО, в т. ч. в различные временные интервалы.

Согласно эпидемиологическим данным, для ВТЭО характерна высокая частота рецидивов: от 7% через 6 мес. от первого эпизода до 25% в течение 5 лет [16]. При этом частота рецидивов ВТЭО не зависит от клинической манифестации первого эпизода (т. е. одинакова после ТЭЛА и после ТГВ); однако у пациентов с ТЭЛА ВТЭО чаще повторяется как симптоматическая ТЭЛА, тогда как у пациентов после ТГВ она имеет тенденцию снова происходить в форме ТГВ.

С целью оценки возможностей пролонгированного применения апиксабана, его эффективности и безопасности у пациентов, уже находившихся ранее (6–12 мес.) на антикоагулянтной терапии по поводу ВТЭО, было проведено исследование AMPLIFY-EXT (AMPLIFY Extension).

Исследование AMPLIFY-EXT проводилось как двойное слепое, в котором пациенты с ВТЭО рандомизировались в ветви лечения для получения двух разных дозировок апиксабана (2,5 мг или 5 мг 2 р/сут) или плацебо [14]. Пациенты включались в исследование в случае клинической равнозначности решения о продолжении или прекращении антикоагулянтной терапии. За 12 мес. наблюдения за пациентами симптомный рецидив ВТЭО или смерть от любых причин возникали в 11,6% при приеме плацебо, в сравнении с 3,8% у тех, кто получал 2,5 мг апиксабана (ОР 0,33 vs плацебо; 95% ДИ 0,22–0,48), и с 4,2% у пациентов, получавших 5 мг апиксабана (ОР 0,36 vs плацебо; 95% ДИ 0,25–0,53). Частота больших кровотечений была 0,5% в группе плацебо, 0,2% – в группе 2,5 мг апиксабана, 0,1% – в группе 5 мг апиксабана; большие или клинически значимые малые кровотечения возникали в 2,7%, 3,2% (ОР 1,20 vs плацебо; 95% ДИ 0,69–2,10) и 4,3% (ОР 1,62 vs плацебо; 95% ДИ 0,96–2,73) случаев соответственно.

Результаты исследования AMPLIFY-EXT подтвердили целесообразность и безопасность продленного назначения апиксабана пациентам, перенесшим ВТЭО.

В настоящее время для длительной профилактики зарегистрирована доза апиксабана 2,5 мг 2 р/сут, которая была выбрана за счет лучшего баланса эффективности и безопасности. Таким образом, у апиксабана имеются изученные в клинических исследованиях дозы для каждого периода лечения и профилактики ВТЭО: 10 мг 2 р/сут – для лечения острого периода в течение 7 дней; 5 мг 2 р/сут – для дальнейшего лечения и профилактики рецидива, минимум 3 мес.; 2,5 мг 2 р/сут – для длительной вторичной профилактики.

Как известно, ВТЭО могут осложнять практически любой послеоперационный период, когда их развитию способствуют кровопотеря, иммобилизация, непосредственное воздействие на сосудистую стенку и другие факторы. Установлено, что операции по протезированию

крупных суставов влекут за собой существенное увеличение риска развития ВТЭО. В связи с этим в настоящее время рекомендована обязательная антикоагулянтная первичная профилактика ВТЭО при эндопротезировании крупных суставов [7].

Результаты двух РКИ – ADVANCE-2 и ADVANCE-3 подтвердили эффективность терапии апиксабаном 2,5 мг 2 р/сут в профилактике ВТЭО у больных после протезирования коленного и тазобедренного суставов [17, 18]. У пациентов, получавших 5 мг апиксабана в сутки, наблюдалось достоверное снижение суммарной частоты развития ВТЭО и смерти от любых причин, по сравнению с пациентами, находившимися на терапии эноксапарином в дозе 40 мг 1 р/сут, при этом не было выявлено достоверных различий между группами по частоте кровотечений.

Таким образом, апиксабан обладает хорошей доказательной базой в лечении и профилактике ВТЭО, однако при применении этого препарата, как и при применении любого антикоагулянта, врач может сталкиваться с рядом прикладных вопросов, связанных прежде всего с безопасностью проводимой терапии.

БЕЗОПАСНОСТЬ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

Оценка экскреторной функции почек – одна из важных составляющих в профилактике кровотечений у пациента при терапии антикоагулянтами. На риск развития кровотечения также существенно влияют пожилой возраст пациентов, низкая масса тела, наличие неконтролируемой артериальной гипертензии, сопутствующий прием ацетилсалициловой кислоты и/или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и другие факторы. Идентификация факторов риска развития кровотечений привела к разработке различных клинических шкал, из которых наиболее широко используемой в настоящее время является шкала HAS-BLED (табл. 2) [19].

Минимальная длительность антикоагулянтной терапии ВТЭО составляет 3 мес., а в ряде случаев она проводится более длительно, в частности, при повторном эпизоде проксимального ТГВ или ТЭЛА, при наличии у пациента активной онкологической патологии

Если у пациента по шкале HAS-BLED количество баллов 3 и более, то его относят к группе высокого риска развития кровотечений, однако этот факт не должен рассматриваться как повод для однозначного отказа от терапии апиксабаном. В первую очередь следует рассмотреть возможность коррекции потенциально обратимых факторов, составляющих уровень риска (добиться снижения уровня артериального давления, уточнить показания к приему ацетилсалициловой кислоты или НПВП).

Когда у пациента, находящегося на антикоагулянтной терапии, все же развивается кровотечение, первоочередная задача – найти и по возможности устранить его

источник. Если кровотечение возникло в течение 6 ч после последнего приема апиксабана, применение активированного угля или других сорбентов может уменьшить всасывание препарата, предотвращая его антикоагулянтное действие. В случае большого кровотечения бывает необходимо восстановить гемодинамическую стабильность, проводя инфузионную, а иногда и инотропную терапию.

Вопрос об отмене препарата или экстренном ингибировании его фармакологической активности должен решаться в индивидуальном порядке, т. к. препараты с прокоагулянтной активностью могут повысить риск тромботических осложнений.

Андексанет альфа был разработан как антидот ингибиторов Ха фактора (апиксабана и ривароксабана), его регистрация ожидается в ближайшее время [20, 21].

Необходимо отметить, что несмотря на отсутствие на сегодняшний день в РФ официально одобренных антидотов НОАК, их небольшой период полувыведения и отсутствие кумулятивного эффекта по сравнению с таковыми варфарина являются преимуществами в случае развития кровотечения.

По данным крупных клинических исследований, все НОАК безопаснее варфарина в отношении снижения частоты внутричерепных кровотечений, но одновременно дабигатран в дозе 150 мг 2 р/сут и ривароксабан повышают относительный риск кровотечений из желудочно-кишечного тракта.

НАЗНАЧЕНИЕ АПИКСАБАНА ПАЦИЕНТАМ С ПОВЫШЕННЫМ РИСКОМ КРОВОТЕЧЕНИЙ

По данным анализа V. Geldhof et al. (2014), проведенного на основании данных всех завершившихся РКИ, апиксабан превосходил варфарин по безопасности в группах пациентов с повышенными рисками кровотечений: пожилого возраста и/или с нарушенной экскреторной функцией почек [22]. У пациентов с фибрилляцией предсердий, включенных в исследование ARISTOTLE, преимущество апиксабана перед варфарином в плане безопасности было более выраженным в отношении риска развития больших кровотечений в подгруппе пациентов с выраженной почечной дисфункцией [23].

Эффективная и безопасная терапия варфарином и другими АВК возможна только при индивидуальном подборе дозы препарата и постоянном мониторинге его антикоагулянтной активности по показателю МНО

При сниженной экскреторной функции почек эффективность и безопасность НОАК, как и других антикоагулянтов, могут меняться, поэтому перед началом терапии рекомендуется оценить экскреторную функцию почек по формулам Кокрофта – Гаулта или MDRD [24].

От значений клиренса креатинина зависит выбор оптимальной дозы препарата, которая составляет для

Таблица 2. Шкала индекса риска кровотечений HAS-BLED

Фактор риска (каждый – 1 балл)		
H	Гипертензия	Систолическое АД >160 мм рт. ст.
A	Нарушение функции печени или почек	Диализ, креатинин >200 ммоль/л, цирроз печени, билирубин > двух норм, АСТ/АЛТ > трех норм
S	Инсульт	
B	Кровотечение	Кровотечение в анамнезе или предрасположенность к нему (анемия, тромбоцитопения)
L	Лабильное МНО	Нестабильное/высокое МНО или TTR <60% времени
E	Возраст более 65 лет	
D	Лекарства или алкоголь	АСК, НПВП, алкоголизм

Примечание: TTR (time in therapeutic range) – время поддержания МНО в границах целевого диапазона.
Адаптировано из: Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest*, 2010, 138: 1093-100.

апиксабана: при значениях 15–49 мл/мин – 5 мг/сут (2,5 мг 2 р/сут); при скорости клубочковой фильтрации 15–29 мл/мин требуются особая осторожность и тщательный мониторинг функции почек; апиксабан не рекомендуется назначать при значениях менее 15 мл/мин.

У пациентов с исходно нормальной функцией почек (при клиренсе креатинина более 80 мл/мин) или легкой (при клиренсе креатинина в пределах 50–79 мл/мин) почечной дисфункцией после назначения любого из НОАК, включая апиксабан, необходима ежегодная оценка функции почек. Она должна проводиться не реже 2 раз в год у пациентов с умеренной почечной дисфункцией (клиренс креатинина в пределах 30–49 мл/мин).

РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДОЗЫ АПИКСАБАНА У ПАЦИЕНТОВ С ВТЭО

Согласно последним Европейским рекомендациям по диагностике и ведению пациентов с острой эмболией системы легочной артерии 2014 г. [9], которые на русском языке доступны на сайте Российского кардиологического общества www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_esc, стандартное лечение эпизода острой ТЭЛА (вопрос о показаниях и проведении тромболитической терапии при остром эпизоде ТЭЛА не обсуждается, т. к. выходит за рамки данной статьи) включает в себя назначение парентеральных антикоагулянтов (НФГ, НМГ или фондапаринукса) на 5–10 дней. Далее к парентеральному введению гепаринов добавляют либо АВК, либо один из НОАК. В случае проведения терапии апиксабаном его назначают немедленно либо через 1–2 дня терапии парентеральными антикоагулянтами. В первые 7 дней острой фазы апиксабан назначается в высокой дозе 10 мг 2 р/сут, затем 5 мг 2 р/сут.

Если пациенту с ВТЭО необходима продленная антикоагулянтная терапия, апиксабан может быть назначен в дозе 2,5 мг 2 р/сут.

ОЦЕНКА АНТИКОАГУЛЯНТНОГО ДЕЙСТВИЯ АПИКСАБАНА

В результате ингибирования фактора Ха апиксабан может увеличивать протромбиновое время (ПВ), в меньшей степени – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ). Однако эти стандартные коагулологические показатели не используются для оценки антикоагулянтного действия апиксабана, т. к. при его назначениях в рекомендуемых дозах отмечается (не всегда) только небольшое увеличение времени свертывания крови, а ПВ может оставаться в пределах референтных значений [25].

Апиксабан и ривароксабан ингибируют Ха фактор свертывания крови, а дабигатран этексилат является прямым ингибитором тромбина

Для оценки фармакодинамических эффектов апиксабана могут использоваться более сложные коагулологические методы, в частности, определение анти-Ха активности, у которой продемонстрирована прямая корреля-

ционная взаимосвязь с концентрацией апиксабана в плазме [26].

Определение анти-Ха активности может потребоваться в некоторых клинических ситуациях: при развитии кровотечения, подозрении на передозировку препарата, экстренных крупных инвазивных вмешательствах, снижении функции почек.

Рутинный коагулологический контроль при применении апиксабана не требуется.

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ НАЗНАЧЕНИЯ АПИКСАБАНА ПРИ ВТЭО

Для практического врача часто актуален вопрос стоимости проведения пациенту антикоагулянтной терапии. На данный момент разница в цене собственно препаратов НОАК или варфарина весьма заметна и может влиять на выбор лечения у конкретного пациента. Однако целесообразно принимать во внимание стоимость лечения пациентов после возможных осложнений и риска летального исхода без должной антикоагуляции или, напротив, геморрагических осложнений такой терапии, а для варфарина – еще и стоимость мониторинга.

Результаты фармакоэкономических исследований показывают, что применение НОАК у пациентов с ВТЭО в конечном итоге обеспечивает снижение риска повторных эпизодов и смерти от всех причин, снижение риска

ЭЛИКВИС® (апиксабан) зарегистрирован для применения для лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоза легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА¹



ЭЛИКВИС® продемонстрировал эффективность и безопасность при применении по всем показаниям

ВТЭ – венозная тромбоз; ТГВ – тромбоз глубоких вен; ТЭЛА – тромбоз легочной артерии.
1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭЛИКВИС® от 30.11.2016.

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 тромбозии 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, сопутствующая симптоматическая хроническая сердечная недостаточность (функциональный класс I и выше по классификации NYHA). Исключение составляют пациенты с тяжелой и умеренно выраженной митральной стенозом или искусственными клапанами сердца; – лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбозов легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА. Противопоказания: Гиперчувствительность к любому компоненту препарата. Клинически значимое кровотечение. При состоянии, характеризующемся повышенным риском кровотечения: врожденным или приобретенным нарушениями свертываемости крови, обострением язвенной болезни желудочно-кишечного тракта, бактериальном эндокардите, тромбоцитопенией, тромбоцитопатией, 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). Ограничения применения: с препаратами, действие которых может быть связано с развитием серьезных кровотечений. Бромокриптин, дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Побочные действия. Часто: анемия, кровотечения (часто – носовые, желудочно-кишечные, ректальное, кровотечения из десен, гематурия, гиперемия, кровоизлияния в ткани глазного яблока), гематомы, тромбоз. 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 дисперзии, яблочном соке или породе и немедленно принять внутрь. В качестве альтернативы, таблетку можно измельчить и развести в воде или 5% водном растворе дисперзии. Лекарственное вещество в измельченных таблетках сохраняет стабильность в воде, водной дисперзии, яблочном соке или породе 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 2,5 мг/дл (133 мкмоль/л) и выше. У пациентов после планового эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава: 2,5 мг 2 раза в сутки (первый прием через 12–24 ч после оперативного вмешательства). У пациентов, перенесших эндопротезирование тазобедренного сустава, рекомендуемая длительность терапии составляет от 32 до 38 дней, коленного сустава – от 10 до 14 дней. Лечение тромбоза глубоких вен, тромбозов легочной артерии (ТЭЛА): по 10 мг два раза в сутки в течение 7 дней, затем 5 мг 2 раза в сутки. Продолжительность лечения определяется индивидуально с учетом соотношения ожидаемой пользы и риска возникновения клинически значимых кровотечений. Профилактика рецидивов тромбоза глубоких вен, тромбозов легочной артерии (ТЭЛА): По 2,5 мг два раза в сутки после как минимум 6 месяцев лечения тромбоза глубоких вен или ТЭЛА. Отпускается по рецепту врача. Срок годности: 3 года. Регистрационное удостоверение: ЛП-002007, ЛП-001475. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата. Перед применением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата. Дата версии: 30.11.2016.



RP-ELI-RUS-0090 06.03.2017

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

геморрагических осложнений, значительно сокращает затраты на мониторинг МНО и количество визитов к врачу по сравнению с таковыми при применении варфарина. Так, например, проведенный О.В. Шаталовой клинико-экономический анализ показал, что применение апиксабана для лечения ВТЭО позволяет существенно снизить нагрузку на бюджет системы здравоохранения [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с большой распространенностью, тенденцией к рецидивированию, возможными осложнениями и стоимостью лечения проблема антикоагулянтной профилактики и лечения ВТЭО чрезвычайно актуальна. Применение апиксабана позволяет эффективно лечить и проводить первичную и вторичную профилактику ВТЭО.

Апиксабан характеризует простота практического применения – ежедневный двукратный прием фиксированной дозы препарата без необходимости лаборатор-

ного контроля. Удобством для больного являются и небольшая частота лекарственных взаимодействий, и отсутствие пищевых ограничений.

Апиксабан характеризует простота практического применения – ежедневный двукратный прием фиксированной дозы препарата без необходимости лабораторного контроля

С позиций доказательной медицины показан высокий уровень безопасности терапии апиксабаном, превосходящей безопасность терапии варфарином даже при строгим контроле МНО, что нечасто наблюдается в реальной клинической практике.

Накапливающиеся данные об эффективности, безопасности и экономической целесообразности назначения апиксабана пациенту с ВТЭО позволяют врачам сделать выбор антикоагулянтного препарата оптимальным в каждом клиническом случае.



ЛИТЕРАТУРА

- Goldhaber SZ. Venous thromboembolism: epidemiology and magnitude of the problem. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2012, 25: 235-42.
- Bělohávek J, Dytrich V, Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism. *Exp Clin Cardiol*, 2013, 18: 129-38.
- Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet*, 2012, 379: 1835-46.
- Beckman MG, Hooper WC, Critchley SE, Ortel TL. Venous thromboembolism: a public health concern. *Am J Prev Med*, 2010, 38: 495-501.
- Deitelzweig SB, Johnson BH, Lin J, Schulman KL. Prevalence of clinical venous thromboembolism in the USA: Current trends and future projections. *Am J Hematol*, 2011, 86: 217-220.
- Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. VTE Impact assessment group in Europe (VITAE): Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost*, 2007, 98: 756-64.
- Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений. *Флебология*, 2010, 4(1) вып. 2: 3-37.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141(Suppl): e419S-e494S.
- The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*, 2014, 35: 3033-3069.
- Holbrook A, Schulman S, Witt DM et al. Evidence-Based Management of Anticoagulant Therapy. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012, 141(Suppl): e152S-e184S.
- Fang MC, Fan D, Witt DM et al. The Association of Warfarin Control With Pulmonary Embolism Mortality: The CVRN VTE Study. *Circulation*, 2013, 128: A12186.
- Erkens PM, ten Cate H, Büller HR, Prins M.H. Benchmark for time in therapeutic range in venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2012, 7: e42269.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. for the AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013, 369: 799-808.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. for the AMPLIFY-EXT Investigators. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2013, 368: 699-708.
- Raskob GE, Gallus AS, Sanders P, Thompson JR, Agnelli G, Buller HR, Cohen AT, Ramacciotti E, Weitz JI. Early time courses of recurrent thromboembolism and bleeding during apixaban or enoxaparin/warfarin therapy. A sub-analysis of the AMPLIFY trial. *Thromb Haemost*, 2015 Dec 10, 115(4).
- Richard H., White R.H. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*, 2003, 107(23 Suppl 1): 14-18.
- 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(9717): 807-815.
- Lassen MR, Gallus A, Raskob GE et al. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis after hip replacement. *N Engl J Med*, 2010, 363(26): 2487-98.
- Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. *Chest*, 2010, 138: 1093-1100.
- Kaatz S, Kouides PA, Garcia DA et al. Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol*, 2012, 87(Suppl 1): S141-S145.
- Bauer KA. Reversal of antithrombotic agents. *Am J Hematol*, 2012, 87(Suppl 1): S119-S126.
- Geldhof V, Vandenbriele C, Verhamme P, Vanassche T. Venous thromboembolism in the elderly: efficacy and safety of non-VKA oral anticoagulants Geldhof et al. *Thrombosis Journal*, 2014, 12: 21. <http://www.thrombosis-journal.com/content/12/1/21>.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 981-992.
- Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*, 2014, 8(112): 7-37.
- Douxflis J, Chatelain C, Chatelain B et al. Impact of apixaban on routine and specific coagulation assays: a practical laboratory guide. *Thromb Haemost*, 2013, 110(2): 283-94.
- Becker RC, Yang H, Barrett Y et al. Chromogenic laboratory assays to measure the factor Xa-inhibiting properties of apixaban – an oral, direct and selective factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis*, 2011, 32: 183-7.
- Шаталова О.В. Клинико-экономический анализ применения апиксабана для лечения венозных тромбозомболических осложнений. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2015, 11(6): 601-606.

К.А. ГЯМДЖЯН¹, В.Г. КУКЕС¹, д.м.н., профессор, академик РАН, М.Л. МАКСИМОВ², д.м.н., профессор

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

² Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва

КЛИНИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГАЛЕКТИНА-3

У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Актуальность. В настоящее время остается актуальной разработка новых биомаркеров, способных служить инструментом мониторинга эффективности фармакотерапии, ранней диагностики заболевания и оценки прогноза клинического исхода заболевания. Целью настоящего исследования являлась оценка клинической ценности определения галектина-3 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Материалы и методы. В исследование включены 53 пациента (женщин $n = 31$, мужчин $n = 22$) с ХСН II-III ФК NYHA. Средний возраст пациентов составил 71 год (95% ДИ 68,99–74,37). Группу пациентов с ХСН II ФК NYHA составили 14 человек, группу пациентов с ХСН III ФК NYHA – 39. Медиана начального уровня NT-proBNP составила 65,7 пмоль/л, медиана исходного уровня галектина-3 – 8,37 пмоль/л.

Результаты. Выявлена взаимосвязь повышенного уровня галектина-3 со сниженной ФВ (%) ($r = -0,26$, $p = 0,04$), повышенным уровнем креатинина ($r = 0,26$, $p = 0,04$) и повышенным уровнем NT-proBNP плазмы ($r = 0,3$, $p = 0,02$). С другими клиническими показателями, такими как САД, ДАД, ЧСС, ИМТ, 6-минутный тест, ИММЛЖ, уровень глюкозы, ОХ, СКФ, статистически значимой связи найдено не было. Получена умеренная корреляционная связь между уровнями NT-proBNP и галектина-3 плазмы ($r = 0,3$, $p = 0,02$). Снижение уровня галектина-3 после проведенного лечения было выявлено у 84,3% пациентов.

Заключение. Галектин-3 может служить дополнительным диагностическим биомаркером ХСН.

Частота встречаемости хронической сердечной недостаточности (ХСН) составляет 1–2% популяции в развитых странах, достигая >10% среди пациентов в возрасте старше 70 лет [1]. Несмотря на значительный прогресс в терапии ХСН за последние десятилетия, смертность от этого заболевания остается крайне высокой, достигая 60% у мужчин и 45% у женщин в течение 5 лет после установления первоначального диагноза [2]. В связи с этим разработка новых методов профилактики и лечения ХСН представляет собой актуальную медико-социальную проблему.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, биомаркеры, галектин-3, NT-proBNP.

K.A. GYAMDZHYAN, V.G. KUKES, MD, Prof., RAS acad., M.L. Maksimov, MD, Prof.

¹ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov

² Scientific Center for Expertise of Medicinal Products, MoH RF, Moscow

CLINICAL VALUE OF DETERMINING GALECTIN-3 IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Relevance: today, the task of finding new biomarkers that could help monitor the effectiveness of pharmacotherapy, ensuring early diagnosis and predicting the clinical outcome of the disease continues to be relevant.

Purpose: the purpose of the study was to assess the clinical value of determining galectin-3 in patients with chronic heart failure (CHF).

Material and methods: the study included 53 patients (women $n = 31$, men $n = 22$) with CHF II-III FC NYHA. The mean age of patients was 71 (95% CI 68.99–74.37). The group of patients with CHF II NYHA included 14 people, and the group with CHF III NYHA – 39. The median baseline level for NT-proBNP was 65.7 pmol/L, the median baseline for galectin-3 – 8.37 pmol/L.

Results: increased levels of galectin-3 correlated with reduced EF (%) ($R = -0.26$, $p = 0.04$), increased serum creatinine ($r = 0.26$, $p = 0.04$) and elevated plasma levels of NT-proBNP ($r = 0.3$, $p = 0.02$). No statistically significant relationship was obtained with other clinical indicators, such as SBP, DBP, heart rate, BMI, the 6-minute test, LVMI, LVM, glucose, TC, GFR. We obtained a moderate correlation between the plasma levels of NT-proBNP and galectin-3 ($r = 0.3$, $p = 0.02$). Reduced levels of galectin-3 after treatment were observed in 84.3% of patients.

Conclusion. Galectin-3 can be used as an additional diagnostic biomarker for CHF.

The incidence of congestive heart failure (CHF) is 1–2% among the population in the developed countries reaching >10% in patients aged over 70 years. [1] Despite a significant progress in the treatment of CHF over the past decades, the mortality rate is very high reaching 60% in men and 45% in women after 5 years after the initial diagnosis. [2] Therefore, the development of new methods for the prevention and treatment of CHF is a relevant medical and social problem.

Keywords: chronic heart failure, biomarkers, galectin-3, NT-proBNP.

В настоящее время разработка новых биомаркеров, способных служить полезным инструментом мониторинга эффективности фармакотерапии (персонализированной медицины), ранней диагностики заболевания, прогноза его клинических исходов и играть важную роль в стратификации риска пациентов,

остается актуальной. На сегодняшний день в клиническую практику введен лишь один биомаркер ХСН – мозговой натрийуретический пептид (BNP). Последний выделяется кардиомиоцитами желудочков в виде прогормона и уже в кровотоке расщепляется на С-фрагмент (собственно мозговой натрийуретический гормон – BNP) и неактив-

ный N-фрагмент (N-концевой фрагмент предшественника BNP или NT-proBNP) в соотношении 1 : 1. Триггерами для синтеза и секреции BNP являются растяжение стенки миокарда желудочков, желудочковая дилатация и повышение внутрижелудочкового давления [3, 4].

Галектин-3 принадлежит к семейству β -галактозид-связывающих протеинов. Благодаря наличию в своей структуре коллагеноподобного домена галектин-3 связывается с широким спектром протеинов экстрацеллюлярного матрикса, таких как тенасцин, фибронектин и ламинин. Галектин-3 экспрессируется многими клетками, включая нейтрофилы, макрофаги, лаброциты, фибробласты и остеокласты. Данные исследований на животных свидетельствуют о ключевой роли галектина-3 в процессах фиброобразования [5–7]. Результаты крупных рандомизированных исследований демонстрируют прогностическую ценность галектина-3 у пациентов с ХСН [8–10].

Данные нескольких когортных исследований свидетельствуют о способности галектина-3 прогнозировать риск развития крупных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХСН, таких как смерть и частота госпитализаций [9–11].

Целью настоящего исследования являлась оценка взаимосвязи уровня галектина-3 плазмы с другими клиническими показателями, уровнем NT-proBNP – прогностическим фактором ХСН, широко внедренным в клиническую практику, а также оценка динамики уровней NT-proBNP и галектина-3 до и после проведенной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Предварительному скринингу подверглись 78 пациентов с хронической сердечной недостаточностью в анамнезе, госпитализированных в терапевтическое отделение 23 ГКБ им. Медсантруд г. Москвы с жалобами на острую одышку, задержкой жидкости в организме. В исследование были включены 53 пациента с ХСН II-III ФК NYHA, подтвержденной с помощью комплексного клинико-инструментального обследования (эхокардиографии ЭхоКГ, динамики состояния на фоне проводимой терапии, физикального осмотра). Среди них 31 (58,5%) женщина и 22 (41,5%) мужчины. Средний возраст больных составил 71 год. Протокол исследования был утвержден локальным этическим комитетом, всеми пациентами было подписано добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями включения пациентов являлись: подписанное информированное согласие на участие в исследовании, возраст от 18 лет и старше, ХСН II-III NYHA. Критериями исключения являлись наличие онкологических заболеваний в анамнезе менее 5 летней давности, инфаркт миокарда, инсульт, операции на открытом сердце в течение 4 предшествующих недель до включения в исследование, участие пациента в другом исследовании, а также алкоголизм и наркомания.

Соответственно функциональному классу ХСН по NYHA пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу (n = 14) были включены пациенты с ХСН II ФК NYHA, во вторую группу (n = 39) включены пациенты ХСН III ФК NYHA.

Осмотр и лабораторно-инструментальные обследования выполняли до назначения медикаментозной терапии (за исключением терапии на догоспитальном этапе) при поступлении и перед выпиской пациента. Проводился физикальный осмотр, 6-минутный тест ходьбы, ЭхоКГ с измерением стандартных систоло-диастолических показателей, забор крови на общий, биохимический и гормональный анализы. Оценка тяжести состояния производилась по шкале оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС) (модификация Мареева В.Ю. 2000) [12].

Все пациенты получали стандартную фармакотерапию ХСН, включавшую ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензинпревращающего фермента (БРА), β_2 -адрено-блокаторы, антагонисты минералкортикоидных рецепторов, петлевые диуретики.

Забор крови для определения концентрации биомаркеров N-концевого мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и галектина-3 осуществляли всем пациентам при поступлении, через 48 ч пребывания в стационаре. С целью оценки динамики показателей биомаркеров в группе из 12 пациентов в день выписки выполнялся повторный анализ уровня галектина-3 и NT-proBNP плазмы. Забор крови производился в пробирки с ЭДТА. Кровь центрифугировали, полученную плазму замораживали при температуре -30°C .

Уровень галектина-3 в плазме крови пациентов определяли с помощью набора для иммуноферментного анализа (Bender MedSystems, США). Уровни NT-proBNP в плазме крови пациентов определялись с помощью набора для иммуноферментного анализа (Biomedica, Gruppe, Австрия).

Галектин-3 экспрессируется многими клетками, включая нейтрофилы, макрофаги, лаброциты, фибробласты и остеокласты. Данные исследований на животных свидетельствуют о ключевой роли галектина-3 в процессах фиброобразования

При статистической обработке данных для признаков с распределением, значимо отличающихся от нормального, рассчитывали медиану, квартили и применяли непараметрические методы сравнения несвязанных признаков (Kruskal-Wallis Anova & Median test при количестве сравниваемых групп более двух и Манна – Уитни при сопоставлении двух групп). Для связанных значений применяли критерий Вилкоксона.

При сравнении частот строили таблицы сопряженности признаков. Для расчета p использовали точный критерий Фишера (при небольших объемах групп) и непараметрический критерий χ^2 . Для частот, характеризующих чувствительность и специфичность, рассчитывали 95% доверительные интервалы.

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Проводили корреляционный анализ Пирсона (Спирмена для непараметрических данных) с расчетом коэффициента корреляции и уровня его значимости.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям (артериальная гипертония, наличие ИМ в анамнезе, фибрилляция предсердий, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность) (табл. 1). При сравнении средних уровней биомаркеров ХСН было выявлено, что уровень галектина-3 в плазме крови больных в группе пациентов с ХСН II ФК NYHA составил 6,85 [3,67; 10,02] нг/мл, в группе ХСН III ФК NYHA – 9,61 [7,75; 12,6] нг/мл. Различия средних уровней галектина-3 в сравниваемых группах было статистически значимым ($p = 0,02$).

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Показатели	ХСН ФК NYHA		p
	II (n = 14)	III (n = 39)	
Возраст	71,21 ± 10,4	71,85 ± 8,03	0,8
Пол муж., % жен., %	35,71 64,29	43,59 56,41	0,6
ИМТ, кг/м ²	28,7 ± 6,02	28,16 ± 5,14	0,8
САД, мм рт. ст.	142,86 ± 22,42	130,15 ± 19,03	0,05
ДАД, мм рт. ст.	86,79 ± 9,12	77,05 ± 9,5	0,002
ЧСС	79,86 ± 13,4	83,95 ± 16,73	0,4
ШОКС, баллы	4,71 ± 0,73	7,33 ± 1,83	<0,0001
6-минутный тест, м	342,86 ± 90,5	194,28 ± 106,96	<0,0001
ПП, мм	44,5 [49,5; 56,00]	46 [40,00; 54,00]	0,8
ЛП, мм	46,71 ± 8,8	47,0 ± 6,4	0,9
КДР ЛЖ, мм	50,43 ± 7,4	51,4 ± 7,4	0,7
КДО ЛЖ, мл	120,4 ± 34,1	128,1 ± 36,5	0,5
ММЖП, мм	13,5 ± 1,9	12,9 ± 3,0	0,2
ЗС, мм	11,1 ± 2,5	10,6 ± 2,1	0,4
ММЛЖ, мм	203 [187; 240]	203 [180-280]	0,9
ФВ ЛЖ, %	61,86 ± 11,47	51,59 ± 14,62	0,02
ИММЛЖ, г/м ²	112,7 ± 30,54	109,59 ± 32,58	0,8
ОХ, ммоль/л	4,97 ± 1,94	4,16 ± 1,12	0,03
Глюкоза, ммоль/л	5,65 ± 1,63	6,83 ± 3,37	0,22
Креатинин, мкмоль/л	92 [82; 116]	111 [87; 135]	0,15
СКФ, мл/мин	59,0 ± 17,84	53,62 ± 18,12	0,93
Галектин-3, нг/мл	6,85 [3,67; 10,02]	9,61 [7,75; 12,6]	0,02
NT-proBNP, пмоль/л	91,56 [43,66; 137,65]	45,83 [20,99; 74,77]	0,03

Таблица 2. Взаимосвязь клинических показателей с уровнями NT-proBNP и галектина-3 плазмы

Параметры	NT-proBNP, пмоль/л Коэффициент корреляции Спирмена R	P	Галектин-3, нг/мл Коэффициент корреляции Спирмена R	p
САД, мм рт. ст.	-0,17	0,2	-0,07	0,6
ДАД, мм рт. ст.	-0,23	0,1	0,06	0,6
ЧСС, уд/мин	0,05	0,7	-0,0001	1,0
ИМТ, кг/м ³	-0,01	0,9	-0,21	0,1
ШОКС, баллы	-0,46	<0,001	0,08	0,5
6-минутный тест, м	-0,36	0,01	0,07	0,6
ФВ, %	-0,43	<0,001	-0,26	0,04
ИММЛЖ, г/м ²	0,19	0,2	0,1	0,4
ММЛЖ, г	0,25	0,1	0,09	0,5
ОХ, ммоль/л	-0,19	0,2	0,11	0,4
Глюкоза, ммоль/л	-0,12	0,4	-0,01	0,9
Креатинин, мкмоль/л	0,43	<0,001	0,26	0,04
СКФ, мл/мин	-0,37	0,01	-0,3	0,1
NT-proBNP, пмоль/л	-	-	0,3	0,02

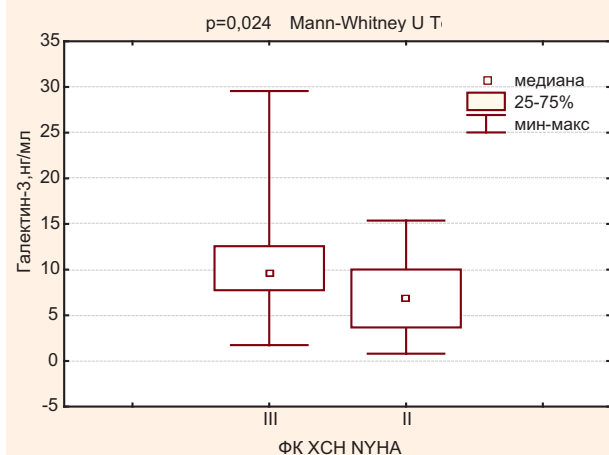
ВЗАИМОСВЯЗЬ ГАЛЕКТИНА-3 С ДРУГИМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ

Для пациентов с повышенным уровнем галектина-3 плазмы крови было характерно наличие других факторов риска, таких как более высокий ФК ХСН NYHA (рис. 1), более высокий балл по шкале оценки клинического состояния при ХСН (ШОКС, модификация Мареева В.Ю., 2000) (рис. 2) При проведении корреляционного анализа Спирмена (для непараметрических данных) с целью оценки взаимосвязи повышенного уровня галектина-3 с другими клиническими факторами слабая, но статистически достоверная связь была получена с ФВ (%) ($R = -0,26$, $p = 0,04$), креатинином плазмы крови ($r = 0,26$, $p = 0,04$). Как и в ранее опубликованных исследованиях [13], в нашей работе была выявлена корреляция между уровнями NT-proBNP и галектина-3 плазмы ($r = 0,3$, $p = 0,02$) (табл. 2). С другими клиническими показателями, такими как САД, ДАД, ЧСС, ИМТ, 6-минутный тест, ИММЛЖ, ММЛЖ, уровень глюкозы, ОХ, СКФ, статистически значимой связи найдено не было.

ВЗАИМОСВЯЗЬ С NT-PROBNP

Взаимосвязь повышенного уровня NT-proBNP с негативным прогнозом ХСН продемонстрирована в многочисленных исследованиях и не вызывает сомнений. В нашей работе была выявлена слабая корреляционная связь между уровнями NT-proBNP и галектина-3 плазмы

Рисунок 1. Взаимосвязь уровня галектина-3 плазмы крови с ФК ХСН NYHA



($r = 0,3$, $p = 0,02$) (табл. 2), что сопоставимо с результатами многоцентрового рандомизированного исследования HF-ACTION и других ранее опубликованных исследований [14, 15].

ДИНАМИКА УРОВНЕЙ ГАЛЕКТИНА-3 И NT-PROBNP ДО И ПОСЛЕ ПРОВЕДЕННОЙ ТЕРАПИИ

Повторное определение уровней галектина-3 и NT-proBNP проводилось в день выписки пациента. После проведенного лечения было установлено достоверное снижение уровня галектина-3 в сравнении с

Таблица 3. Динамика уровней биомаркеров до и после проведенной терапии

Показатели	До терапии	После терапии	p
NT-proBNP, пмоль/л	121,47 [43,3; 177,88]	82,69 [31,88; 132,66]	0,003
Галектин-3, нг/мл	8,5 (5,21; 15,72)	6,49 [3,36; 12,79]	0,0008

Рисунок 3. Динамика уровня NT-proBNP до и после проведенной терапии

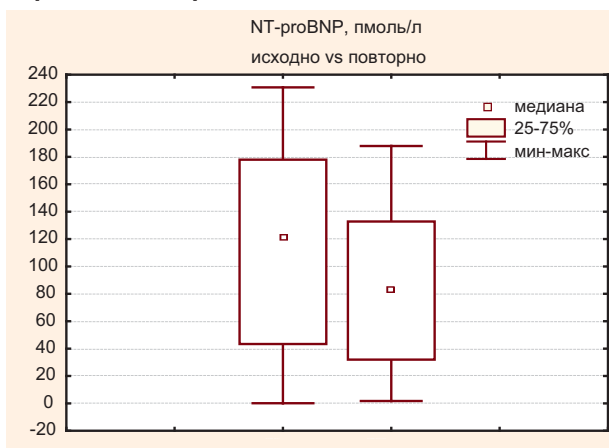
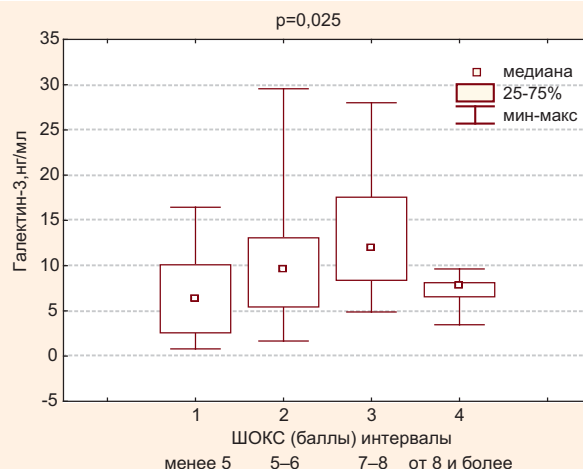


Рисунок 2. Взаимосвязь уровня галектина-3 плазмы с тяжестью клинического состояния по ШОКС



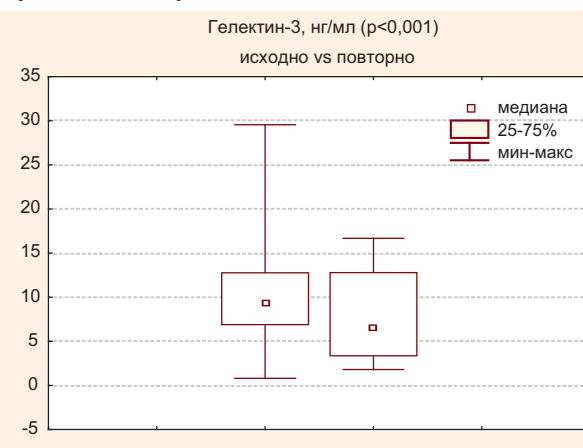
начальным показателем ($p < 0,001$) (табл. 3, рис. 3). Снижение уровня галектина-3 после проведенного лечения было выявлено у 84,3% пациентов. При оценке взаимосвязи уровня галектина-3 с тяжестью клинического состояния по ШОКС после проведенной терапии наблюдалась умеренная прямо-пропорциональная связь ($r = 0,5$, $p = 0,1$) (рис. 5).

При повторном определении NT-proBNP также было установлено достоверное снижение его уровня NT-proBNP ($p < 0,003$) (рис. 4). Снижение данного показателя после проведенного лечения было выявлено у большинства пациентов (84,2%).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время большой интерес представляет изучение новых биологических маркеров ХСН, которые могут служить полезным инструментом для мониторинга эффективности фармакотерапии (персонализированной медицины), ранней диагностики заболевания, прогноза его клинических исходов и играть важную роль в страти-

Рисунок 4. Динамика уровня галектина-3 до и после проведенной терапии



фикации риска пациентов. На сегодняшний день в клиническую практику введен лишь один биомаркер ХСН – мозговой натрийуретический пептид (BNP). Натрийуретические пептиды вырабатываются в клетках миокарда в ответ на активное растяжение стенки желудочков. Определение уровня BNP и NT-ProBNP используется при скрининге бессимптомной дисфункции желудочков сердца, для определения диагноза и прогноза ХСН, для оценки эффективности терапии. Однако уровни BNP и NT-proBNP обладают достаточно большим межиндивидуальным разбросом значений. Уровень этих биомаркеров повышается в период активной декомпенсации и снижается в ответ на терапию [16].

Важно понимать, что натрийуретические пептиды, в отличие галектина-3, не являются факторами, участвующими в патогенезе ХСН. Галектин-3 принимает непосредственное участие в патогенезе фиброобразования миокарда. Основным стимулом к его секреции макрофагами миокарда является альдостерон. Галектин-3, в свою очередь, передает паракринный сигнал фибробластам и, таким образом, запускает процессы пролиферации фибробластов и депозицию проколлагена 1 [17]. Доказательством вышесказанному является дозозависимое нарастание экспрессии галектина-3 в культуре гладкомышечных клеток сосудов (ГМКС) крыс в ответ на введение альдостерона в течение 24 ч и последующее повышение степени депозиции коллагена I типа в ГМКС крыс. В доклинических исследованиях альдостерон способствовал повышению экспрессии галектина-3 *in vitro* и *in vivo* с помощью воздействия на минералокортикоидные рецепторы ГМКС. Повышенная экспрессия галектина-3, в свою очередь, индуцировала синтез коллагена типа I, что позволяет предположить, что галектин-3 может служить промежуточным звеном в фибротическом ответе альдостерона [18].

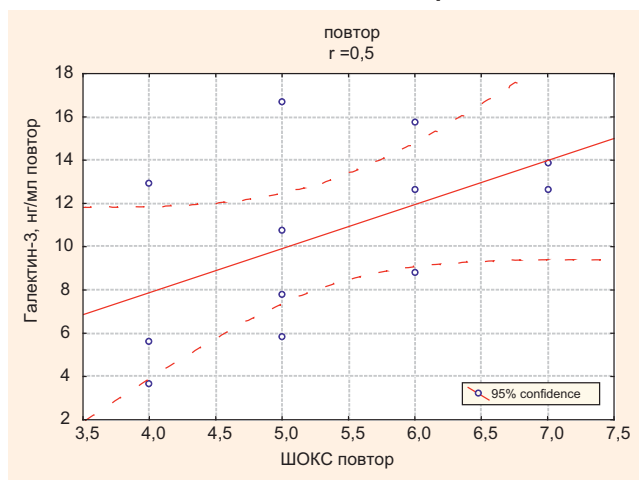
В настоящее время доступны данные о совместном применении галектина-3 и натрийуретических пептидов у пациентов с ХСН. В комплексной диагностике ХСН определение галектина-3 может являться дополнительным критерием, подтверждающим наличие фиброза миокарда, а также имеющим дополнительное прогностическое значение

В недавних исследованиях Sharma с соавт. обнаружили повышенный уровень миокардиального галектина-3 у животных с прогрессирующей СН. Ученые также отметили стимуляцию депозиции коллагена и ремоделирование миокарда в ответ на инфузию галектина-3 в полость перикарда [8].

Таким образом, галектин-3 может являться новой терапевтической мишенью для дальнейшего изучения.

Согласно данным исследования DEAL-HF (Deventer-Alkmaar heart failure), галектин-3 не способен отражать эффект проводимой терапии [13]. В исследование были включены 182 пациента с ХСН NYHA III–IV ФК. Корреляции

Рисунок 5. Взаимосвязь уровня галектина-3 с тяжестью клинического состояния по ШОКС после проведенного лечения



между динамикой уровня галектина-3 плазмы крови в течение 12 месяцев наблюдения (замеры производились через 3 и 12 месяцев), а также динамикой конечного диастолического объема КДО ЛЖ и параметрами ремоделирования ЛЖ отмечено не было.

В нашем исследовании наблюдалось некоторое снижение уровня галектина-3 плазмы после проведенной терапии. Это может быть связано с менее выраженной тяжестью ХСН (NYHA II–III ФК) и относительно невысоким начальным уровнем галектина-3 (9,32 нг/мл) у исследуемой группы пациентов, что являлось особенностью выборки. Низкий уровень галектина-3 может свидетельствовать о наличии менее выраженного, потенциально обратимого фиброза миокарда.

Согласно результатам настоящего исследования уровни галектина-3 ассоциировались с почечной дисфункцией, часто сопровождающей ХСН. Эти сведения соответствуют данным крупных международных исследований DEAL-HF, COACH [13, 20]. Данный результат представляет интерес, поскольку повышенные уровни галектина-3 также могут быть связаны с ренальным фиброзом [21]. Известно, что почечная дисфункция является мощным прогностическим фактором ХСН и играет значимую роль в ее патофизиологии. Исходя из этого, можно сделать предположение о том, что медиатором процессов кардиального и ренального фиброобразования может являться галектин-3.

В настоящее время доступны данные о совместном применении галектина-3 и натрийуретических пептидов у пациентов с ХСН [13]. В комплексной диагностике ХСН определение галектина-3 может являться дополнительным критерием, подтверждающим наличие фиброза миокарда, а также имеющим дополнительное прогностическое значение. Каждый из маркеров дает определенную независимую информацию о прогнозе таких пациентов. Применение галектина-3 в клинической практике может расширять возможности кардиолога в диагностике и оценке риска больных ХСН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 336 с.
2. Ho JE, Liu C, Lyass A et al. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60(14): 1249-1256.
3. Агеев Ф.Т., Азизова А.Г. Галектин-3 – новый биохимический маркер сердечной недостаточности. *Журнал Сердечная Недостаточность*, 2011, 12 (2): 108–114.
4. Николаева М.В., Кургузова Д.О. Механизм образования натрийуретического пептида у больных ХСН. *Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия*, 2015, 4-5.
5. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, Poirier F, Russo FP, Iredale JP, et al. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 5060–5.
6. Liu YH, d'Ambrosio M, Liao TD, Peng H, Rhaleb NE, Sharma U, et al. N-Acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2009, 296: H404–12.
7. de Boer RA, Yu L, van Veldhuisen DJ. Galectin-3 in cardiac remodeling and heart failure. *Curr Heart Fail Rep*, 2010, 7: 1–8.
8. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, van Berlo JH, Cleutjens JP, Schroen B, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation*, 2004, 110: 3121–8.
9. Tang WH, Shrestha K, Shao Z, Borowski AG, Troughton RW, Thomas JD, et al. Usefulness of plasma galectin-3 levels in systolic heart failure to predict renal insufficiency and survival. *Am J Cardiol*, 2011, 108: 385–90.
10. Ueland T, Aukrust P, Broch K, Aakhus S, Skardal R, Muntendam P, et al. Galectin-3 in heart failure: high levels are associated with all-cause mortality. *Int J Cardiol*, 2011, 150: 361–4.
11. Lopez-Andrés N, Rossignol P, Iraqi W, Fay R, Nuée J, Ghio S, et al. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction, and dyssynchrony: insights from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14: 74–81.
12. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность*, 2013, 14(7): 379–472.
13. Lok DJ, Van Der Meer P, de la Porte PW et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clin Res Cardiol*, 2010, 99(5): 323–328.
14. Felker GM, Fiuzat M, Shaw LK et al. Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: results from the HF-ACTION study. *Circ Heart Fail*, 2012, 5(1): 72–78.
15. Biomarker Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate end-points: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*, 2001, 69(3): 89–95.
16. O'Hanlon R et al. The biologic variability of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in stable heart failure patients. *J Card Fail*, 2007 Feb, 13(1): 50–5.
17. McCullough PA et al. Galectin-3: A Novel blood test for the evaluation and management of patients with heart failure. *Rev Cardiovasc Med*, 2011, 12(4): 200–210.
18. Calvier L et al. Galectin-3 mediates aldosterone-induced vascular fibrosis. *Atheroscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(1): 67–75.
19. Lok DJ, Lok SI, Bruggink-Andre de la Porte PW, Badings E, Lipsic E, van Wijngaarden J et al. Galectin-3 is an independent marker for ventricular remodeling and mortality in patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol*, 2013, 102(2): 103–110.
20. De Boer RA, Lok DJA, Jaarsma T, van der Meer P, Voors AA, Hillege HL et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann. Med.*, 2011, 43(1): 60–68.
21. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL et al. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis. *Am J Pathol*, 2008, 172: 288–298.



РЕПРЕНТ

УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

Компания «РепРент» предоставляет весь спектр услуг по аренде медицинских представителей, проведению независимого аудита, а также по выводу продуктов на рынки России.



ГРУППА КОМПАНИЙ «РЕМЕДИУМ»

**ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО**

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

www.remedium.ru

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА СЕРЕЛАКСИН. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

В статье представлены данные о новых возможностях лечения острой сердечной недостаточности с помощью препарата серелаксин, представляющего собой рекомбинантную молекулу, которая идентична нативному пептидному гормону H2-релаксину человека, а также личный опыт автора по применению данного препарата. Даны сведения о проведенных клинических исследованиях препарата серелаксин. Описан клинический пример длительной 48-часовой внутривенной инфузии серелаксина пациентке с острой декомпенсацией сердечной недостаточности и результаты проведенного лечения. Проведена оценка гемодинамики, профиля безопасности и клинической эффективности у данной больной на фоне лечения серелаксином.

Ключевые слова: острая декомпенсация, сердечная недостаточность, серелаксин, артериальная гипотензия, функция почек.

S.D. MAYANSKAYA, MD, Prof.

Kazan State Medical University, Russia's Ministry of Health

NEW PROSPECTS IN PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF ACUTE

DECOMPENSATED HEART FAILURE. EXPERIENCE WITH SERELAXIN. A CLINICAL CASE

The article tells about new prospects in the treatment of acute heart failure with Serelaxin which is a recombinant molecule identical to the human peptide hormone - H2 relaxin. The author also shares personal experience on the use of the drug. Clinical trials of Serelaxin are reviewed. A clinical case of a prolonged, 48-hour intravenous infusion of Serelaxin to a patient with acute decompensated heart failure and results of the treatment are described. The hemodynamic parameters, safety profile and clinical efficacy in this patient during treatment with Serelaxin are evaluated.

Keywords: acute decompensation, cardiac failure, serelaxin, hypotension, renal function.

Сердечная недостаточность (СН) остается серьезной проблемой современного здравоохранения. Распространенность ее растет вследствие увеличения продолжительности жизни и усовершенствования методов терапевтического и хирургического лечения больных с низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) [1]. В развитых странах, особенно в Европе, ежегодно из каждой тысячи взрослых, выписывающихся из больницы, как минимум у двоих пациентов течение заболевания осложняется острой сердечной недостаточностью (ОСН). Эта патология становится причиной смерти приблизительно 5% всех больных с сердечно-сосудистой патологией и самой распространенной причиной таких госпитализаций у больных старше 65 лет [2]. Среди госпитализированных встречаются больные, у которых ОСН развилась впервые (de novo) вследствие заболевания сердца (обычно инфаркта миокарда (ИМ)); больные, поступившие с декомпенсацией ранее не диагностированной сердечной дисфункции, и пациенты с декомпенсацией, установленной хронической сердечной недостаточностью (ХСН), которых обычно в структуре госпитализированных

большинство. Популяционные исследования показывают, что 30–40% больных с СН умирают в течение 1 года после постановки диагноза, а 60–70% – в течение 5 лет, главным образом в связи с декомпенсацией ХСН или внезапно (вероятно, вследствие желудочковой тахикардии). Для взрослого человека, дожившего до 40 лет, риск возникновения СН составляет 1:5, а, когда она проявится, вероятность смерти в течение первого года после постановки диагноза составляет 1:3 [3]. К сожалению, в арсенале врача не так много лекарственных препаратов для купирования ОСН. К ним можно отнести петлевые диуретики, периферические вазодилататоры, например нитраты, и ряд препаратов, улучшающих инотропную функцию сердца. Однако все вышеперечисленные группы далеко не всегда оказываются эффективными и не влияют на продолжительность жизни этих пациентов. Все это заставляет активно осуществлять поиск новых препаратов, направленных на купирование проявлений ОСН, не только de novo, но и в условиях декомпенсации ХСН.

В связи со сказанным выше бесспорный интерес вызывает новый препарат серелаксин, представляющий

собой рекомбинантную молекулу, которая идентична нативному пептидному гормону H2-релаксину человека. Необходимо отметить, что, помимо этого, у человека существует три гена релаксина, однако в крови обнаруживается продукт только одного гена – H2-релаксина. H2-релаксин в низкой концентрации (приблизительно 50 пг/мл) обнаруживается в крови женщин в лютеиновой фазе менструального цикла и в более высокой концентрации (приблизительно 1 нг/мл) во время беременности начиная с I триместра [4]. У мужчин релаксин обычно обнаруживается в предстательной железе, но в очень низкой концентрации (1–5 пг/мл) может также присутствовать в кровотоке [5].

В развитых странах, особенно в Европе, ежегодно из каждой тысячи взрослых, выписывающихся из больницы, как минимум, у двоих пациентов течение заболевания осложняется острой сердечной недостаточностью

Как известно, природный гормон релаксин обладает рядом биологических эффектов, которые указывают на его роль в регуляции тонуса сосудов. Релаксин становится активным после связывания с рецептором RXFP1, который присутствует в сосудах почек и системном кровеносном русле и способствует повышению общей податливости артерий и их расширению, что, как полагают, позволяет скорректировать гемодинамику и кровоснабжение почек в организме матери с учетом потребностей, обусловленных беременностью [6].

Результаты доклинических исследований подтверждают вазодилатирующие свойства серелаксина, которые могут опосредоваться через синтез оксида азота, предсердного натрийуретического пептида, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), эндотелина и ангиотензина II, а также через воздействие на эндотелиновый рецептор типа B [7]. Другие доклинические исследования позволяют предположить, что релаксин может вызывать перестройку соединительной ткани, а также оказывать ангиогенное, антиапоптотическое и противовоспалительное действие в отношении определенных тканей [8–10]. Именно возможное участие серелаксина в ангиогенезе делает его привлекательным в качестве препарата с предполагаемым пролонгированным эффектом, позволяющим более длительно стабилизировать состояние пациента.

К настоящему времени завершено пять клинических исследований по применению серелаксина у пациентов с СН. В общей сложности в эти исследования были включены 1 576 пациентов с СН. В них изучали безопасность и эффективность серелаксина, применяемого непрерывной в/в инфузией в дозах от 10 до 960 мкг/кг/сут в течение 20–48 ч в сравнении с плацебо. 833 участника исследований получили серелаксин, 720 – плацебо, а 23 участника были рандомизированы, но исследуемый препарат так и не получили. Это RLX.CHF.001 – открытое

пилотное исследование фазы 1b по оценке безопасности и подбору дозы, которое проводили у пациентов с компенсированной ХСН на протяжении 24 ч в/в инфузии серелаксина, в дозе от 10 до 960 мкг/кг. В рамках исследования гемодинамики (RLX.CHF.002) 11 пациентов с декомпенсированной СН получали в течение 48 ч непрерывную в/в инфузию плацебо или серелаксина в дозах 100 и 500 мкг/кг/сут; это исследование было досрочно остановлено в связи с корпоративным решением проводить исследование с акцентом на клинических симптомах, а не на показателях гемодинамики. Pre-RELAX-AHF – исследование II фазы с подбором дозы, которое проводили у 234 пациентов, госпитализированных с ОЧН, с нормальным или повышенным артериальным давлением (АД) и легкими или умеренными нарушениями функции почек, получавших в течение 48 ч непрерывную в/в инфузию плацебо или серелаксина в дозах 10, 30, 100 и 250 мкг/кг/сут [11]. Продолжением исследования Pre-RELAX-AHF явилось международное многоцентровое (96 центров в 11 странах) двойное слепое плацебо-контролируемое исследование RELAX-AHF III фазы у 1 138 пациентов с ОЧН, с нормальным или повышенным АД и легкими или умеренными нарушениями функции почек, при этом непрерывную в/в инфузию плацебо получали 570 пациентов, а серелаксина – 568 пациентов [12].

Кроме того, были завершены два рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования гемодинамики (CRLX030A2201 и CRLX030A2202), в одном из которых 71 пациент с ОЧН получал серелаксин (в дозе 30 мкг/кг/сут в/в в течение 20 ч) или плацебо, а в другом 87 пациентов с ХСН получали серелаксин (в дозе 30 мкг/кг/сут в/в в течение 24 ч) или плацебо.

Именно возможное участие серелаксина в ангиогенезе делает его привлекательным в качестве препарата с предполагаемым пролонгированным эффектом, позволяющим более длительно стабилизировать состояние пациента

В клинических исследованиях серелаксина у пациентов с СН наблюдалась воспроизводимая картина фармакологического действия препарата, в т. ч. системной и почечной вазодилатации. В одном из исследований гемодинамики у пациентов, госпитализированных с ОЧН, серелаксин в сравнении с плацебо снижал давление заклинивания легочной артерии, давление в легочной артерии, общее периферическое сопротивление сосудов и АД; при этом не оказывал никакого влияния на сердечный индекс [13]. В другом исследовании у пациентов с ХСН серелаксин в сравнении с плацебо увеличивал почечный плазматок и фильтрационную фракцию; при этом никаких различий в скорости клубочковой фильтрации (СКФ) между обеими исследуемыми группами не наблюдалось [14]. В исследовании RELAX-AHF было показано, что серелаксин превосходит плацебо по эффектив-

ности, в том числе по способности ослаблять признаки и симптомы застойных явлений и снижать смертность у пациентов с ОЧН, при этом оптимальной являлась доза 30 мкг/кг/сут. В данном исследовании была достигнута его основная цель, состоящая в демонстрации статистически значимого улучшения первичной конечной точки (уменьшение тяжести одышки), при этом потребность в применении стандартных препаратов для лечения ОЧН, например внутривенных петлевых диуретиков, снижалась. Улучшение одышки, оцениваемое по шкале Лайкерта, показало, что серелаксин быстро уменьшает выраженность одышки; эффект наступал уже через 6 ч и сохранялся через 12 и 24 ч

В клинических исследованиях серелаксина у пациентов с СН наблюдалась воспроизводимая картина фармакологического действия препарата, в т. ч. системной и почечной вазодилатации

В группе пациентов, получавших серелаксин в дозе 30 мкг/кг/сут, умеренное или выраженное улучшение было отмечено у 40% пациентов; доля таких пациентов в группе плацебо составила 23% ($p = 0,044$). Таким образом, серелаксин обеспечивал стойкий положительный эффект после первых 48 ч лечения, на что указывает клинически и статистически значимое снижение риска сердечно-сосудистой смерти до 180-го дня на 37% ($p = 0,028$), а также значимое снижение риска смерти по любой причине. Раннее расхождение кривых выживаемости для сердечно-сосудистой смерти и смерти по любой причине в группах плацебо и серелаксина (уже через 5 дней после рандомизации) и усиление их расхождения вплоть до дня 180 позволяет предположить, что серелаксин оказывает защитное действие в ранней фазе госпитализации и что это действие сохраняется после выписки. Стойкий положительный эффект серелаксина в отношении смертности сопровождался ранним улучшением NT-pro-BNP, высокочувствительного тропонина Т и цистатина С (все эти биомаркеры связаны с повреждением органов мишеней) [13].

В целом в клинических исследованиях у пациентов с компенсированной ХСН и ОЧН переносимость серелаксина была хорошей. В исследуемых группах серелаксина чаще отмечались явления артериальной гипотонии, причем эти явления в группах серелаксина приводили к отмене лечения чаще, чем в группе плацебо; тем не менее в большинстве случаев снижение АД не сопровождалось клиническими проявлениями, поддавалось коррекции и разрешалось без вмешательства. В целом среднее изменение креатинина сыворотки относительно исходного значения во всех группах было небольшим; явных различий в средних уровнях креатинина в группах «серелаксин 30 мкг/кг/сут» и «плацебо» выявлено не было.

Среди наиболее частых нежелательных явлений в первые две недели лечения можно выделить артериаль-

ную гипотензию (в исследовании RELAX-AHF эпизоды подтвержденного снижения систолического АД (САД) (более чем на 40 мм рт.ст. относительно исходного значения или до уровня ниже 100 мм рт.ст.) у пациентов, получавших серелаксин, отмечались чаще (29,4%), против плацебо (18,1%), большинство подобных явлений отмечались между 13 и 17 часами после начала инфузии), не имеющее клинического значения снижение гемоглобина/гематокрита, гипокалемия (RELAX-AHF – 7,4% против 6,1%), а также редкие случаи токсического гепатита, и повышения уровня креатинина в крови. Однако возраст (пожилые пациенты старше 65 лет), пол, раса (азиатская в сравнении с европеоидной), нарушения функции печени (легкие, умеренные и тяжелые) и нарушения функции почек (легкие, умеренные и тяжелые), а также терминальная стадия хронической почечной недостаточности не оказывали на фармакокинетику серелаксина значимого влияния, которое бы требовало коррекции дозы препарата [12].

В качестве примера представляем клинический опыт лечения серелаксином пациентки с ОЧН.

Пациентка Ф. 63 лет была доставлена в приемный покой Республиканской клинической больницы г. Казани с жалобами на инспираторную одышку в покое, ортопноэ (пациентка в полусидячем положении), повышение АД до 170/100 мм рт.ст., отеки ног и брюшной стенки, общую слабость. При быстром осмотре был поставлен предварительный диагноз *ОЧН, отек легких*, и больная была экстренно переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии отделения кардиологии для дальнейшей верификации диагноза и проведении неотложной терапии.

В исследовании RELAX-AHF было показано, что серелаксин превосходит плацебо по эффективности, в том числе по способности ослаблять признаки и симптомы застойных явлений и снижать смертность у пациентов с ОЧН, при этом оптимальной являлась доза 30 мкг/кг/сут

Из анамнеза заболевания выявлено, что пациентка в июне 2015 г. перенесла ИМ с подъемом сегмента ST и зубцом Q, с поражением нижней стенки ЛЖ сердца. В связи с поздним поступлением в стационар (пациентка живет в одном из сельских районов Татарстана) реперфузионная терапия не проводилась, что привело к быстрому формированию зоны некроза миокарда. Во время коронароангиографии (КАГ), проведенной в центре чрескожного коронарного вмешательства в г. Казани через 10 дней после развития ИМ, были выявлены: окклюзия проксимального сегмента передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) левой коронарной артерии (ЛКА), критический стеноз огибающей ветви (ОВ) ЛКА на всем протяжении, критический стеноз среднего сегмента правой коронарной артерии (ПКА). Была произведена чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) с уста-

новлением стента Driver 3,0*24 мм в средний сегмент ПКА и предложена операция аорто-коронарного шунтирования, от которой пациентка отказалась.

Последующие 4 месяца пациентка чувствовала себя плохо. Беспокоила одышка при малейшей физической нагрузке и резкая слабость. Через месяц после ИМ стало беспокоить сердцебиение. На ЭКГ выявлена фибрилляция предсердий неясной давности. Учитывая формирование к этому времени кардиомегалии с выраженным увеличением обеих предсердий было решено остановиться на тактике контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС). В течение последнего месяца перед данной госпитализацией появились отеки на ногах и передней брюшной стенке. Два дня назад, на фоне высокого АД у пациентки резко ухудшилось состояние, появилась выраженная инспираторная одышка в покое, в связи с чем она была доставлена в стационар. Из сопутствующих заболеваний у пациентки Ф. необходимо отметить гипертоническую болезнь (ГБ) в течение 10 лет, инсулинозависимый сахарный диабет 2-го типа тяжелой степени, ожирение 3 степени, первичный гипотиреоз. Травм и операций не было. Туберкулез, венерические заболевания, вирусный гепатит отрицает. Живет с мужем, на пенсии, образование среднее, по национальности татарка, перенесла пять беременностей, трое родов, дети здоровы. Менопауза с 49 лет, без особенностей. Алкоголь не употребляет. Пациентка не употребляла и не употребляет в настоящее время наркотики или им подобные препараты, не злоупотребляет другими лекарственными препаратами. Наследственность неотягощена, анамнеза анафилактических или аллергических реакций не имеет.

Данные объективного осмотра. Рост 150 см (со слов пациента). Вес 90 кг. Температура тела 36,6 °С. Состояние больной тяжелое, сознание ясное, болевого синдрома в грудной клетке нет, положение вынужденное – ортопноэ, пациент не может находиться в горизонтальном положении более 1 минуты. Гиперстенический конституциональный тип. Осанка правильная. Кожные покровы бледные, влажные, отмечается повышенная потливость. Сосудистых звездочек, кровоизлияний, рубцовых и трофических изменений, видимых опухолевых образований нет. Подкожная клетчатка развита избыточно. Воспалительные инфильтраты не определяются, отеки на нижних конечностях до бедер и на животе. Лимфатические узлы не пальпируются. Грудная клетка правильной формы. Пальпация грудной клетки: безболезненна. Частота дыхательных движений (ЧДД) 27 в минуту. Перкуссия: притупление легочного звука с тимпаническим оттенком, слева в нижних отделах тупой перкуторный звук, аускультативно дыхание жесткое, ослаблено в нижних отделах с 2 сторон, больше слева, выслушиваются влажные застойные хрипы над 2/3 легочных полей, непроходящие после откашливания. При осмотре и пальпации яремных вен при нахождении пациента в положении лежа с приподнятым головным концом кровати под углом около 45° выявляется венозная волна на всем протяжении дыхательного цикла в надключичной области (>6 см H₂O). Верхушечный толчок определяется в 6-м межреберье по

левой среднеключичной линии. Тоны сердца приглушены, аритмичные, систолический шум выслушивается на верхушке. ЧСС 82 в минуту. Пульс аритмичный. САД 157 мм рт. ст., диастолическое АД (ДАД) 100 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, умеренно болезненный справа, в проекции печени. Перитонеальных симптомов нет. Печень увеличена, пальпируется край печени +3 см из под края реберной дуги, умеренно болезненный. Селезенка не пальпируется. Трофических изменений кожи нижних конечностей нет. Острой неврологической симптоматики нет.

В группе пациентов, получавших серелаксин в дозе 30 мкг/кг/сут, умеренное или выраженное улучшение было отмечено у 40% пациентов; доля таких пациентов в группе плацебо составила 23% (p = 0,044)

При эхокардиографии выявлено снижение глобальной сократительной функции миокарда с ФВ 32% (расчет по Симпсону), увеличение всех камер сердца, митральная регургитация III–IV степени, трикуспидальная регургитация II степени, легочная гипертензия (давление на легочной артерии по кривой трикуспидальной регургитации) 48 мм рт. ст. На ЭКГ: ритм фибрилляции предсердий с частотой ритма желудочков от 73 до 96 уд/мин, патологический Q в III и aVF отведениях, признаков острого коронарного синдрома (ОКС) нет, интервалы: PR 182 мсек, QT 422 мсек, QRS 102 мсек, QTcF 450 мсек. На рентгенограмме органов грудной клетки венозные застойные явления и признаки двухстороннего экссудативного плеврита.

При помощи устройства для прикроватного мониторинга cobas h 232 «Roche» проведен анализ NT - pro - BNP, уровень которого ≥ 9000 пг/мл. Уровень биомаркеров повреждения миокарда, включая тропонин I сыворотки крови, отрицательный. В крови: АСТ 62 ед/л, АЛТ 57 ед/л, общий холестерин 6,2 ммоль/л, ХС ЛПНП 4,8 ммоль/л, триглицериды 1,3 ммоль/л, К – 3,5 ммоль/л, Na 138 ммоль/л, общий белок 64 г/л, альбумин 42 г/л, глюкоза 7,8 ммоль/л, общий билирубин 21,5 ммоль/л, прямой билирубин 20,6 ммоль/л, HbA1c 8,4%, мочевины 7,2 ммоль/л, креатинин 127 мкмоль/л. У пациента расчетная по MDRD СКФ по креатинину 37 мл/мин/1,73 м². Общий анализ крови и мочи без особенностей.

На основании клинико-анамнестических, инструментальных и лабораторных данных пациентки поставлен следующий диагноз – ИБС: постинфарктный кардиосклероз (2015). ПМЖВ ЛКА-окклюзия с уровня проксимального сегмента, ОВ ЛКА-критические стенозы на протяжении, ПКА-критический стеноз среднего сегмента (КАГ от 02.07.15) ЧТКА ПКА от 03.07.15 (стент Driver 3,0* 24 мм). Ишемическая кардиомиопатия. Митральная недостаточность третьей-четвертой степени. Трикуспидальная недостаточность второй степени. Постоянная форма фибрилляции предсердий, нормосистолия. ГБ III ст., артериальная гипертензия (АГ) 2 ст., риск 4. Острая левожелудочковая

СН (2-й степени по Kilip), отек легких. ХСН 2Б-степени, функциональный класс 4. Легочная гипертензия. Двусторонний гидроторакс. Сахарный диабет 2-го типа, инсулинозависимый, тяжелой степени, субкомпенсация. Целевой HbA1c < 7%. Ожирение 3-й ст., экзогенно-конституционального генеза. Первичный гипотиреоз.

В отделении реанимации и интенсивной терапии была начата кислородотерапия, введены петлевые диуретики (фуросемид 40 мг внутривенно). Необходимо отметить, что у пациентки Ф. имелись все показания для проведения инфузионной терапии серелаксином и отсутствие противопоказаний. Это, прежде всего, проявления ОСН (клиническая картина, рентгенологическая картина застоя в легких, высокие показатели NT – pro – BNP) с уровнем САД не ниже 125 мм рт. ст., отсутствие детородного возраста, обструкции выносящего тракта ЛЖ, проявлений острого коронарного синдрома (ОКС), признаков воспалительных заболеваний в стадии обострения, явных проявлений нарушения функции печени и почек (СКФ находится в интервале от 25 до

75 мл/мин/1,73 м², вычисленная при помощи упрощенной формулы при заболеваниях почек (MDRD)), не вводились внутривенно периферические вазодилататоры. В связи с перечисленным выше было принято решение о проведении непрерывной в/в инфузии серелаксина в дозе 30 мкг/кг/сут длительностью 48 ч по специальному внутривенному катетеру в сочетании с физиологическим раствором или совместимым раствором для в/в инфузии с постоянной скоростью 10 мл/ч.

Природный гормон релаксин обладает рядом биологических эффектов, которые указывают на его роль в регуляции тонуса сосудов

Уже после 6 ч с момента инфузии пациентка начала отмечать улучшение состояния. Уменьшилась одышка, кашель, ортопноэ, хрипы в легких. К исходу первых суток инфузии пациентка испытывала комфортные ощущения при наличии 2 подушек под головой, при этом

находилась в кровати с приподнятым головным концом кровати менее 30%, хрипы в легких уменьшились до 1/3 легочных полей. К концу инфузии выслушивались только единичные хрипы в легких, при этом одышка в покое не беспокоила, ЧДД составила 18 дыхательных движений в минуту в покое, при осмотре и пальпации яремных вен при нахождении пациента в положении лежа с приподнятым головным концом кровати под углом около 45 градусов регистрировалось полное отсутствие выявляемой венозной волны на всем протяжении дыхательного цикла в надключичной области, даже при надавливании на область печени (<6 см H₂O).

Динамика САД и ДАД и ЧСС у пациентки Ф. во время инфузии серелаксина представлена на рисунке 1 и 2.

Согласно полученным данным, во время 48-часовой инфузии серелаксина наблюдалось снижение САД и ДАД, особенно в первые 6 ч. К исходу 6-го часа САД достигало 114 мм рт. ст., а затем постепенно стабилизировалось. Прирост ЧСС наблюдался в течение первых трех часов с начала инфузии серелаксином, а затем пульс стабилизировался между 76–90 ударов в минуту. Дополнительного введения петлевых диуретиков, инотропных препаратов и других периферических вазодилататоров в ходе лечения серелаксином и после него не потребовалось.

Рисунок 1. Динамика САД и ДАД у пациентки Ф. во время 48-часовой в/в инфузии серелаксина (мм рт. ст.)

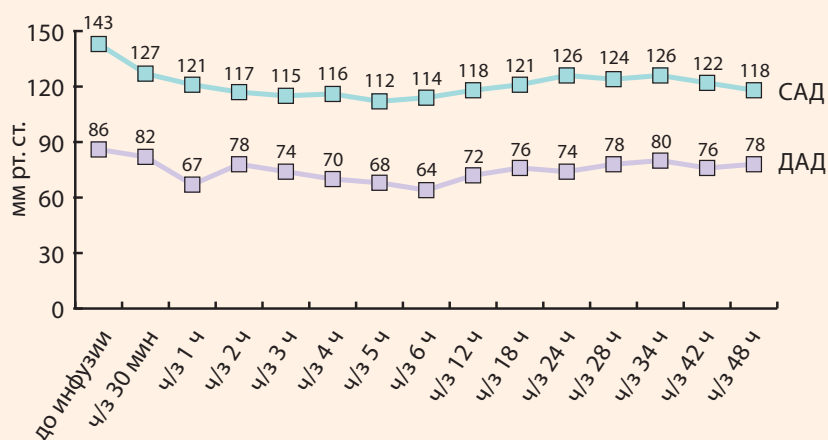
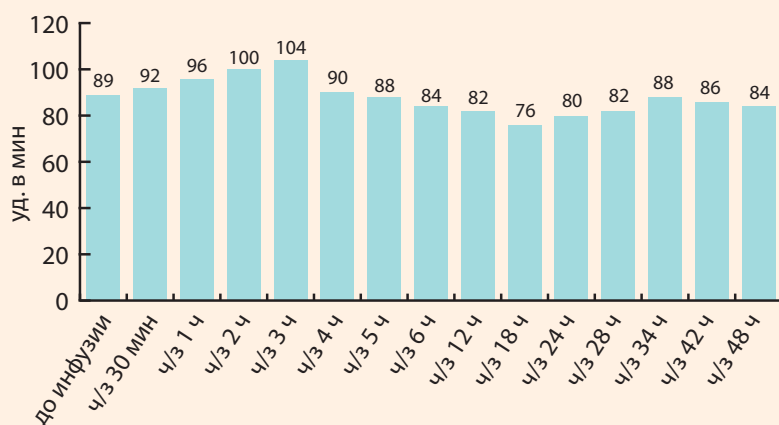


Рисунок 2. Динамика средней ЧСС у пациентки Ф. во время 48-часовой в/в инфузии серелаксина (уд/мин)



Таким образом, с помощью 48-часовой инфузии серелаксина удалось купировать проявления острой левожелудочковой недостаточности только на монотерапии серелаксином.

Через двое суток после начала лечения пациентка была переведена в палату, где продолжилось лечение СН согласно Национальным рекомендациям 2013 г. [15]. Назначены диуретики *per os* для купирования остаточных отеков на нижних конечностях, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, сердечные гликозиды, бета-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона. Учитывая, что после инфузии серелаксина АД сохранялось на довольно низком уровне, все вышеперечисленные препараты были назначены в минимальных дозах с медленной их титрацией под контролем АД и ЧСС.

Несмотря на стабильную гемодинамику, к 3-м суткам после начала лечения у пациентки отмечалось увеличение креатинина до 180 мкмоль/л и снижение СКФ до 26 мл/мин/1,73 м². К 5-м суткам после начала лечения уровень креатинина вырос до 208 мкмоль/л и снижение СКФ до 22 мл/мин/1,73 м². К 7-м суткам креатинин снизился до 160 мкмоль/л и СКФ до 28 мл/мин/1,73 м²; к 14-му дню – до 134 мкмоль/л и СКФ до 35 мл/мин/1,73 м². Подобная динамика креатинина на фоне лечения серелаксином объясняется не только действием препарата, но и тем, что у пациентки Ф. хроническая болезнь почек (ХБП), причина которой тяжелый сахарный диабет и ГБ. Это, по-видимому, может являться фактором риска прогрессирования почечной недостаточности при инфузии серелаксина. Следовательно, пациентам с ХБП, имеющим потенциальную угрозу развития почечной недостаточности, лечение серелаксином должно проводиться с осторожностью и тщательным мониторингом функции почек

до, во время и после лечения. Какой-либо динамики при повторной эхокардиоскопии выявлено не было. АД при выписке составляло 110/64 мм рт. ст., средняя ЧСС 82 уд/мин, ритм – нормосистолическая фибрилляция предсердий. Пациентка была выписана без признаков острой левожелудочковой недостаточности на стандартном лечении ХСН.

В заключение необходимо отметить, что, по данным завершенных исследований, соотношение пользы и риска для серелаксина является благоприятным, что подкрепляет программу его клинической разработки по такому показанию, как ОЧН. Рисками, связанными с безопасностью, были признаны артериальная гипотония и преходящее снижение гемоглобина/гематокрита. Кроме того, для надежного определения профиля безопасности препарата у пациентов, получающих однократные и многократные внутривенные инфузии серелаксина, необходимо завершить оценку данных по иммуногенности, гипокалиемии и нарушениям функции почек, которые, вероятно, будут получены в будущих исследованиях.

Пациентам с ХБП, имеющим потенциальную угрозу развития почечной недостаточности, лечение серелаксином должно проводиться с осторожностью и тщательным мониторингом функции почек до, во время и после лечения

21 июня 2013 г. Управление контроля качества продуктов и лекарственных средств США присвоило статус принципиально нового лекарственного средства (Breakthrough Therapy designation) для лечения пациентов с ОЧН [16].



ЛИТЕРАТУРА

1. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur. Heart J.*, 2008, 29: 2388-2442.
2. Murphy NF, Simpson CR, McAlister FA et al. National survey of the prevalence, incidence, primary care burden, and treatment of heart failure in Scotland. *Heart*, 2004, 90: 1129-1136.
3. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur. J. Heart Fail.*, 2001, 3: 315-322.
4. Goldsmith L, Weiss G. Relaxin in human pregnancy. *Ann NY Acad Sci*, 2009, 1160: 130-135.
5. Bathgate RAD, Hsueh AJW, Sherwood OD. Physiology and Molecular Biology of the Relaxin Peptide Family. In: Neill JD (ed). Knobil and Neill's Physiology of Reproduction, Third Edition. St Louis: Elsevier Publications, 2006: 701-790.
6. Bathgate RAD, Halls ML, van der Westhuizen ET et al. Relaxin family receptors and their peptides. *Physiol Rev*, 2013, 93: 405-480.
7. Unemori EN, Lewis M, et al. Relaxin induces vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis selectively at wound sites. *Wound Repair Regen*, 2000, 8(5): 361-370.
8. Danielson LA, Sherwood OD et al. Relaxin is a potent renal vasodilator in conscious rats. *J Clin Invest*, 1999, 103(4): 525-533.
9. Teichman SL, E Unemori, JR Teerlink, et al. Relaxin: review of biology and potential role in treating heart failure. *Current Heart Failure Reports*, 2010, 7: 65-82.
10. Debrah DO, Conrad KP, et al. Effects of relaxin on systemic arterial hemodynamics and mechanical properties in conscious rats: sex dependency and dose response. *J Appl Physiol*, 2005, 98: 1013-20.
11. Teerlink JR, Metra M, Felker GM et al. Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure (Pre-RELAX-AHF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding phase IIb study. *Lancet*, 2009, 373(9673): 1429-39.
12. Teerlink JR, Cotter G, Davison BA, et al. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2013, 381(9860): 29-39.
13. Metra M, Cotter G, Davison BA et al. Effect of serelaxin on cardiac, renal, and hepatic biomarkers in the Relaxin in Acute Heart Failure (RELAX-AHF) development program: correlation with outcomes. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(2): 196-206.
14. Garber SL, Mironchik Y et al. Relaxin decreases renal interstitial fibrosis and slows progression of renal disease. *Kidney Int*, 2001, 59(3): 876-882.
15. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность*, 2013, 7(14): 81.
16. Ушкалова Е.А. Серелаксин: новая надежда на революционный прорыв в лечении острой сердечной недостаточности. *Фарматека*, 2013, 13: 8-11.

Д.И. ТРУХАН ¹, д.м.н., профессор, Е.Л. ДАВЫДОВ ², д.м.н., А.Л. МАЗУРОВ ³, к.м.н.

¹ Омский государственный медицинский университет Минздрава России

² Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

³ Клиническая офтальмологическая больница им. В.П. Выходцева, Омск

МИОКАРДИАЛЬНЫЙ ЦИТОПРОТЕКТОР ТРИМЕТАЗИДИН МВ –

ПРЕПАРАТ, ПОВЫШАЮЩИЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Результаты многочисленных зарубежных и российских исследований свидетельствуют о том, что назначение триметази-дина МВ, в т. ч. российского инновационного препарата Депренорм® МВ 70 мг, в комплексной терапии пациентов с ише-мической болезнью сердца и с сопутствующей хронической сердечной недостаточностью, является реальной возможно-стью повышения эффективности лечения таких пациентов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, эффективность терапии, три-метазидин, Депренорм® МВ 70 мг.

D.I. TRUKHAN ¹, MD, Prof., A.L. MAZUROV ², PhD, E.L. DAVYDOV, MD, PhD

¹ Federal State Educational Institution of Higher Education «Omsk state medical university» Ministry for Public Health of the Russian Federation

² Omsk Clinical Ophtalmic Hospital named V.P. Vykhodtsev

³ Krasnoyarsk State Medical University them. prof. at. F. Voyno-Yasenetsky

MYOCARDIAL CYTOPROTECTOR TRIMETAZIDINE MB-PREPARAT, INCREASES THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF CHRONIC HEART FAILURE AND CORONARY HEART DISEASE

The results of numerous foreign and russian researches indicate that administration of trimetazidine MB, including its russian generic drug Deprenorm® MV, in the treatment of patients with ischemic heart disease, including those with concomitant chronic heart failure, is a real opportunity to improve the effectiveness of treatment of such patients.

Keywords: ischemic heart disease, chronic heart failure, effective therapy, trimetazidine, Deprenorm® MV 70 mg.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают ведущее место в структуре неинфекционной патологии взрослого населения в большинстве экономически развитых стран, являясь основной причиной ранней инвалидизации и преждевременной смерти.

В Российской Федерации распространенность в популяции хронической сердечной недостаточности (ХСН) I–IV функционального класса (ФК) 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) [1]. Декомпенсация ХСН является причиной госпитализаций в стационары, имеющие кардиологические отделения, почти каждого второго больного (49%), а ХСН фигурирует в диагнозе у 92% госпитализированных в такие стационары [1, 2].

Основными причинами развития ХСН в РФ являются артериальная гипертензия (АГ, 88% случаев) и ишемическая болезнь сердца (ИБС, 59% случаев). Комбинация ИБС и АГ встречается у половины больных ХСН [1, 2].

В Российской Федерации в 2013 г., по данным Росстата [3], смертность, обусловленная сердечно-сосудистой

патологией, составила порядка 55% от общего числа умерших (более полумиллиона человек). В данной категории лидируют ИБС (29%) и цереброваскулярные заболевания (17%). Только 40% смертельных случаев, связанных с нарушениями в работе органов кровообращения, соотносятся с возрастными особенностями. В 60% случаев из-за подобных нарушений умирают люди, у которых сосуды и сердце должны быть неизношенными и крепкими [3, 4].

Риск смерти больных ИБС возрастает при развитии ХСН, формирующейся в связи с прогрессированием кардиосклероза, ведущими причинами которого являются острые коронарные синдромы (ОКС) и хроническая коронарная недостаточность. При постоянном совершенствовании медицинской помощи больным ИБС в РФ (увеличение частоты применения препаратов с доказанным положительным влиянием на прогноз, операций коронарного шунтирования и чрескожных коронарных вмешательств) у пациентов с ИБС сохраняется высокая частота приступов стенокардии, госпитализаций, снижение качества жизни и трудоспособности, инвалидизация [5].

В этой связи актуальной проблемой здравоохранения является оптимизация терапевтического и профилакти-

ческого аспектов лекарственной терапии у пациентов с ИБС, в т. ч. при наличии у них ХСН. С учетом данных контролируемых исследований, российских и международных рекомендаций одной из наиболее оптимальных и реальных возможностей повышения эффективности терапии ИБС и ХСН является использование миокардиального цитопротектора триметазидина, который используется в кардиологии более 40 лет [6–8].

Триметазидин предотвращает снижение внутриклеточной концентрации АТФ путем сохранения энергетического метаболизма клеток в состоянии гипоксии. Таким образом, препарат обеспечивает нормальное функционирование мембранных ионных каналов, трансмембранный перенос ионов калия и натрия и сохранение клеточного гомеостаза.

В основе фармакологических свойств триметазидина лежит переключение энергетического метаболизма с окисления жирных кислот на окисление глюкозы [9]. Триметазидин ингибирует окисление жирных кислот за счет селективного ингибирования фермента 3-кетоацил-КоА-тиолазы (3-KAT) митохондриальной трицепочечной изоформы жирных кислот, что приводит к усилению окисления глюкозы и ускорению гликолиза с окислением глюкозы, что и обуславливает защиту миокарда от ишемии. Следовательно, увеличение коронарного резерва при использовании триметазидина достигается за счет перехода на менее кислородозатратный путь окисления, а не за счет вазодилатации или снижения сократимости миокарда и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Положительный эффект триметазидина у больных с различной сердечно-сосудистой патологией может быть обусловлен и модуляцией митохондриальной морфологии и функции [10].

Несмотря на отсутствие «хронической сердечной недостаточности» в качестве зарегистрированного показания к применению триметазидина, в Национальных рекомендациях ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) [1] триметазидин рассматривается как полезное средство для лечения больных с ХСН, у которых имеется ишемия миокарда и/или стенокардия (класс рекомендаций IIa).

Действительно, триметазидин является наиболее изученным метаболическим препаратом при ХСН [11]. На сегодняшний день накоплен целый ряд доказательств, что триметазидин в комплексе с гемодинамической терапией оказывает благоприятное влияние на фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ишемической кардиомиопатией и систолической дисфункцией ЛЖ. Так, достоверное увеличение ФВ ЛЖ без существенных изменений перфузии миокарда было отмечено при терапии триметазидином у больных с ХСН ишемического генеза и сопутствующим сахарным диабетом (СД) 2-го типа в течение 3 месяцев [12].

В метаанализе [13], включавшем 17 исследований и 955 больных, показано, что терапия триметазидином больных с ХСН различного генеза ассоциировалась с достоверным увеличением ФВ ЛЖ у пациентов с ишемической и неишемической этиологией ХСН. Триметазидин

продемонстрировал положительное влияние на конечные точки исследования: снижение общей смертности, уменьшение госпитализаций и сердечно-сосудистых событий. В другом метаанализе также было показано, что применение триметазидина у пациентов с сердечной недостаточностью уменьшает смертность пациентов от всех причин [14].

Триметазидин способен уменьшать (устранять) ишемию миокарда на ранних этапах ее развития (на уровне метаболических нарушений) и, следовательно, предотвращать возникновение ее более поздних проявлений – ангинозной боли, нарушений ритма сердца, снижения сократительной способности миокарда

Улучшение параметров центральной гемодинамики и достоверная регрессия размеров ЛЖ на фоне приема триметазидина отмечена и в других исследованиях [15–17], при этом позитивно изменялись показатели систолической и диастолической функции, что благоприятно влияло на ремоделирование ЛЖ.

В исследовании ПРИМА [18] в группе больных, получавших триметазидин МВ, существенно уменьшилось общее число больных с наличием клинических проявлений ХСН, снизилась тяжесть течения ХСН. По сравнению с контрольной группой произошла статистически достоверная редукция таких симптомов ХСН, как повышенная утомляемость, одышка и наличие отеков нижних конечностей.

В исследовании ПРЕАМБУЛА у пациентов с ХСН было достигнуто достоверное увеличение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы и снижение ФК ХСН в группе больных, получавших стандартную терапию в сочетании с триметазидином, по сравнению с больными, принимавшими только стандартное лечение. Отмечено заметное уменьшение тяжести клинических проявлений ХСН (отеки, одышка) и увеличение толерантности к физической нагрузке при комбинированной терапии стандартными препаратами и триметазидином [19].

В проспективном рандомизированном исследовании, в котором приняли участие 120 пациентов со стабильной стенокардией ФК II и ХСН (II–III ФК NYHA), перенесших ОИМ, показано, что добавление триметазидина МВ к стандартной терапии обеспечивает достоверное улучшение выживаемости на 15%, снижение общей смертности на 49%, снижение числа серьезных сердечно-сосудистых осложнений на 39% (сердечно-сосудистая смертность, нефатальный ИМ, острый инсульт, потребность в реваскуляризации, число госпитализаций по причине ХСН или нестабильной стенокардии) по сравнению с группой стандартной терапии [20].

В 2013 г. были опубликованы результаты международного многоцентрового исследования [21], которые продемонстрировали, что длительное применение триметазидина снижает смертность и улучшает долгосрочную выживаемость у больных с ХСН.

Результаты экспериментальных и клинических исследований наглядно продемонстрировали, что триметазидин обладает целым рядом защитных эффектов при стенокардии: 1) частично тормозит бета-окисление жирных кислот, 2) ускоряет окисление глюкозы в митохондриях, 3) оптимизирует расход кислорода, 4) восстанавливает сопряжение между гликолизом и окислением глюкозы, 5) нейтрализует внутриклеточный ацидоз, 6) восстанавливает ионный гомеостаз, 7) вызывает синтез мембранных фосфолипидов и улучшает барьерные свойства сарколеммы, 8) увеличивает сократимость миокарда.

Таким образом, триметазидин способен уменьшать (устранять) ишемию миокарда на ранних этапах ее развития (на уровне метаболических нарушений) и, следовательно, предотвращать возникновение ее более поздних проявлений – ангинозной боли, нарушений ритма сердца, снижения сократительной способности миокарда [22].

Ишемия миокарда может быть вызвана различными патологическими процессами и быть следствием ряда механизмов, в т. ч. атеросклеротической окклюзии коронарной артерии, вазомоторной коронарной дисфункции, эндотелиальной дисфункции и т. д. Независимо от причин, вызвавших ишемию, на уровне кардиомиоцита возникает дефицит АТФ, что и является причиной симптомов ИБС. Применение триметазидина позволяет сделать акцент при выборе терапевтической стратегии непосредственно на кардиомиоците, что максимально позволяет защитить миокард от ишемического повреждения вне зависимости от причины развития ишемии.

Применению триметазидина при ИБС посвящено более 30 ключевых клинических исследований с участием более 8 тыс. пациентов, несколько метаанализов, ряд региональных исследовательских программ.

Применение триметазидина позволяет сделать акцент при выборе терапевтической стратегии непосредственно на кардиомиоците, что максимально позволяет защитить миокард от ишемического повреждения вне зависимости от причины развития ишемии

В ряде исследований была показана эффективность триметазидина в режиме монотерапии у больных ИБС. На фоне монотерапии триметазидином у больных с ИБС достоверно увеличивается толерантность к физической нагрузке и повышается порог ишемии по данным нагрузочных тестов [23]. При стабильной стенокардии прием триметазидина достоверно увеличивает объем выполняемой работы и уменьшает количество ангинозных приступов в неделю, без каких-либо изменений параметров гемодинамики или развития выраженных побочных эффектов [24]. В исследовании TEMS [25] триметазидин и пропранолол были одинаково эффективны по влиянию на клинические показатели ИБС и толерантность к физической нагрузке [24], а в другом исследовании триметазидин не уступал в режиме монотерапии нифедипину, не оказывая влияния на ЧСС и артериальное давление [26].

В российском исследовании ПРИМА [18] отмечена эффективность и безопасность применения триметазидина МВ в сочетании с общепринятой стандартной терапией пациентов со стабильной стенокардией II–III ФК, перенесших инфаркт миокарда (ИМ). В исследовании METRO было показано, что наличие в терапии триметазидина достоверно снижает риск смерти в последующие полгода после инфаркта [27].

Наблюдение в течение года за 13 733 пациентами с ОИМ [28], зарегистрированными в корейском регистре, продемонстрировало, что добавление триметазидина к стандартной терапии позволяет улучшить клинические исходы, значительно уменьшает общую смертность и развитие серьезных сердечно-сосудистых событий по сравнению с пациентами, получавшими только стандартную терапию.

Триметазидин хорошо сочетается со стандартными препаратами, используемыми в лечении пациентов с ИБС, потенцируя их действие и повышая эффективность терапии [29, 30].

В российском исследовании ТАСТ [31] добавление к антиангинальной терапии триметазидина МВ после 12 недель терапии привело к снижению количества приступов стенокардии, количества потребляемых короткодействующих нитратов, возрастанию продолжительности нагрузочной пробы: удлинению времени до появления депрессии сегмента ST на 1 мм и до появления приступа стенокардии, без влияния на параметры гемодинамики. Схожие результаты получены и в исследовании TRIMPOL-II [32], в котором присоединение триметазидина МВ к лечению метопрололом у пациентов со стенокардией через 12 недель также привело к статистически достоверному увеличению продолжительности пробы с физической нагрузкой.

В российском исследовании ТРИУМФ [33], включавшем пациентов со стабильной стенокардией, недостаточно контролируемой антиангинальными препаратами гемодинамического действия, добавление триметазидина МВ (70 мг/сут) к стандартной комбинированной антиангинальной терапии (в течение 3 месяцев) привело к снижению количества приступов стенокардии и потребления короткодействующих нитратов в неделю (более чем в 3 раза) и достоверному улучшению оценки качества жизни.

В другом российском исследовании – ПАРАЛЛЕЛЬ [34] в параллельных группах сопоставляли клиническую эффективность и влияние на качество жизни у пациентов со стабильной стенокардией при добавлении к базовой, недостаточно эффективной терапии бета-адреноблокатора (БАБ), изосорбида динитрата или триметазидина МВ. К 12-й неделе терапии добавление триметазидина МВ достоверно превосходило эффект изосорбида динитрата в снижении частоты приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине, что позволяет рассматривать триметазидин препаратом выбора для усиления антиангинальной терапии у пациентов с ИБС, получающих БАБ. В достоверно большей степени триметазидин МВ улучшал и качество жизни пациентов при оценке по специализированному вопроснику SAQ [34].

Присоединение триметазидина МВ к комплексной терапии ИБС при неэффективности лечения нитратами (изосорбида динитрат), блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК: дилтиазем, нифедипин) или БАБ (пиндолол, окспренолол, пропранолол) приводило к положительному антиангинальному эффекту: снижению частоты приступов стенокардии и потребления нитроглицерина для сублингвального приема [35–37].

Триметазидин – первый препарат из группы миокардиальных цитопротекторов, рекомендованный экспертами Европейского общества кардиологов, Американской ассоциации кардиологов, а также экспертами Российского кардиологического общества в качестве антиангинального средства для лечения больных со стабильной стенокардией

Данные других исследований [5, 38, 39], наряду с представленными выше [31–37], наглядно демонстрируют, что триметазидин МВ может быть назначен на любом этапе терапии ИБС и стабильной стенокардии для усиления антиангинальной эффективности традиционных препаратов.

Метаанализ 23 крупных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований (1 378 пациентов со стабильной стенокардией напряжения) [40], в которых сравнивалась эффективность триметазидина с другими антиангинальными препаратами или плацебо, продемонстрировал [40–42], что триметазидин эффективен в сравнении с плацебо по влиянию на клиническое состояние (количество приступов стенокардии в неделю и количество потребляемых таблеток нитроглицерина в неделю) и толерантность к физической нагрузке (увеличение времени до появления депрессии сегмента ST на 1 мм). Триметазидин был эффективен при лечении стабильной стенокардии как в качестве монотерапии, так и в сочетании с препаратами с гемодинамическим механизмом действия. В сочетании с традиционной терапией ИБС триметазидин демонстрирует аддитивный эффект, что дает дополнительные преимущества больным на фоне сохранения безопасности лечения [41, 42].

В метаанализе 13 рандомизированных контролируемых исследований [43], опубликованных на английском и китайском языках, из компьютерных баз данных (EMBASE, PubMed, и CNKI) подтверждается эффективность триметазидина в лечении стабильной стенокардии по сравнению с обычными антиангинальными средствами независимо от продолжительности лечения.

Более высокая заболеваемость ИБС и смертность среди больных СД по сравнению с лицами, не имеющими этого заболевания, связана с нарушениями энергетического метаболизма в миокарде. Даже при отсутствии ишемии кардиомиоциты больные СД поглощают меньше глюкозы и лактата [44], что позволяет рассматривать триметазидин в качестве перспективного препарата для лечения больных с ИБС в сочетании с СД [45].

На фоне приема триметазидина в течение 4 недель в исследовании TRIMPOL-I [46] было отмечено достоверное улучшение клинических показателей (снижение частоты приступов стенокардии и потребность в нитроглицерине) и увеличение продолжительности пробы с физической нагрузкой в сравнении с исходными данными. Эффективность триметазидина в комплексной терапии больных ИБС и СД продемонстрирована и в других исследованиях [34, 45, 47–52], при этом отмечена хорошая переносимость препарата. Эти данные подтверждают, что у пациентов с ИБС в сочетании с СД триметазидин может быть эффективным и безопасным дополнением к препаратам с гемодинамическим механизмом действия [53].

Цитопротективные препараты, оптимизируя энергетический обмен в миокарде, не оказывают отрицательного инотропного или хронотропного действия. Благодаря этим свойствам триметазидин может быть эффективен при лечении пациентов с ИБС пожилого возраста [54]. В российском исследовании TRIMEP [55], включавшем пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК старше 65 лет, из которых 20% были старше 70 лет, отмечена не только эффективность комбинации триметазидина с традиционной антиангинальной терапией, но и повышение качества жизни пациентов на фоне лечения триметазидином [55]. В исследовании TRIMPOL-I у пациентов старше 65 лет прием триметазидина в течение 4 недель достоверно улучшал клинические показатели и параметры нагрузочных тестов. Нежелательные реакции при назначении триметазидина возникают очень редко и всегда слабо выражены, что позволяет применять триметазидин у пациентов пожилого возраста [46, 56].

В российских рекомендациях отмечено, что триметазидин МВ может быть назначен на любом этапе терапии стабильной стенокардии для усиления антиангинальной эффективности БАБ, БМКК и нитратов, а также в качестве альтернативы при их непереносимости или противопоказаниях к применению

Триметазидин – первый препарат из группы миокардиальных цитопротекторов, рекомендованный экспертами Европейского общества кардиологов, Американской ассоциации кардиологов, а также экспертами Российского кардиологического общества в качестве антиангинального средства для лечения больных со стабильной стенокардией. В российских рекомендациях [57] отмечено, что триметазидин МВ может быть назначен на любом этапе терапии стабильной стенокардии для усиления антиангинальной эффективности БАБ, БМКК и нитратов, а также в качестве альтернативы при их непереносимости или противопоказаниях к применению.

Триметазидин в 2007 г. был включен в европейские рекомендации по вторичной профилактике у пациентов, перенесших ОКС без подъема сегмента ST. В американ-

ских рекомендациях по стабильной ИБС (АНА/АСС_2012) отмечается [58], что триметазидин увеличивает коронарный резерв, увеличивает время до развития ишемии при физической нагрузке, снижает число приступов стенокардии и потребление нитроглицерина короткого действия в неделю, имеются данные по благоприятному влиянию на сердечно-сосудистые конечные точки, смертность и качество жизни.

В сентябре 2013 г. опубликованы обновленные методические рекомендации [59] Европейского общества кардиологов (ESC) по лечению стабильной ишемической (коронарной) болезни сердца (ИБС), где указано, что триметазидин по сравнению с плацебо значительно сокращает частоту еженедельных приступов стенокардии, потребление нитратов и время наступления выраженной депрессии сегмента ST при нагрузочных пробах. В связи с этим триметазидин можно использовать либо как добавление к стандартной терапии ИБС, либо как замену ей при ее плохой переносимости [59].

Защита миокарда во время высокотехнологичных методов лечения ИБС (стентирование, аортокоронарное шунтирование, ангиопластика) – крайне важная задача, решение которой будет способствовать более благоприятному прогнозу у больных с ИБС. Назначение перед процедурой реваскуляризации миокарда препаратов цитопротективного действия играет важную роль в предотвращении повреждения миокарда вследствие ишемии и реперфузии.

Триметазидин MB достоверно улучшает клинические показатели и показатели пробы с физической нагрузкой у больных со стенокардией, перенесших реваскуляризацию. Результаты проведенных рандомизированных клинических исследований подтверждают выраженный антиишемический эффект триметазидина MB во время проведения первичной коронарной ангиопластики [60].

Одноразовый пероральный прием перед процедурой чрескожной васкуляризации (ЧКВ) триметазидина MB в дозе 70 мг значительно реже индуцирует возможное повреждение (или инфаркт) миокарда [61]. При хирургическом лечении ИБС триметазидин MB предотвращал поражение миокарда во время ишемии и реперфузии [62], а в пред- и послеоперационных периодах при приеме препарата отмечали улучшение общей и локальной сократимости ЛЖ [63]. Триметазидин в сочетании с обычными дозами аторвастатина за 3 дня до ЧКВ эффективно защищает пациентов в послеоперационном периоде от повреждения миокарда [64]. Применение триметазидина в течение 1 месяца после имплантации стентов с лекарственным покрытием (DES) эффективно снижает в течение однолетнего наблюдения за пациентами частоту рестеноза стента и неблагоприятных сердечных и цереброваскулярных событий [65]. Наблюдение за пациентами спустя 2 года после DES-имплантации свидетельствует, что использование триметазидина снижает частоту и тяжесть приступов стенокардии, улучшает функцию ЛЖ у пожилых пациентов с ИБС и СД [66].

По мнению экспертов [6], использование триметазидина до оперативных вмешательств на коронарных артериях

(аортокоронарное шунтирование, чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика) позволяет уменьшить выраженность повреждения миокарда во время проведения оперативного вмешательства [60, 66–69]. Длительное лечение триметазидином после оперативных вмешательств снижает вероятность возобновления приступов стенокардии и частоту госпитализаций по поводу ОКС, уменьшает выраженность ишемии, улучшает переносимость физических нагрузок и качество жизни [66].

На сегодняшний день обсуждаются плейотропные эффекты триметазидина – антиатеросклеротический, противовоспалительный и стресс-лимитирующий, что потенциально может расширить показания к назначению препарата

В метаанализе [69], в который вошло 9 исследований, изучавших эффекты триметазидина у пациентов, перенесших оперативные вмешательства на коронарных артериях, было отмечено, что дополнительное использование триметазидина значительно улучшает показатели ФВ ЛЖ и снижает уровень сердечного тропонина I.

В эксперименте у крыс внутривенное введение триметазидина приводило к существенному уменьшению зоны инфаркта, апоптоза кардиомиоцитов и показателей окислительного стресса [70]. В другом исследовании также отмечены возможности триметазидина в регуляции апоптоза кардиомиоцитов при повреждении миокарда, вызванном ишемией и гипоксией [71]. Еще в одном экспериментальном исследовании было показано, что кардиопротекторное действие триметазидина опосредовано блокадой митохондриального пути апоптоза [72]. Применение триметазидина MB на фоне стандартной терапии ОКС позволяет улучшить результаты лечения в отношении более значимого снижения проявлений ангинозного синдрома, а также стабилизации функции эндотелия, о чем свидетельствует достоверное снижение уровня фактора Виллебранда и более выраженное по сравнению с контрольной группой уменьшение уровня эндотелина [73]. Снижение уровня эндотелина 1 свидетельствует об эндотелий-протективном свойстве триметазидина [74].

Снижение концентрации С-реактивного белка и увеличение интерлейкина-6 (IL-6) после трехмесячного приема триметазидина позволяет предполагать наличие у препарата противовоспалительного эффекта [75]. Применение триметазидина при экспериментальном сепсисе [76] у крыс позволило существенно снизить уровни провоспалительных цитокинов IL-1 β и TNF- α (фактора некроза опухолей- α).

На сегодняшний день обсуждаются плейотропные эффекты триметазидина – антиатеросклеротический, противовоспалительный и стресс-лимитирующий, что потенциально может расширить показания к назначению препарата [77].

Ряд экспериментальных и клинических исследований позволяют предполагать наличие у триметазидина нефропротективного эффекта [78–82]. Например, при назначении триметазидина МВ за 2 дня до проведения инвазивных коронарных процедур (коронарография и др.) у пациентов с повышенным уровнем креатинина уменьшается частота нефропатии, вызванной введением рентгенконтрастного вещества [79]. В другом исследовании применение триметазидина 70 мг в течение 3 дней перед плановой ЧКВ у пациентов с СД и почечной дисфункцией снижало риск развития контраст-индуцированной нефропатии и повреждения миокарда по уровню сердечного тропонина I [80]. При использовании триметазидина отмечено улучшение функции почек у пациентов с шоком [81]. Данные, полученные при метаанализе рандомизированных контролируемых исследований [82], позволяют авторам рассматривать триметазидин в качестве препарата для профилактики контраст-индуцированной нефропатии.

Еще в одном экспериментальном исследовании был продемонстрирован нейропротективный эффект триметазидина, что, по мнению исследователей, обусловлено его антиоксидантной активностью и открывает определенные перспективы применения препарата при болезни Альцгеймера [83].

Наиболее обсуждаемым вопросом в рамках рациональной фармакотерапии в последние десятилетия является выбор между оригинальным препаратом и дженериком, содержащими в своей основе одно и то же действующее вещество [84–86]. Сегодня собственные торговые наименования имеют не только оригинальные препараты, но и дженерики (брендированные дженерики). Собственное название препарата – это один из способов для добросовестных производителей донести информацию о его эффективности, безопасности и качестве до врача, провизора, пациента. Недобросовестные производители не желают слышать о безопасности, эффективности и качестве продукции, поэтому активно лоббируют запрет на использование торговых названий лекарственных средств [87]. Целью дженериков является не замена или вытеснение оригинальных препаратов с фармацевтического рынка, а повышение доступности лекарственного обеспечения для всех слоев населения. Сегодня в большинстве развитых стран дженерические лекарства превратились из «золушки» фармацевтического рынка в его важнейшую составляющую [84, 86].

Защита миокарда во время высокотехнологичных методов лечения ИБС (стентирование, аортокоронарное шунтирование, ангиопластика) – крайне важная задача, решение которой будет способствовать более благоприятному прогнозу у больных с ИБС

Одним из первых российских дженериков триметазидина является препарат Депренорм® МВ компании «ЗАО «Канонфарма продакшн» [88]. Опыт применения пре-

парата Депренорм® МВ свидетельствует об эффективности и безопасности применения препарата при лечении больных со стабильной стенокардией. На фоне приема Депренорма МВ в составе комплексной терапии отмечается уменьшение количества приступов стенокардии, значительное снижение числа таблеток изосорбида динитрата, потребовавшихся для купирования приступов стенокардии, а также уменьшение ФК стенокардии [89, 90].

С фармакологической точки зрения однократное применение препарата Депренорм® МВ 70 мг, содержащего стандартную суточную дозу триметазидина, имеет более выраженный клинический эффект по сравнению с приемом триметазидина 35 мг 2 р/сут и позволяет достигать высокой комплаентности у больных ИБС

Депренорм® МВ соответствует всем требованиям, предъявляемым к качественным дженерикам [91, 92]. В двух независимых исследованиях показана фармакокинетическая эквивалентность Депренорма® оригинальному препарату триметазидина [93, 94].

Результаты многоцентрового рандомизированного сравнительного исследования «Кардиоканон» по сравнительной оценке эффективности и переносимости двух вариантов комплексной 12-недельной терапии у больных ИБС со стенокардией напряжения II–III ФК, основанной на применении оригинальных препаратов различных фармацевтических компаний и дженериков российской компании «ЗАО «Канонфарма продакшн», показали, что Депренорм® МВ продемонстрировал свою клиническую (терапевтическую) эквивалентность оригинальному препарату [95]. Полученные данные о клинической эквивалентности оригинального и дженерического триметазидина (помимо имеющихся данных о биоэквивалентности препаратов) позволяют рассчитывать на равнозначный клинический эффект при проведении вторичной профилактики ССЗ и их осложнений у больных ИБС.

Комплаентность больных терапии обратно пропорциональна стоимости лечения [96], т. е. чем доступнее терапия, тем выше приверженность пациента лечению [97, 98]. Проведенный в исследовании «Кардиоканон» фармакоэкономический анализ свидетельствует, что применение Депренорма МВ значительно снижает затраты на лечение пациентов и позволяет дополнительно эффективно пролечить почти в 2 раза больше пациентов [95].

Депренорм® МВ выпускается в 2 формах выпуска: таблетки 35 мг (рекомендуется прием 1 табл. 2 р/сут) и таблетки 70 мг для однократного приема в сутки. Появление в 2013 г. новой формы выпуска препарата Депренорм® МВ 70 мг позволяет необходимую суточную дозу, которая введена во все стандарты терапии ИБС, применять однократно в сутки. В производстве препарата Депренорм® МВ 70 мг используется оригинальная матрица модифицированного высвобождения, которая получила Евразийский патент №009810, изготовленная из

оптимально подобранных количеств гидрофобных и гидрофильных производных эфиров целлюлозы и производного поливинилпирролидона (коповидона), что позволяет обеспечить пролонгированное высвобождение препарата и стабильно поддерживать эффективную концентрацию в плазме крови в течение суток, а также не превышать рекомендованную суточную дозу – 70 мг. Известно также, что использование коповидонов значительно улучшает биодоступность препарата [99, 100].

С помощью метода математического моделирования [101] показано, что прием препарата Депренорм® MB 70 мг однократно в сутки сокращает кратность снижения концентрации в плазме крови до 1 р/сут вместо 2 р/сут (каждые 12 ч) в случае с препаратом сравнения (таблетки триметазидина по 35 мг 2 р/сут с модифицированным высвобождением активного вещества). С фармакологической точки зрения однократное применение препарата Депренорм® MB 70 мг, содержащего стандартную суточную дозу триметазидина, имеет более выраженный клинический эффект по сравнению с приемом триметазидина 35 мг 2 р/сут и позволяет достигать высокой комплаентности у больных ИБС [101].

В нашем пилотном исследовании приняли участие 16 пациентов с ИБС – стабильной стенокардией напряжения ФК I-II (15 мужчин и 1 женщина, средний возраст $49,4 \pm 2,3$ года), у которых в дополнение к стандартной терапии [59, 102] был назначен Депренорм® MB 70 мг 1 р/сут. На фоне приема Депренорм® MB 70 мг у пациентов нами отмечено снижение количества приступов стенокардии (в течение недели): на 14,7% спустя 2 недели приема препарата, 27,8% – через 4 недели приема, 33,6% – через 6 недель и 44,1% через 8 недель.

Клиническая эффективность препарата Депренорм® MB 70 мг продемонстрирована в сравнительном исследовании у больных с ИБС и стабильной стенокардией, в котором 85 пациентов были рандомизированы в группы приема триметазидина 70 мг однократно в сутки (Депренорм® MB

70 мг) и плацебо в дополнение к стандартной терапии [100]. Исходно через 1 и 6 мес. у пациентов определялась тяжесть ИБС с оценкой суточной частоты ангинозных приступов, числа потребляемых в неделю таблеток нитроглицерина, физическая активность методом парных велоэргометрий с расчетом пороговой мощности (ПМ) и объема выполненной работы. Дополнительно в группах была проведена оценка показателей антиоксидательной системы организма: концентрация основного липидного эндогенного антиоксиданта α -токоферола и внеклеточного антиоксидантного фермента – церулоплазмينا. В группе с применением в лечении препарата Депренорм® MB 70 мг 1 р/сут, в отличие от группы без триметазидина, увеличилась толерантность к нагрузке и сократилось количество потребляемых больными таблеток нитроглицерина в неделю: к 1-му мес. на 51%, к 6-му – на 80%. Кроме этого, в группе препарата Депренорм® MB 70 мг отмечалось статистически значимое повышение ПМ: через 1 мес. – на 41,3%, через 6 мес. – на 63,4% ($p < 0,05$) по сравнению с исходным уровнем. Применение препарата Депренорм® MB 70 мг оказало также положительное влияние на показатели перекисного окисления липидов, что свидетельствует об уменьшении выраженности окислительного стресса у больных ИБС. Прием плацебо не оказывал влияния на величину исследуемых показателей. По мнению авторов исследования, полученные результаты свидетельствуют о сокращении глубины и продолжительности ишемии на фоне приема препарата Депренорм® MB 70 мг (1 табл. 1 р/сут) у больных стабильной стенокардией [100].

Приведенные результаты многочисленных зарубежных и российских исследований свидетельствуют о том, что назначение триметазидина MB, в т. ч. российского инновационного препарата Депренорм® MB 70 мг для однократного приема в сутки, в комплексной терапии пациентов с ИБС и сопутствующей ХСН является реальной возможностью повышения эффективности лечения таких пациентов.

Депренорм® MB

100%
СУТОЧНАЯ НОРМА



**Добавьте
энергию
сердцу!**



Депренорм® MB 70 мг



Применяется
один раз в сутки¹



Снижает риск приступов²
стенокардии в 2 раза



Улучшает
энергопродуктивность¹
при недостатке O₂



Рег. Уд. ЛП-002091

¹ Инструкция к применению препарата Депренорм MB 70
² Ж.М. Сизова, С.К. Владивров: Медицинский совет №13 2016

Материал предназначен
для медицинских и
фармацевтических
работников.



КАНОНФАРМА
ПРОДАКШН
www.canonpharma.ru



ЛИТЕРАТУРА

1. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность*, 2013, 7(81): 379–472.
2. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр). *Журнал Сердечная Недостаточность*, 2010, 11(57): 1–62.
3. Демографический ежегодник России. 2013. URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/B13_16/Main.htm
4. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Оптимизация лекарственной терапии ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии: выбор ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. Системные гипертензии. 2014. 1: 73–7.
5. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г., от имени исследователей – Рудоманов О.Г., Путилина А.С. Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной клинической практике. Российское исследование «ПЕРСПЕКТИВА» (ч. I). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2010, 6: 47–56.
6. Аронов Д.М., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Согласованное мнение экспертов о целесообразности использования миокардиального цитопротектора триметазидина (Предуктала МВ) в комплексной терапии больных с хроническими формами ишемической болезни сердца. *Кардиосоматика*, 2012, 2: 58–60.
7. Трухан Д.И. Миокардиальный цитопротектор триметазидин МВ как важный компонент комплексной терапии ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности. *Consilium Medicum*, 2014, 10: 86–92.
8. Трухан Д.И. Терапевтические возможности миокардиального цитопротектора триметазидина МВ в лечении ишемической болезни сердца. *Кардиосоматика*, 2014, 3–4: 41–47.
9. Detry JM, Sellier P, Pennaforte S et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br J Clin Pharmacol*, 1994, 37(2): 279–88.
10. Kuzmicic J, Parra V, Verdejo HE et al. Trimetazidine prevents palmitate-induced mitochondrial fission and dysfunction in cultured cardiomyocytes. *Biochem Pharmacol*, 2014 Oct 1, 91(3): 323–36.
11. Loiacono F, Alberti L, Lauretta L et al. Metabolic therapy for heart failure. *Recent Prog Med*, 2014 Jul-Aug, 105(7-8): 288–94.
12. Belardinelli R, Lacalaprice F, Fascenda E, Volpe L. Clinical benefits a metabolic approach in the cardiac rehabilitation of patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*, 2006, 98(suppl): 25–33.
13. Gao D, Ning N, Niu X et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomized controlled trials in heart failure. *Heart*, 2011, 97: 278–86.
14. Grajek S, Michalak M. The effect of trimetazidine added to pharmacological treatment on all-cause mortality in patients with systolic heart failure. *Cardiology*, 2015, 131(1): 22–9.
15. Терещенко С.Н., Акимов О.С., Демидова И.В. и др. Цитопротектор триметазидин в комплексной терапии тяжелой постинфарктной хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*, 1999, 9: 48–52.
16. Маколкин В.И. Ишемическая дисфункция миокарда и пути ее коррекции. Форум. *Ишемическая болезнь сердца*, 2000, 2: 2–4.
17. Di Napoli P, Taccardi AA, Barsotti A. Long-term cardioprotective effect of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*, 2005, 91: 161–5.
18. Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Куликов К.Г. и др. Влияние терапии Предукталом МВ на течение ХСН у больных стабильной стенокардией напряжения, перенесших острый инфаркт миокарда. Результаты исследования ПРИМА. *Сердечная недостаточность*, 2009, 10(1): 34–6.
19. Мареев В.Ю. Предуктал МВ в амбулаторном лечении больных с сердечной недостаточностью ишемической этиологии: исследование ПРЕАМБУЛА. Электронный ресурс. URL: <http://www.healthconomics.m/index.php>.
20. Lopatin YM et al. ESC Congress. Munich 27 Aug 2012. Abstract 2052.
21. Fragasso G, Rosano G, Baek SH et al. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: results from an international multicentre retrospective cohort study. *Int J Cardiol*, 2013 Mar 10, 163(3): 320–5.
22. El-Kady T, El-Sabban K, Gabaly M et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24-month study. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2005, 5(4): 271–8.
23. Sellier P, Broustet JP. Assessment of antiischemic and antianginal effect at trough plasma concentration and safety of trimetazidine MR 35 mg in patients with stable angina pectoris: a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2003, 3: 361–9.
24. Passeron J. Clinical efficacy of trimetazidine in stable angina pectoris. *Presse Med*, 1986, 15: 1775–8.
25. Detry JM, Seller P, Pennaforte S et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. Trimetazidine European Multicenter Study Group. *Br J Clin Pharmacol*, 1994, 37(2): 279–88.
26. Dalla-Volta S, Maraglino G, Della-Valentina P et al. Comparison of trimetazidine with nifedipine in effort angina: a double-blind, crossover study. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1990, 4: 853–60.
27. Iyengar S, Rosano G. Effects of antianginal drugs in stable angina in predicted mortality risk after surviving a myocardial infarction (METRO). *Am J Cardiovasc Drugs*, 2009, 9(5): 293–7.
28. Kim JS, Kim CH, Chun KJ et al. Effects of trimetazidine in patients with acute myocardial infarction: data from the Korean Acute Myocardial Infarction Registry. *Clin Res Cardiol*, 2013 Dec, 102(12): 915–22.
29. Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни: Кардиология. Ревматология. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013. 376 с.
30. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Роль врача первого контакта в профилактике, диагностике и лечении ишемической болезни сердца. *Справочник поликлинического врача*, 2013, 12: 8–12.
31. Chazov EI, Lepakchin VK, Zhavorova EA et al. Trimetazidine in Angina Combination Therapy – the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Am J Ther*, 2005, 12(1): 35–42.
32. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). Trimetazidine in Poland. *Eur Heart J*, 2001, 22(24): 2267–74.
33. Маколкин В.И., Осадчий К.К. Эффективность и переносимость триметазидина при лечении стабильной стенокардии напряжения в течение 8 недель (российское исследование ТРИУМФ). *Кардиология*, 2003, 6: 18–22.
34. Оганов Р.Г., Глезер М.Г., Деев А.Д. (От имени исследователей). Результаты Российского исследования «ПАРАЛЛЕЛЬ»: Программа выявления пациентов с неэффективной терапией бета-блокаторами и сравнительной оценки эффективности добавления к терапии Предуктала МВ или изосорбида динитрата при стабильной стенокардии. *Кардиология*, 2007, 3: 4–13.
35. Michaelides AP, Spiropoulos K, Dimopoulos R et al. Antianginal efficacy of the combination of the trimetazidine – propranolol compared with isosorbide dinitrate – propranolol in patients with stable angina. *Clin Drug Invest*. 1997, 13: 8–14.
36. McClellan KJ, Plosker GL. Trimetazidine. A review of its use in stable angina pectoris and other coronary conditions. *Drug*, 1999, 58(1): 143–57.
37. Алмазов В.А., Шляхто Е.В., Нифонтов Е.М. и др. Антиишемическая эффективность триметазидина у больных со стабильной стенокардией. *Кардиология*, 2000, 6: 40–2.
38. Nesukay E. Assessment of the most effective combination of antianginal medications in the treatment of patients with stable angina pectoris. WCC-12-ABS-1257.
39. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г. и др. Новые возможности триметазидина МВ в лечении ишемической болезни сердца в условиях реальной клинической практики. Результаты Российского многоцентрового рандомизированного исследования «ПЕРСПЕКТИВА» (ч. II). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2011, 10(6): 70–80.
40. Marzilli M. Cardioprotective effects of trimetazidine: a review. *Curr Med Res Opin*, 2003, 19(7): 661–72.
41. Marzilli M, Klein WW. Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Coron Artery Dis*, 2003 Apr, 14(2): 171–9.
42. Stanley WC, Marzilli M. Metabolic therapy in the treatment of ischaemic heart disease: the pharmacology of trimetazidine. *Fundam Clin Pharmacol*, 2003 Apr, 17(2): 133–45.
43. Peng S, Zhao M, Wan J et al. The efficacy of trimetazidine on stable angina pectoris: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol*, 2014 Oct 24, 177(3): 780–5.
44. Задичоненко В.С., Шехян Г.Г., Ялымов А.А. и др. Доказанная эффективность и дополнительные благоприятные возможности триметазидина в терапии пациентов с ишемической болезнью сердца. *Справочник поликлинического врача*, 2013, 2: 29–35.
45. Fi Z, Kovács S, Szentes V. Role of trimetazidine in the treatment of diabetic microangiopathy in ischaemic heart disease. *Orv Hetil*, 2015 May 10, 156(19): 765–8.
46. Szwed H, Sadowski Z, Pachocki R et al. The antiischemic effects and tolerability of trimetazidine in coronary diabetic patients. A substudy from TRIMPOL-1. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1999, 13(3): 217–22.
47. Федоткина Ю.А., Панченко Е.П. и др. Антиишемическая эффективность триметазидина у больных ишемической болезнью сердца и нарушениями углеводного обмена. *Кардиология*, 2002, 2: 28–33.
48. Stanley WC. Rationale for a metabolic approach in diabetic coronary patients. *Coron Artery Dis*, 2005, 16(suppl. 1): 11–5.
49. Monti LD, Setola E, Fragasso G et al. Metabolic and endothelial effects of trimetazidine on forearm skeletal muscle in patients with type 2 diabetes and ischemic cardiomyopathy. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006 Jan, 290(1): 54–9.
50. Петрий В.В., Микова Н.В., Маколкин В.И. Коррекция триметазидином МВ эпизодов преходящей ишемии миокарда у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология*, 2007, 7: 22–5.
51. Stadnik M, Handzlik-Orlik G, Sarnecki K et al. Clinical aspects of the use of trimetazidine

- in the prevention and treatment of myocardial diseases. *Przegl Lek*, 2013, 70(9): 730-4.
52. Xu X, Zhang W, Zhou Y et al. Effect of trimetazidine on recurrent angina pectoris and left ventricular structure in elderly multivessel coronary heart disease patients with diabetes mellitus after drug-eluting stent implantation: a single-centre, prospective, randomized, double-blind study at 2-year follow-up. *Clin Drug Investig*, 2014 Apr, 34(4): 251-8.
 53. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний сердечно-сосудистой системы. Новокузнецк: ООО «Полиграфист». 2014. 235 с.
 54. Харьков Е.И., Давыдов Е.Л., Гринштейн Ю.И., Кусаев В.В. Особенности фармакотерапии в пожилом и старческом возрасте (Сообщение I). *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*, 2010, 5: 131-4.
 55. Сыркин А.Л., Лепехин В.К., Фитилев С.Б. и др. Триметазидин при стабильной стенокардии напряжения у больных старше 65 лет. Исследование TRIMER (Trimetazidine in Elderly People). *Кардиология*, 2002, 6: 24-31.
 56. Гуревич М.А. Медикаментозное лечение пожилого пациента, перенесшего инфаркт миокарда. *Consilium Medicum*, 2003, 12. URL: <http://old.con-med.ru/magazines/cm/medicum/article/14302>.
 57. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 4*, 2008, 7(6): 33 с.
 58. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *Circulation*, 2012 Dec 18, 126(25): 354-471.
 59. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2013 Oct, 34(38): 2949-3003.
 60. Steg PG, Grollier G, Gallay P et al. (on behalf of the LIST Study Group). A randomized double-blind trial of intravenous trimetazidine as adjunctive therapy to primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*, 2001, 77: 263-73.
 61. Bonello L, Sbragia P, Amabile N et al. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention. *Heart*, 2007, 93(6): 703-7.
 62. Fabiani JN, Ponzio O, Emerit I et al. Cardioprotective effects of trimetazidine during coronary artery graft surgery. *J Cardiovasc Surg*, 1992, 33: 486-91.
 63. Гордеев И.Г., Люсов В.А., Ильина Е.Е. и др. Нарушения сократимости миокарда левого желудочка у больных после коронарного шунтирования и методы ее коррекции. *Кардиология*, 2007, 2: 22-4.
 64. Lin X, Ma A, Zhang W et al. Cardioprotective effects of atorvastatin plus trimetazidine in percutaneous coronary intervention. *Pak J Med Sci*, 2013 Apr, 29(2): 545-8.
 65. Chen J, Zhou S, Jin J. Chronic treatment with trimetazidine after discharge reduces the incidence of restenosis in patients who received coronary stent implantation: A 1-year prospective follow-up study. *Int J Cardiol*, 2014 Jul 1, 174(3): 634-9.
 66. Лопатин Ю.М., Дронова Е.Н. Клинико-фармакоэкономическая оценка длительного применения Предуктала модифицированного высвобождения у больных ишемической болезнью сердца, подвергнутых чрескожному коронарному вмешательству. *Сердце: журнал для практикующих врачей*, 2011, 10(1): 67-72.
 67. Labrou A, Giannoglou G, Ziotas D et al. Trimetazidine administration minimizes myocardial damage and improves left ventricular function after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2007, 7: 143-50.
 68. Tunerir B, Colak O, Alatas O et al. Measurement of troponin T to detect cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 1999, 68: 2173-6.
 69. Zhang Y, Ma XJ, Shi DZ. Effect of Trimetazidine in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis. *PLoS One*, 2015 Sep 14, 10(9): e0137775.
 70. Sentürk T, Cavun S, Avcı B et al. Effective inhibition of cardiomyocyte apoptosis through the combination of trimetazidine and N-acetylcysteine in a rat model of myocardial ischemia and reperfusion injury. *Atherosclerosis*, 2014 Dec, 237(2): 760-6.
 71. Yang Q, Yang K, Li AY. Trimetazidine protects against hypoxia-reperfusion-induced cardiomyocyte apoptosis by increasing microRNA-21 expression. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015 Apr 1, 8(4): 3735-41.
 72. Liu YC, Li L, Su Q et al. Trimetazidine pretreatment inhibits myocardial apoptosis and improves cardiac function in a Swine model of coronary microembolization. *Cardiology*, 2015, 130(2): 130-6.
 73. Давыдов С.И., Титова В.В., Гордеева М.А. и др. Роль триметазидина МВ в оптимизации терапии острого коронарного синдрома с позиции влияния на дисфункцию эндотелия и системное воспаление. *Российский кардиологический журнал*, 2013, 6: 54-61.
 74. Аронов Д.М. Значение триметазидина при реабилитации кардиологических больных. *Consilium Medicum*, 2008, 5: 105-9.
 75. Szkodzinzi J, Danikiewicz A, Hudzik B et al. Effect of trimetazidine on serum interleukin-6 and C-reactive protein concentrations in patients with stable coronary artery disease. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2015 Jan-Mar, 29(1): 63-72.
 76. Tanoglu A, Yamanel L, Inal V et al. Appreciation of trimetazidine treatment in experimental sepsis rat model. *Bratisl Lek Listy*, 2015, 116(2): 124-7.
 77. Ромашенко О.В., Клочкова Г.Н., Муханова Е.И., Гайворонская И.В. Плейотропные эффекты триметазидина. *Российский кардиологический журнал*, 2013, 4: 83-7.
 78. Mahfoudh-Boussaid A, Hadj Ayed Tka K, Zaouali MA. et al. Effects of trimetazidine on the Akt/eNOS signaling pathway and oxidative stress in an in vivo rat model of renal ischemia-reperfusion. *Ren Fail*, 2014 Oct, 36(9): 1436-42.
 79. Onbasili AO, Yenicirigli Y, Agaoglu P et al. Trimetazidine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary procedures. *Heart*, 2007, 93: 696-702.
 80. Shehata M. Impact of Trimetazidine on Incidence of Myocardial Injury and Contrast-Induced Nephropathy in Diabetic Patients With Renal Dysfunction Undergoing Elective Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol*, 2014 May 16. pii: S0002-9149(14).
 81. Zhang R, Wei J, Yin H, Zhu Y. Effect of trimetazidine on renal function in patients with shock. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2014 Apr, 26(4): 219-22.
 82. Liu W, Ming Q, Shen J et al. Trimetazidine Prevention of Contrast-Induced Nephropathy in Coronary Angiography. *Am J Med Sci*, 2015 Nov, 350(5): 398-402.
 83. Hassanzadeh G, Hosseini A, Pasbakhsh P et al. Trimetazidine prevents oxidative changes induced in a rat model of sporadic type of Alzheimer's disease. *Acta Med Iran*, 2015, 53(1): 17-24.
 84. Трухан Д.И. Оригиналы и генерики: перезагрузка в свете экономического кризиса. *Справочник поликлинического врача*, 2012, 4: 32-6.
 85. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Рациональная фармакотерапия и лекарственная безопасность в кардиологии. *Справочник поликлинического врача*, 2013, 5: 21-6.
 86. Трухан Д.И. Выбор лекарственного препарата с позиций рациональной фармакотерапии. *Consilium Medicum*, 2013, 11: 45-9.
 87. Трухан Д.И., Трухан В.Д. Мировой фармацевтический рынок: сохранение парадигмы классического маркетинга. *Омский научный вестник*, 2010, 1: 16-21.
 88. Дрейд Д. Депренорм МВ – новый кардиоцитопротектор для лечения ИБС. *Новая аптека*, 2007, 12: 44-5.
 89. Шостак Н.А., Смоленская О.Г., Панов А.В. и др. Оптимизация лечения ишемической болезни сердца с помощью цитопротекторов (опыт использования триметазидина мв на основании многоцентрового исследования). *Клиницист*, 2007, 6: 51-6.
 90. Шостак Н.А., Смоленская О.Г., Панов А.В. и др. Возможности терапевтической кардиоцитопroteкции в комплексной терапии ИБС. *Российский кардиологический журнал*, 2009, 6: 25-8.
 91. Трухан Д.И. Рациональная фармакотерапия в кардиологии сквозь призму коморбидности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача*, 2015, 1: 26-31.
 92. Трухан Д.И., Поздняков Ю.М. Выбор диуретика для лечения артериальной гипертензии с позиций рациональной фармакотерапии. *Справочник поликлинического врача*, 2015, 10: 4-9.
 93. Миошинченко И.И., Птицина С.Н., Бобров В.И. и др. Фармакокинетический анализ нового кардиотропного препарата протекор и восстановленных отечественных антиангинальных препаратов депренорм и депренорм МВ. *Психофармакология и биологическая наркология*, 2007, 5-2(М-Я): 1909-10.
 94. Раменская Г.В., Шлыков В.С., Деханова О.А. Сравнительная оценка высвобождения in vitro таблетированных лекарственных форм триметазидина пролонгированного действия. *Химико-фармацевтический журнал*, 2009, 12: 36-8.
 95. Сизова Ж.М. Взаимозаменяемость миокардиальных цитопротекторов в лечении больных с ишемической болезнью сердца. Трудные вопросы – простые решения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2013, 2: 183-7.
 96. Cohen SM. Concept Analysis of Adherence in the Context of Cardiovascular Risk Reduction. *Nursing Forum*, 2009, 44(1): 25-36.
 97. Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Соотношение эффективности и безопасности применения статинов с целью первичной и вторичной профилактики: мифы и реальность. *Системные гипертензии*, 2015, 2: 96-102.
 98. Трухан Д.И. Коррекция нарушений липидного обмена у пациентов с метаболическим синдромом: фокус на розувастатин. *Справочник поликлинического врача*, 2015, 11-12: 4-8.
 99. Шилев А.М. Место препаратов с метаболической направленностью в условиях первичного звена здравоохранения при профилактике и лечении ишемических синдромов. *Медицинский Совет*, 2015, 12: 60-5.
 100. Симаков А.А., Панина М.И. новые возможности лечения больных с ишемической болезнью сердца и стабильной стенокардией. *Медицинский Совет*, 2016, 19: 6-11.
 101. Сизова Ж.М., Владимиров С.К. Современные возможности миокардиальной цитопroteкции в лечении больных ишемической болезнью сердца. *Медицинский Совет*, 2016, 13: 38-43.
 102. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение. СПб: СпецЛит. 2016. 319 с.

НЕПРЕРЫВНОЕ МОНИТОРИРОВАНИЕ ЭКГ:

ЧТО ГОВОРЯТ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В клинической практике электрокардиограмма (ЭКГ) анализируется после ее регистрации как минимум в 12 отведениях или после завершения многочасового мониторинга ЭКГ (которое может осуществляться и в 12 отведениях), а также в режиме реального времени – как при простом визуальном наблюдении, так и с использованием автоматического анализа отдельных параметров. При этом для оценки ЭКГ в режиме реального времени может использоваться различное число отведений, в т. ч. 12, и этот подход не исключает одновременную запись для архивации и последующего дополнительного анализа. Несомненным преимуществом анализа ЭКГ в режиме реального времени является возможность быстрой реакции на выявленные нарушения (в частности, при возникновении угрожающих жизни аритмий или ишемии миокарда). Ретроспективный анализ длительной записи ЭКГ такой возможности не дает.

Ключевые слова: электрокардиограмма, мониторинг, рекомендации.

I.S. YAELOV, MD, National Research Center for Preventive Medicine, Moscow
CONTINUOUS ECG MONITORING: WHAT DO CLINICAL GUIDELINES SAY

In clinical practice, electrocardiogram (ECG) is interpreted after registration across at least 12 leads or after completion of a multi-hour ECG monitoring (which can also be performed in 12 leads), and in real time with a simple visual observation or by automatic analysis of the individual parameters. At the same time, in real time ECG the number of leads may be different, including 12, and it does not exclude the possibility of simultaneous recording for archiving and subsequent additional analysis. The apparent advantage of ECG interpretation in real time is the possibility of a rapid response to the identified disturbances (particularly, in the event of life-threatening arrhythmias and myocardial ischemia). Retrospective analysis of a long-term ECG recording does not offer such a possibility.

Keywords: electrocardiogram, monitoring, guidelines.

Практические аспекты мониторинга электрокардиограммы (ЭКГ) и ее анализа в режиме реального времени наиболее подробно рассматриваются в Практических стандартах для мониторинга ЭКГ в условиях стационара – научном заключении Советов по сестринской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, клинической кардиологии и сердечно-сосудистым заболеваниям в молодом возрасте Американской ассоциации сердца. Ниже будут представлены основные положения этого документа [1].

При анализе ЭКГ в режиме реального времени может осуществляться мониторинг частоты сердечных сокращений (ЧСС) (обычно автоматически), ритма сердца (обычно автоматически), ишемии миокарда (наряду с визуальной оценкой существуют возможности анализа в автоматическом режиме), а также длительности интервала QT (обычно вручную). Авторы документа подчеркивают, что опубликованные исследования по мониторингу ЭКГ в стационаре практически отсутствуют, и поэтому рекомендации основаны на мнении экспертов, клиническом опыте и результатах исследований в «обычной» электрокардиографии, что соответствует степени доказанности C (соглашение экспертов).

Мониторинг нарушений ритма сердца в стационаре. Рекомендации класса I (мониторинг показано большинству больных, если не всем) включают случаи, когда имеется существенный риск возникновения угро-

жающих жизни аритмий и своевременное вмешательство способно предотвратить смертельный исход. Они представлены на *рисунке 1*.

Рекомендации класса II включают случаи, когда мониторинг ЭКГ показан отдельным больным и в целом может оказаться полезным, но предотвращения летальных исходов при широком использовании не ожидается (*рис. 2*).

При анализе ЭКГ в режиме реального времени может осуществляться мониторинг частоты сердечных сокращений, ритма сердца, ишемии миокарда, а также длительности интервала QT

Мониторинг смещений сегмента ST в стационаре. Рекомендации класса I и II представлены на *рисунках 3 и 4*. Случаи, когда мониторинг сегмента ST в стационаре не рекомендуется, представлены на *рисунке 5*.

Мониторинг длительности интервала QT в стационаре. Рекомендации классов I и II представлены на *рисунках 6, 7*.

Показания к мониторингу ЭКГ при остром коронарном синдроме без стойких подъемов сегмента ST на ЭКГ в рекомендациях Европейского кардиологического общества и американских Коллегии кардиологов и Ассоциации сердца представлены на *рисунках 8, 9* [2, 3].

Рисунок 1. Мониторирование сердечных аритмий в стационаре. Научное заключение Американской ассоциации сердца (2004). Рекомендации класса I (показано большинству, если не всем)

Реанимированные после остановки сердечной деятельности	В отделение интенсивной терапии до выявления причины события и начала лечения по устранению условий для рецидива и его профилактике (у многих больных – имплантация кардиовертера-дефибриллятора)	А-В-блокада типа Мобитц II высокой степени (2:1 и выше) или полная поперечная блокада	До исчезновения блокады или пока не будет начато эффективное лечение (обычно имплантация постоянного водителя ритма)
Несрочное ЧКВ с осложнениями (диссекция, no-reflow, сомнительный результат)	Начать немедленно после процедуры. Как минимум 24 ч или дольше при аритмиях или появлении смещений ST	А-В-блокада типа Мобитц I	Пока не будет установлено, что блокада стабильна
Ранние сроки острого коронарного синдрома (ИМ, нестабильная стенокардия/исключенный ИМ)	Начало немедленно при поступлении в отделение интенсивной терапии. Как минимум 24 ч при неосложненном остром ИМ, включая период транспортировки на ЧКВ. При осложнениях (ишемия, острая сердечная недостаточность, аритмии, требующие вмешательства) – 24 ч после их устранения. При нестабильной стенокардии – до исключения ИМ и отсутствия симптомов ишемии и динамических смещений ST-T 24 ч	Аритмии с быстрым антеградным проведением по дополнительному проводящему пучку при синдроме WPW	Пока не будет начата ее эффективное лечение (обычно процедура абляции)
Острый коронарный синдром и впервые выявленные коронарные стенозы высокого риска	Непрерывное до срочной реваскуляризации	Больные с синдромом удлиненного QT, сопряженным с желудочковыми аритмиями	Вместе с мониторингом длительности QT
Операции на сердце	После неосложненной операции – как минимум 48 ч. У больных с высоким риском возникновения фибрилляции предсердий (пожилой возраст, фибрилляция предсердий в анамнезе, поражение клапанов сердца, отмена бета-адреноблокаторов) – до выписки	Внутриаортальная баллонная контрпульсация	До прекращения процедуры
Имплантация электродов для дефибриллятора или водителя ритма у больных, зависимых от стимулятора	12–24 ч после имплантации	Острая сердечная недостаточность	До исчезновения симптомов и признаков острой сердечной недостаточности и отсутствия гемодинамически значимых аритмий как минимум 24 ч
Временная ЭКС	До устранения необходимости в ЭКС и удаления электродов или установки постоянного ЭКС	В блоке интенсивной терапии	При крупной травме, острой дыхательной недостаточности, сепсисе, шоке, ТЭЛА, крупных несердечных вмешательствах (особенно у больных с ИБС или коронарными факторами риска, почечной недостаточностью с электролитными нарушениями, передозировкой препаратов) – до прекращения механической вентиляции легких и стабилизации показателей гемодинамики
		Диагностические и/или терапевтические процедуры, требующие седации или анестезии	До полного пробуждения и стабилизации показателей гемодинамики
		Аритмии с гемодинамической нестабильностью	До устранения

Рисунок 2. Мониторирование сердечных аритмий в стационаре. Научное заключение Американской ассоциации сердца (2004). Рекомендации класса II (показано отдельным больным)

После острого ИМ	После 24–48 ч у стабильных больных. Можно рассматривать у больных с предикторами серьезных аритмий в стационаре (АГ в анамнезе, ИМ в анамнезе, ХОБЛ, смещения ST при поступлении, высокий класс по Killip, низкое АД при поступлении)	Неосложненное плановое ЧКВ	Начало сразу после процедуры, 6–8 ч после стентирования и 12–24 ч после ангиопластики
Госпитализированные с болью в грудной клетке	Больные с любыми указаниями на ишемию или ИМ на первоначальной ЭКГ, больные с наличием как минимум одного фактора риска неблагоприятного исхода (низкое систолическое АД, застойные хрипы в легких, клиника утяжеления ИБС) – 12–24 ч до исключения острого ИМ	Плановая диагностическая коронарная ангиография	Возможна сразу после процедуры, не дольше нескольких часов
		Применение антиаритмических препаратов или коррекция дозы лекарств для контроля ЧСС при хронических предсердных тахикардиях	При необходимости сочетается с мониторингом длительности QT. При применении препаратов с высоким риском проаритмии может быть рекомендацией класса I
		После имплантации постоянного ЭКС, не зависящие от кардиостимулятора	12–24 ч, чтобы убедиться в надлежащем функционировании устройства
		Неосложненная абляция	12–24 ч после процедуры у больных с органическим заболеванием сердца при абляции по поводу желудочковой тахикардии или абляции А-В-соединения и имплантацией водителя ритма
		После раннего лечения острой сердечной недостаточности	Можно рассмотреть при продолжении использования препаратов или устройств с возможным проаритмическим эффектом

Рисунок 3. Мониторирование сегмента ST в стационаре.
Научное заключение Американской ассоциации сердца (2004).
Рекомендации класса I (показано большинству, если не всем)

Ранние сроки острого коронарного синдрома (ИМ, нестабильная стенокардия/исключенный ИМ)	Как минимум 24 ч, до 12–24 ч отсутствия осложнений Возобновить при рецидиве ишемии
Госпитализированные с болью в грудной клетке или эквивалентами стенокардии	8–12 ч в сочетании с определением уровня биомаркеров
Плановое ЧКВ с субоптимальным ангиографическим результатом	Начало сразу после процедуры и как минимум 24 ч, если возникают смещения сегмента ST
Подозрение на вазоспастическую стенокардию	До начала лечения и отсутствия событий 12–24 ч

Рисунок 4. Мониторирование сегмента ST в стационаре.
Научное заключение Американской ассоциации сердца (2004).
Рекомендации класса II (показано отдельным больным)

После острого ИМ	Для возможной оценки готовности больного к раннему расширению двигательной активности и выписке
Плановое неосложненное ЧКВ	Можно начать сразу после процедуры, продолжать 4–8 ч (особенно если ангиопластика без стентирования)
Высокий риск ишемии после сердечных или несердечных операций	Во время и 24–48 ч после операции, в основном у пожилых

При этом выявление динамических смещений сегмента ST (в т. ч. бессимптомных) в ранние сроки заболевания является основанием для коронарной ангиографии с намерением выполнить реваскуляризацию миокарда в первые 24 ч после госпитализации [2, 3].

Показания к мониторингованию ЭКГ при остром коронарном синдроме со стойкими подъемами сегмента ST на ЭКГ в рекомендациях Европейского кардиологического общества представлены на *рисунке 10* [4, 5].

Указания на роль мониторингования ЭКГ имеются также в рекомендациях Европейского кардиологического общества по хронической и острой сердечной недостаточности (*рис. 11*) [6], по сердечно-сосудистой оценке и ведению больных при несердечных хирургических вмешательствах (*рис. 12*) [7], ведению больных с фибрилляцией предсердий (*рис. 13, 14*) [8], в рекомендациях по ведению больных с желудочковыми аритмиями и профилактике внезапной сердечной смерти (*рис. 15*) [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время мониторингование ЭКГ в стационаре с оценкой ключевых параметров в реальном времени признается полезным во многих клинических рекомендациях. При этом, наряду с оценкой ЧСС и характера

Рисунок 5. Мониторирование сегмента ST в стационаре.
Научное заключение Американской ассоциации сердца (2004).
Рекомендации класса III (не показано)

Блокада левой ножки пучка Гиса	ЭКГ не информативна
Частая интермиттирующая блокада правой ножки пучка Гиса	Частые срабатывания тревоги при автоматическом анализе
Ритм, навязанный стимуляцией правого желудочка	ЭКГ не информативна или частое вращивание тревоги при смене ритмов
Аритмии, которые могут затруднить анализ сегмента ST	Фибрилляция и трепетание предсердий Интермиттирующий ускоренный идиовентрикулярный ритм

Рисунок 6. Мониторирование интервала QT в стационаре.
Научное заключение Американской ассоциации сердца (2004).
Рекомендации класса I (показано большинству, если не всем)

Приоритет больным с факторами риска тахикардии типа «пируэт» (пожилые, женщины, гипертрофия левого желудочка, ишемия, низкая ФВ, брадикардия, гипокалиемия, гипомagnesия, голодание, генетическая предрасположенность к удлинению QT, использование нескольких препаратов, удлиняющих QT, или одновременный прием препаратов, нарушающих их метаболизм)

Начало использования препарата, способного вызвать тахикардию типа «пируэт»	48–72 ч после начала лечения или увеличения дозы хинидина, прокаинамида, дизопирамида, соталола, добфетилда 4–5 ч после введения ибутилида
Передозировка потенциально проаритмических препаратов	До снижения уровня в крови, уменьшения выраженного удлинения QT или удлинения QT, сопряженного с появлением аритмий
Возникновение брадиаритмий (полная поперечная блокада, выраженные синусовые паузы)	До исчезновения или устранения брадикардии на фоне лечения
Выраженная гипокалиемия или гипомagnesия	До коррекции нарушений и исчезновения аритмий, связанных с удлинением QT

Рисунок 7. Мониторирование интервала QT в стационаре.
Научное заключение Американской ассоциации сердца (2004).
Рекомендации класса II (показано отдельным больным)

Приоритет больным с факторами риска тахикардии типа «пируэт» (пожилые, женщины, гипертрофия левого желудочка, ишемия, низкая ФВ, брадикардия, гипокалиемия, гипомagnesия, голодание, генетическая предрасположенность к удлинению QT, использование нескольких препаратов, удлиняющих QT, или одновременный прием препаратов, нарушающих их метаболизм)

Начало использования препарата с возможным риском тахикардии типа «пируэт» (например, антипсихотические)	Госпитализированные больные с эпизодом удлинения QT в анамнезе
Субарахноидальное кровоизлияние	В неврологическом блоке интенсивной терапии у больных с удлинением интервала QT

Рисунок 8. Мониторирование ЭКГ при ОКС без $\uparrow$ ST.
Рекомендации Европейского кардиологического общества (2015)

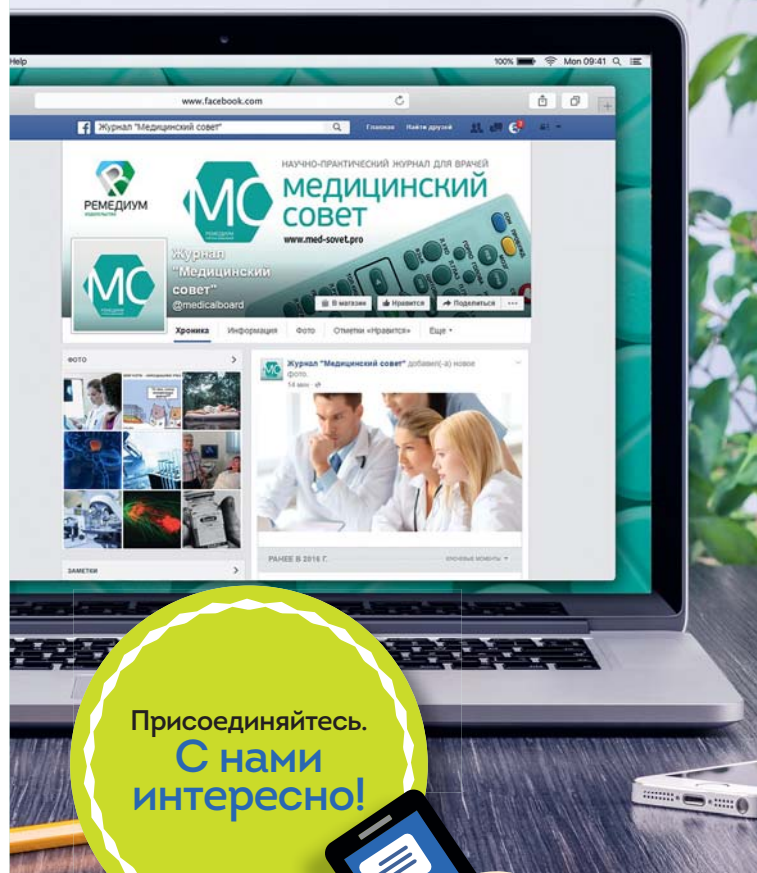
	Класс	Степень доказанности
Непрерывное мониторирование ритма рекомендуется, пока диагноз не подтвердится или не будет отвергнут	I	C
Мониторирование ритма до 24 ч или ЧКВ (в зависимости от того, что наступит быстрее) следует рассмотреть у больных с низким риском аритмии	IIa	C
Мониторирование ритма более 24 ч следует рассмотреть у больных с высоким риском аритмии (гемодинамически нестабильных, с серьезными аритмиями, с ФВ < 40%, дополнительными критическими стенозами в крупных коронарных артериях, осложнениях ЧКВ)	IIa	C
При отсутствии симптомов и признаков сохраняющейся ишемии мониторирование ритма сердца при нестабильной стенокардии можно рассмотреть у отдельных больных (подозрение на спазм, возможная связь симптомов с аритмией)	IIb	C

Рисунок 9. Мониторирование ЭКГ при ОКС без $\uparrow$ ST.
Рекомендации американских Коллегии кардиологов/Ассоциации сердца (2014)

	Класс	Степень доказанности
Непрерывное мониторирование ЭКГ в 12 отведениях может быть разумной альтернативой у больных с недиагностичной первоначальной ЭКГ, имеющих умеренный или высокий риск наличия ОКС	IIb	B

Рисунок 10. Мониторирование ЭКГ при ОКС с $\uparrow$ ST.
Рекомендации Европейского кардиологического общества (2012)

	Класс	Степень доказанности
Мониторирование ЭКГ следует начать как можно раньше у всех больных с подозрением на ОКС с $\uparrow$ ST	I	B
Мониторирование ЭКГ рекомендуется начать при первом медицинском контакте у всех больных с подозрением на инфаркт миокарда	I	C
У больных с недиагностичной ЭКГ важно повторять ЭКГ или мониторировать сегмент ST		
Мониторирование ЭКГ для выявления аритмий следует продолжать как минимум 24 часа. После перевода из коронарного блока интенсивной терапии мониторирование можно продолжить с использованием телеметрии		



медицинский совет online

- актуальные новости о разных разделах медицины
- интересные события и открытия в России и в мире
- анонсы журнала «Медицинский совет»
- инфографика
- заметки в помощь практикующим врачам
- история науки и медицины



Наша группа в «Фейсбуке»
facebook.com/medicalboard



Наша группа в «ВКонтакте»
vk.com/med_sovetpro

Рисунок 11. Мониторирование ЭКГ при острой сердечной недостаточности. Рекомендации Европейского кардиологического общества (2016)

	Класс	Степень доказанности
Мониторирование ЭКГ и АД рекомендуется при использовании инотропных агентов и вазопрессоров...	I	C
[При кардиогенном шоке] рекомендуется мониторирование ЭКГ и АД	I	C

Рисунок 12. Мониторирование ЭКГ при несердечных операциях. Рекомендации Европейского кардиологического общества (2014)

	Класс	Степень доказанности
Периоперационное мониторирование ЭКГ рекомендуется у всех больных	I	C
Если возможно, у больных высокого риска следует рассмотреть мониторирование ЭКГ в 12 отведениях	IIa	B

Рисунок 13. Мониторирование ЭКГ при фибрилляции предсердий. Рекомендации Европейского кардиологического общества (2016)

	Класс	Степень доказанности
У больных с транзиторной ишемической атакой или ишемическим инсультом рекомендуется скрининг на наличие фибрилляции предсердий с помощью краткосрочной записи ЭКГ с последующим мониторированием ЭКГ в течение как минимум 72 ч	I	B

Рисунок 14. Мониторирование ЭКГ при фибрилляции предсердий. Рекомендации американских Коллегии кардиологов/Ассоциации сердца (2014)

	Класс	Степень доказанности
Диагноз ФП... подтверждается ЭКГ, амбулаторным мониторированием ЭКГ (например, телеметрия, Холтеровское мониторирование, регистраторы событий)...		
ЭКГ, амбулаторное мониторирование ЭКГ (например, телеметрия, Холтеровское мониторирование, регистраторы событий) и нагрузочные тесты могут использоваться для суждения об адекватности контроля ЧСС		
Мониторирование ЭКГ рассматривается при применении препаратов, удлиняющих интервал QT, или увеличении их дозы		

Рисунок 15. Мониторирование ЭКГ при желудочковых аритмиях. Рекомендации Европейского кардиологического общества (2015)

	Класс	Степень доказанности
У больных с предполагаемой или известной желудочковой тахикардией рекомендуется амбулаторное мониторирование ЭКГ в 12 отведениях для оценки интервала QT или смещений ST	I	A

сердечного ритма, важную информацию можно получить при оценке смещений сегмента ST в 12 отведениях и анализе продолжительности интервала QT.



ЛИТЕРАТУРА

1. Drew BJ, Califf RM, Funk M et al. Practice Standards for Electrocardiographic Monitoring in Hospital Settings. An American Heart Association Scientific Statement From the Councils on Cardiovascular Nursing, Clinical Cardiology, and Cardiovascular Disease in the Young: Endorsed by the International Society of Computerized Electrocardiology and the American Association of Critical-Care Nurses. *Circulation*, 2004, 110: 2721-2746.
2. Roffi M, Patrono C, Collet JP 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: 267-315.
3. Amsterdam EA, Wenger N, Brindis RG et al. 2014 AHA/ACC Guidelines for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*, 2014, 130: e344-e426.
4. Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2012, 33: 2569-2619.
5. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC*, 2013, 61: 485-510.
6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD 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. *Eur Heart J*, 2016, 37: 2933-3018.
7. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*, 2014, 35: 2383-2430.
8. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J*, 2016, 37: 2893-2962.
9. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*, 2015, 36: 2793-2867.

ПЕРВИЧНАЯ ПРОФИЛАКТИКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И АНТИТРОМБОЦИТАРНАЯ ТЕРАПИЯ

КЛИНИЧЕСКАЯ ЛЕКЦИЯ

Лечение низкими дозами ацетилсалициловой кислоты (АСК) (в монотерапии или в комбинации с другими антитромбоцитарными препаратами) на сегодняшний день является основой вторичной профилактики при ишемической болезни сердца. Длительная терапия низкими дозами АСК рекомендована больным со стабильной ишемической болезнью сердца, у пациентов, перенесших острый коронарный синдром с подъемом и без подъема сегмента ST, после реваскуляризации [1–3]. Необходимость антитромботической терапии в первичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений вызывает много вопросов. Имеющиеся в настоящее время рекомендации противоречивы – от полного отрицания необходимости терапии антиагрегантами до указания конкретных групп больных, которым должно быть рекомендовано назначение АСК [4, 5]. В основе столь противоречивых положений – данные клинических исследований. Единственным антиагрегантом, назначение которого обсуждается с целью первичной профилактики, является АСК. Применение АСК в первичной профилактике, как правило, приводит к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений, однако положительный эффект действия в значительной степени нивелируется возрастающим риском кровотечений, прежде всего желудочно-кишечных. Таким образом, проблема состоит в необходимости отбора больных, у которых польза от назначения антитромботической терапии превосходит бы риски, связанные с кровотечениями. Для оценки риска осложнений обычно используются шкалы риска.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые осложнения, первичная профилактика, ацетилсалициловая кислота.

L.O. MINUSHKINA, MD

Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow

PRIMARY PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE AND ANTIPLATELET THERAPY. CLINICAL LECTURE

Today, treatment with low doses of acetylsalicylic acid (ASA) (alone or in combination with other antiplatelet drugs) is the key element in the secondary prevention of coronary artery disease. Long-term therapy with low-dose ASA is recommended to patients with stable coronary artery disease, patients after acute coronary syndrome with or without ST segment elevation, and after revascularization. [1–3] The need for antithrombotic therapy in the primary prevention of cardiovascular events raises many questions. The currently available guidelines are contradictory – from complete denial of the need for antiplatelet therapy to designation of the specific groups of patients for whom ASA treatment is recommended. [4, 5] Findings of clinical trials underlie those contradictory opinions. ASA is the only antiplatelet agent the administration of which is debated for primary prevention. Administration of ASA in primary prevention usually results in a reduced risk of cardiovascular complications, but the positive effect is largely offset by an increased risk of bleeding, particularly gastrointestinal. Therefore, the challenge is in the selection of patients for whom the benefit from antithrombotic therapy could outweigh the risks associated with bleeding. Risk scores are commonly used to assess the risk of complications.

Keywords: cardiovascular complications, primary prevention, acetylsalicylic acid.

ОЦЕНКА РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений в нашей стране обычно используется европейская шкала оценки риска SCORE. Существуют и другие шкалы риска. Это американская шкала ASCVD, британская QRISK, шкалы Рейнолдс, PROCAM и некоторые другие. Эти шкалы отличаются между собой по количеству учитываемых в них факторов риска, категориям больных, для которых шкала предназначена, оцениваемым неблагоприятным исходам и т. д. Сравнение диагностической ценности различных шкал обычно проводится по площади под кривой «чувствительность – специфичность».

Шкала SCORE оценивает риски сердечно-сосудистой смертности за 10 лет. Эта шкала предназначена для оценки риска у лиц 40–65 лет. Среди факторов риска она учитывает возраст, пол, уровень систолического артериального давления, уровень общего холестерина и холестерина ЛВП, а также факт курения. Критерием очень высокого риска считается 10%-ный риск смерти за 10 лет. Шкала SCORE имеет 2 основные модификации для стран с высоким и низким сердечно-сосудистым риском. Площадь под кривой «чувствительность – специфичность» составляет для мужчин 0,76, для женщин – 0,79. Исследования по валидации этой шкалы показывают ее диагностическую ценность 0,66–0,74. К преимуществам шкалы SCORE относят ее простоту, учет наиболее распро-

страненных факторов риска. Существует модификация шкалы SCORE, преобразующая данные о риске фатальных сердечно-сосудистых событий в понятие «сосудистый возраст» для дополнительной мотивации больных и улучшения компетентности к терапии. Вместе с тем существует и ряд недостатков и ограничений. К ним относят и достаточно ограниченный диапазон оцениваемых возрастов, и учет сравнительно небольшого набора факторов риска. Так, например, шкала SCORE не учитывает такой значимый фактор, как снижение функции почек или наличие у больного сахарного диабета. Кроме того, оценка только уровня сердечно-сосудистой смертности не всегда коррелирует с риском других осложнений и совсем не учитывает церебральные осложнения. В отличие от шкалы SCORE, например, шкала PROCAM позволяет отдельно оценить риск коронарных и церебральных событий у женщин [6].

Сейчас количество факторов, ассоциированных с тяжестью и риском осложнений при атеросклерозе, постоянно расширяется. Появляются новые биохимические и инструментальные маркеры осложнений. Так, современные исследования позволяют отнести к маркерам риска индекс коронарного кальция, толщину комплекса интима-медиа сонных артерий, скорость распространения пульсовой волны или некоторые другие характеристики сосудистой жесткости. К биохимическим маркерам риска может быть отнесен уровень С-реактивного белка, определенный высокочувствительным методом, уровень гликозилированного гемоглобина. Два этих маркера учитывает система оценки сердечно-сосудистых рисков Рейнолдса. Эта шкала позволяет оценить 10-летний риск инфаркта, инсульта, реваскуляризации и сердечно-сосудистой смерти на основе данных о возрасте, поле, семейном анамнезе, уровне холестерина и ЛВП, высокочувствительного С-реактивного белка и гликозилированного гемоглобина [7].

Наиболее подробной и учитывающей наибольшее число факторов риска представляется шкала QRISK, рассчитанная на основе исследований, проведенных в Великобритании. Эта шкала позволяет оценивать риск у лиц от 35 до 74 лет. Современные модификации учитывают, наряду с классическими факторами, наличие отягощенного семейного анамнеза, проведение антигипертензивной терапии, наличие сахарного диабета, этнические особенности, наличие хронических заболеваний (системных аутоиммунных болезней, хронической болезни почек, мерцательной аритмии). Шкала QRISK рассчитывает риск всех сердечно-сосудистых осложнений. Диагностическая ценность для мужчин достигает 0,79, для женщин – 0,82 [8].

Одной из наиболее новых шкал является применяемая с 2013 г. американская шкала ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease). Эта система учла риск церебральных и коронарных осложнений. К преимуществам ее относится также возможность учесть этническую принадлежность больного, наличие сахарного диабета, факта антигипертензивной терапии. Высокий риск (>10%) больных с сердечно-сосудистыми осложнениями означает необходимость

следовать стратегии первичной профилактики ABCS (Aspirin, Blood pressure, Cholesterol, Smoking), предусматривающую назначение по показаниям АСК, контроль за артериальным давлением, снижение холестерина и отказ от курения [9].

В каких случаях антитромбоцитарная терапия нужна в первичной профилактике? Ответ на этот вопрос определяется конкретной клинической ситуацией, наличием у больного сопутствующих заболеваний – артериальной гипертензии, диабета, бессимптомного атеросклероза и общей оценкой риска. Рассмотрим ряд клинических ситуаций.

БОЛЬНОЙ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии 2013 г. [5] предусматривают назначение АСК больным с АГ с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, а также при снижении функции почек при условии хорошего контроля за АД. Эта рекомендация основана на результатах исследования HOT, субанализ которого показал, что наиболее значимую эффективность применение АСК имеет у больных с уровнем креатинина выше 1,3 мг/дл, АД выше 180/107 мм рт. ст. и у больных с высоким и очень высоким риском [10]. Именно в этих группах польза от назначения АСК превышала риск кровотечений. Сейчас как основной маркер снижения функции почек рассматривается не уровень креатинина, а скорость клубочковой фильтрации (СКФ). На основе данных HOT можно рекомендовать АСК больным со СКФ ниже 45 мл/мин/1,73 м² [11].

Наиболее подробной и учитывающей наибольшее число факторов риска представляется шкала QRISK, рассчитанная на основе исследований, проведенных в Великобритании. Эта шкала позволяет оценивать риск у лиц от 35 до 74 лет

Фигурирующее в рекомендациях условие хорошего контроля артериального давления подразумевает профилактику внутричерепных геморрагий (ВЧГ). Это осложнение антитромботической терапии имеет довольно низкий абсолютный риск, но является, как правило, тяжелым и инвалидизирующим. Нужно отметить, что практически любые антитромботические препараты увеличивают риск ВЧГ. К факторам, способствующим ВЧГ, относят также возраст, наличие АГ, мальформаций, микроаневризм. Уровень артериального давления является при этом практически единственным модифицируемым фактором. Эффективное снижение АД приводит к снижению риска ВЧГ в 2 раза. Метаанализы, изучавшие соотношение дозы АСК и риск ВЧГ, не выявили какой-либо закономерности [12].

Ключевым моментом в определении показаний к АСК является выделение групп больных высокого риска. Нужно отметить, что имеющиеся шкалы оценки риска, и прежде всего SCORE, не учитывают признаков поражения органов-мишеней при АГ. У больных с ХБП, гипертрофией

миокарда левого желудочка (ГЛЖ), сосудистыми поражениями риск может отличаться от табличного. Соответственно, выше оказывается и эффективность антитромботической терапии. Иллюстрацией дополнительной эффективности АСК у больных с ГЛЖ может быть субанализ данных исследования LIFE, где у больных с ГЛЖ добавление к лозартану АСК существенно снижало сердечно-сосудистые риски у больных с ГЛЖ [13]. В качестве дополнительного критерия, позволяющего выделить группу больных с показаниями к назначению АСК с целью первичной профилактики, может быть использован, например, индекс коронарного кальция. Такие данные были получены при анализе данных исследования Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis [14].

Американские рекомендации по первичной профилактике имеют существенное отличие от европейских. Они предлагают рассматривать в качестве дополнительных показаний к назначению АСК наличие факторов риска колоректального рака. Исследования в области первичной профилактики выявили, что длительная терапия АСК приводит не только к снижению риска сердечно-сосудистых осложнений, но и риска некоторых онкологических заболеваний, прежде всего рака толстого кишечника [15]. Эти эффекты удается проследить только при достаточно длительной терапии АСК – более 5 лет. Терапия АСК рекомендована лицам 50–59 лет с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (>10% по шкале ASCVD), не имеющих факторов риска желудочно-кишечных кровотечений, с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10 лет. Также индивидуально можно рассмотреть назначение АСК лицам 60–69 лет. Условие ожидаемой продолжительности жизни должно обеспечить профилактику не только сердечно-сосудистой, но и общей смертности.

ПРИМЕНЕНИЕ АСК У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

У больных с сахарным диабетом не вызывает сомнений польза от назначения АСК при наличии ИБС или других форм симптомного атеросклероза разных локализаций. Необходимость антитромбоцитарной терапии у больных с сахарным диабетом с целью первичной профилактики не очевидна. С одной стороны, больной с диабетом и хотя бы одним из дополнительных факторов риска (возраст, гипертония, курение, отягощенный семейный анамнез) – это больной с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. С другой стороны, риск желудочно-кишечных кровотечений у больных с диабетом очень высок. Кроме того, у больных диабетом из-за изменений слизистой ЖКТ снижается биодоступность препаратов. Таким образом, наличие у больного сахарного диабета не означает, что АСК должна обязательно быть назначена. Применение низких доз АСК у больных с диабетом должно базироваться на индивидуальной оценке риска. Высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений имеют больные с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа, мужчины старше 50 лет и женщины старше 60 лет, имею-

щие хотя бы 1 дополнительный фактор риска (гипертония, дислипидемия, отягощенный семейный анамнез, курение, альбуминурия). Именно для этих групп больных может быть рассмотрена возможность назначения АСК для первичной профилактики [16].

Атеросклероз сонных артерий диагностируется чаще всего при цветном дуплексном сканировании. К признакам атеросклероза относят увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий более 0,9 мм или обнаружение бляшек

У больных с доказанным высоким риском сердечно-сосудистых осложнений перед назначением АСК нужно убедиться в отсутствии факторов риска желудочно-кишечных кровотечений. Если решение о назначении препарата принято, то для улучшения биодоступности препарата не рекомендуется использование кишечнорастворимых форм. Для того чтобы сделать терапию АСК более безопасной должны использоваться наименьшие возможные дозы АСК (75–100 мг). При этом для профилактики ЖКК можно использовать ингибиторы протонной помпы. Терапию АСК лучше не сочетать при этом с другими препаратами, способными вызвать поражение ЖКТ или кровотечения, – НПВС, глюкокортикоидами и пр.

БОЛЬНЫЕ С БЕССИМПТОМНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Асимптомный атеросклероз сейчас выявляется достаточно часто. Клинически значимым стенозированием сонных артерий, увеличивающим риск сердечно-сосудистых осложнений и инсультов, является стеноз более 50%. Частота выявления такого стеноза – 0,2% у мужчин старше 50 лет и 7,5% у лиц старше 80 лет. Частота выявления нестенозирующего атеросклероза сонных артерий у лиц старше 55 лет составляет 25–55%. Наиболее простым тестом, позволяющим диагностировать атеросклероз сосудов нижних конечностей, является лодыжечно-плечевой индекс, который введен как рекомендуемое исследование для больных с АГ. Снижение индекса менее 0,9 говорит о наличии асимптомного поражения периферических артерий.

Атеросклероз сонных артерий диагностируется чаще всего при цветном дуплексном сканировании. К признакам атеросклероза относят увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий более 0,9 мм или обнаружение бляшек.

Более частое выявление асимптомного атеросклероза ставит вопросы о необходимости назначения АСК у этих пациентов. Разные источники дают различные ответы на этот вопрос. Так, например, в Руководстве Европейского общества кардиологов по профилактической кардиологии особо отмечается, что ряд исследований, включавших больных с асимптомным атеросклерозом, не продемонстрировали доказательств пользы назначения АСК (Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trial) [6].

Наиболее четкие рекомендации по назначению антитромботической терапии у больных с различными проявлениями атеросклероза дают рекомендации Американского колледжа грудных врачей 2012 года. В них указано, что больные с периферическим атеросклерозом, в том числе и бессимптомным, должны получать АСК в дозе 75–150 мг/сут. Для каротидного атеросклероза подчеркивается, что АСК должна назначаться независимо от наличия или отсутствия клинической симптоматики. Оптимальная медикаментозная терапия для больных с асимптомным каротидным атеросклерозом должна включать контроль за основными факторами риска (снижение АД, лечение сахарного диабета и дислипидемии), а также назначение низких доз АСК. Дозы АСК должны составлять при этом 75–150 мг/сут. Такая терапия может влиять на прогрессирование каротидного атеросклероза [17].

Эта рекомендация базируется на результатах нескольких наиболее полных метаанализов эффективности АСК в первичной профилактике. Согласно данным литературы, назначение АСК у больных с субклиническим атеросклерозом различной локализации предотвращает 19–31 случай сосудистых смертей на 1 000 леченых.

Терапия АСК может быть полезна и в период подготовки больных к вмешательствам на сонных артериях. У больных с тяжелым асимптомным или умеренным симптомным каротидным стенозом лечение АСК до эндартериэктомии улучшало исходы вмешательства (уменьшало количество неврологических и кардиологических осложнений). При этом не отмечено роста геморрагических осложнений.

БЕЗОПАСНОСТЬ НАЗНАЧЕНИЯ АСК

Широкое применение АСК делает особенно актуальной задачу оценки риска осложнений антитромбоцитарной терапии и поиск возможных путей профилактики этих осложнений [18].

Ульцерогенное действие АСК складывается из прямого повреждающего действия кислоты на слизистую оболочку ЖКТ и воздействия на синтез простагландинов. В синтезе простагландинов участвует фермент циклооксигеназа 1-го типа, которую и блокируют НПВС, в т. ч. и АСК. Простагландин Е2 улучшает микроциркуляцию стенки ЖКТ, стимулирует синтез слизи и бикарбонатов, являющихся основным защитным барьером слизистой оболочки, нейтрализующим действие пепсина, желчных кислот и соляной кислоты. В целом при популяционной оценке риска, связанного с приемом НПВС, оказалось, что прием низких доз АСК несет за собой даже несколько меньший риск кровотечений из ЖКТ, чем НПВС.

К основным факторам риска развития поражений ЖКТ при терапии АСК относятся: наличие пептических язв и кровотечений в анамнезе, возраст больных старше 65 лет, одновременное употребление алкоголя и табака, сопутствующее применение кортикостероидов, антитромбоцитарных или антикоагулянтных препаратов и антидепрессантов из группы ингибиторов обратного захвата серотонина, а также инфекция *Helicobacter Pylori*. Для больных

высокого риска могут быть рассмотрены дополнительные меры по обеспечению безопасности терапии АСК.

В большинстве имеющихся руководств рекомендуется назначение АСК в дозе 75–100 мг. Прием любых дозировок АСК сопровождается увеличением риска поражений ЖКТ, однако с увеличением дозы препарата риск появления поражений ЖКТ возрастает. При анализе частоты кровотечений у больных, получавших 75, 150 и 300 мг АСК, было показано, что риск осложнений возрастал в 2,3, 3,3 и 3,9 раза соответственно. Таким образом, для уменьшения риска осложнений должна использоваться минимальная из эффективных доз АСК. С точки зрения профилактики ЖКК нежелательно использовать в рутинной практике дозы АСК больше чем 81 мг/сут. Для нашей страны минимальной эффективной из возможных доз является доза 75 мг/сут.

В качестве одной из мер по профилактике кровотечений иногда рассматривается замена АСК на клопидогрел. Нужно отметить, что подобного рода замена оказывается неэффективной, особенно тогда, когда речь идет о применении АСК в тех небольших дозах, которые сейчас используются в кардиологической практике. Данные о большей безопасности клопидогрела были получены при сравнении с терапией АСК в дозах более 300 мг/сут. Антитромбоцитарные препараты, в том числе и клопидогрел, блокируя рецепторы тромбоцитов, снижают их активность, что приводит к снижению активности некоторых факторов роста, ассоциированных с активацией тромбоцитов. Это ведет к замедлению репарации дефектов слизистой, а непосредственное блокирование тромбоцитарного звена гемостаза провоцирует кровотечения из ЖКТ. Кроме того, клопидогрел может блокировать активность эндотелиального фактора роста, что приводит к нарушению ангиогенеза, процессов заживления язв и приводит к увеличению риска язвообразования.

Более эффективны и широко используются, особенно у больных с высоким риском кровотечений препараты из группы ингибиторов протонной помпы (ИПП).

При использовании кишечнорастворимых форм АСК, из которых АСК высвобождается в тонком кишечнике, биодоступность может снижаться за счет гидролиза АСК с участием кишечных гидролаз и щелочной среды кишечника

Другим подходом к профилактике поражений ЖКТ при лечении АСК является использование «защищенных» лекарственных форм АСК. К таким формам относят кишечнорастворимые и буферные, в которых АСК сочетается с невсасывающимися антацидами. Данные об эффективности и безопасности этих форм противоречивы.

Показано, что применение кишечнорастворимых форм АСК не снижает существенно риск эрозивно-язвенных поражений ЖКТ, а растворимые шипучие формы АСК могут этот риск даже повышать. При эндоскопической оценке воздействия разных форм АСК (с кишечнорастворимой оболочкой или буферных форм) оказалось, что при

использовании кишечнорастворимых форм существенно увеличивается частота поражения тонкого кишечника. Это касается и эрозивных, и язвенных поражений.

АСК адсорбируется из желудка путем пассивной диффузии в негидролизованном виде. Условием этого является сохраненная кислая среда желудка, обеспечивающая низкую скорость гидролиза АСК. Это обеспечивает биодоступность АСК около 50%. При использовании кишечнорастворимых форм АСК, из которых АСК высвобождается в тонком кишечнике, биодоступность может снижаться за счет гидролиза АСК с участием кишечных гидролаз и щелочной среды кишечника. Следствием этого является сниженная блокада образования тромбосана А2 при использовании кишечнорастворимых форм по сравнению с обычными. Нужно отметить, что современные буферные формы АСК содержат достаточно небольшие количества антацида, не влияющие существенно на биодоступность АСК. Использование буферных форм, содержащих невсасывающиеся антациды, существенно снижает повреждающий потенциал в отношении слизистой желудка, ведет к уменьшению симптомов диспепсии, связанный с приемом препарата, что улучшает комплаентность больных.

Чаще всего для профилактики медикаментозно обусловленных поражений ЖКТ используются различные блокаторы желудочной секреции, антациды, синтетические

аналоги простагландинов. Наиболее эффективны и широко используются, особенно у больных с высоким риском кровотечений, препараты из группы ингибиторов протонной помпы (ИПП). С точки зрения профилактики поражений ЖКТ могут использоваться любые препараты этой группы. Потенциально возможные фармакокинетические взаимодействия, как правило, не сказываются на клинической эффективности антитромботических препаратов.

Еще один подход к профилактике желудочно-кишечных кровотечений связан с проведением эрадикации Нр-инфекции. Больным с желудочно-кишечным кровотечением в анамнезе при необходимости проведения антиагрегантной терапии рекомендуется проведение обследования для выявления Нр-инфекции и проведения эрадикационной терапии.

Таким образом, ключевое значение в решении о назначении АСК с целью первичной профилактики имеет соблюдение баланса пользы и рисков, связанных с кровотечениями. С точки зрения большей безопасности терапии имеет значение хороший контроль за артериальным давлением, использование наименьших эффективных доз АСК и применение ИПП для профилактики поражений ЖКТ у больных высокого риска. Продолжающиеся в настоящее время исследования позволят уточнить показания и стратегию применения АСК для первичной профилактики.



ЛИТЕРАТУРА

- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F et al. Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology. 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 Jan 14, 37(3): 267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320. PubMed PMID: 26320110.
- Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Badano LP, Blömmström-Lundqvist C, Borger MA. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2012 Oct, 33(20): 2569-2619.
- Kolh P, Windecker S. ESC/EACTS myocardial revascularization guidelines 2014. *Eur Heart J*, 2014 Dec 7, 35(46): 3235-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehu422.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, 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 Aug 1, 37(29): 2315-81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M; Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press*, 2014 Feb, 23(1): 3-16.
- Gielen S, De Backer G, Piepoli M, Wood D. ESC Textbook of Preventive Cardiology. Oxford University Press, 2015, 351 p.
- Móczár C. Comparison of SCORE and Reynolds cardiovascular risk assessments in a cohort without cardiovascular disease. *Orv Hetil*, 2013 Oct 27, 154(43): 1709-12.
- Collins GS, Altman DG. An independent external validation and evaluation of QRISK cardiovascular risk prediction: a prospective open cohort study. *BMJ*, 2009 Jul 7, 339: b2584.
- Wenger NK. Prevention of cardiovascular disease: highlights for the clinician of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association guidelines. *Clin Cardiol*, 2014 Apr, 37(4): 239-51. doi: 10.1136/bmj.b2584. PubMed PMID: 19584409.
- Zanchetti A, Hansson L, Dahlöf B. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens*, 2002 Nov, 20(11): 2301-2307.
- Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, Cass A, Turnbull F, Gallagher MP. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 2010 Sep 14, 56(12): 956-965.
- Sutcliffe P, Connock M, Gurung T. Aspirin for prophylactic use in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: a systematic review and overview of reviews. *Health Technology Assessment*, 2013, 17(43): 2-4.
- Fossum E, Dahlöf B, Kjeldsen SE, Devereux RB, Julius S, Snapinn SM. The interaction between aspirin and losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. a losartan intervention for endpoint reduction (LIFE) substudy. *J Hypertens*, 2003, 21(Suppl 4): S118.
- Miedema MD, Duprez DA, Misialek JR, Blaha MJ, Nasir K, Silverman MG. Use of coronary artery calcium testing to guide aspirin utilization for primary prevention: estimates from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2014 May, 7(3): 453-460.
- Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: Recommendation Statement. *Am Fam Physician*, 2016 Oct 15, 94(8).
- Patrono C, Rocca B. Type 2 Diabetes, Obesity, and Aspirin Responsiveness. *J Am Coll Cardiol*, 2017 Jan 5, pii: S0735-1097(16)37320-X. doi: 10.1016/j.jacc.2016.11.049. [Epub ahead of print].
- Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, Guterman DD, Sonnenberg FA, Alonso-Coello P, et al. Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2012 February, 141(2 Suppl): e637S-e668S.
- Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*, 2008 Oct 28, 52(18): 1502-17. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.002.

Д.А. ДОРОШЕНКО^{1,2}, к.м.н., А.Р. ЗУБАРЕВ², д.м.н., профессор, О.Б. ЛАПОЧКИНА¹¹ Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы² Российский научно-исследовательский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

СУБКЛИНИЧЕСКАЯ СИСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ БЕЗ ПРОТЕИНУРИИ

ВОЗМОЖНОСТИ ЭХОКАРДИОГРАФИИ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ

В статье представлены основные патофизиологические механизмы, связанные с развитием осложнений беременности на фоне артериальной гипертензии у пациенток без клинических проявлений дисфункции левого желудочка, показаны возможности спекл-трекинг эхокардиографии в выявлении латентной систолической дисфункции левого желудочка у беременных на фоне преэклампсии, не сопровождающейся протеинурией.

Цель. Определить ранние маркеры систолической дисфункции левого желудочка у беременных с преэклампсией без протеинурии по данным спекл-трекинг эхокардиографии.

Материал и методы. 100 беременных с преэклампсией сроком гестации 29–40 нед. разделены на 2 группы: 1-я группа – 50 пациенток без артериальной гипертензии в анамнезе, 2-я группа – 50 пациенток с артериальной гипертензией в анамнезе (без явлений протеинурии во время беременности). Всем пациенткам эхокардиография с оценкой функции кардиомиоцитов методом спекл-трекинг выполнялась на ультразвуковых сканерах Aplio™ 500 и Aplio™ Artida компании Toshiba.

Результаты. Фракция выброса левого желудочка в группах достоверно не отличалась, в то время как показатели продольной, радиальной и циркулярной деформации различались между группами, при этом наименьшие показатели характеризовали глобальную продольную деформацию.

Выводы. В оценке функции левого желудочка у беременных с преэклампсией без суточной протеинурии недостаточно ориентироваться на традиционные параметры, смещая акценты в сторону производных силы, скорости и времени. Изучение миокарда с помощью спекл-трекинг эхокардиографии способствует обнаружению субклинической дисфункции левого желудочка у пациенток с артериальной гипертензией без суточной протеинурии.

Ключевые слова: преэклампсия, артериальная гипертензия, деформация миокарда, спекл-трекинг эхокардиография, фракция выброса, протеинурия.

D.A. DOROSHENKO^{1,2}, A.R., ZUBAREV², O.B. LAPOCHKINA¹¹ O.M. Filatov City clinical hospital № 15, Moscow, Russia; ² N.I. Pirogov National Research Medical University, Moscow, Russia

SUBCLINICAL SYSTOLIC DYSFUNCTION OF THE LEFT VENTRICLE IN PREECLAMPTIC WOMEN WITHOUT PROTEINURIA. THE POSSIBILITIES OF ECHOCARDIOGRAPHY IN EARLY DIAGNOSIS

The article presents the main pathophysiological mechanisms associated with the development of complications of pregnancy against the background of arterial hypertension in patients without clinical manifestations of left ventricular dysfunction, the possibilities of speckle tracking of echocardiography in revealing latent systolic dysfunction of the left ventricle in pregnant women on the background of preeclampsia not accompanied by proteinuria are shown.

Goal. To identify early markers of left ventricular systolic dysfunction in pregnant women with preeclampsia without proteinuria according to speckle tracking echocardiography.

Material and methods. 100 pregnant women with hypertension and a gestation period of 29–40 weeks are divided into 2 groups: 1 st group – 50 patients without an arterial hypertension in the anamnesis, 2 nd group – 50 patients with an arterial hypertension in the anamnesis (without the proteinuria during pregnancy). For all patients, echocardiography with evaluation of cardiomyocyte function by speckle-tracking was performed on ultrasonic scanners Aplio™ 500 and Aplio™ Artida from Toshiba

Results. Ejection fraction of the left ventricle in the groups was not significantly different, while the longitudinal, radial and circular deformation parameters differed between the groups, with the lowest values characterizing the global longitudinal deformation.

Conclusions. In assessing the function of the left ventricle in pregnant women with preeclampsia without diurnal proteinuria, it is not enough to focus on traditional parameters, shifting the emphasis towards derivatives of force, speed and time. Study of myocardium with the help of speckle tracking echocardiography promotes the detection of subclinical left ventricular dysfunction in patients with arterial hypertension without daily proteinuria.

Keywords: preeclampsia, arterial hypertension, myocardial deformation, speckle tracking echocardiography, ejection fraction, proteinuria.

ТЕРМИНОЛОГИЯ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

В настоящее время терапии артериальной гипертензии (АГ) во время беременности придается особое значе-

ние [1–4]. В то же время достаточно хорошо изучен патогенез тяжелого осложнения беременности, протекающего на фоне повышения артериального давления (АД) – преэклампсии (ПЭ), где ведущее значение отводится сочетанию факторов: торможению инвазии цито-

трофобласта в спиральные артерии матки, дисфункции эндотелия, оксидантному стрессу, гиперкоагуляции, нарушению микроциркуляции [1–9]. Известно, что изменения в формирующейся плаценте в конечном итоге приводят к ее гипоксии и способствуют развитию плацентарной недостаточности, а распространяясь на жизненно важные органы беременной, формируют специфические клинические проявления ПЭ. Доказано [5], что при рано начавшейся ПЭ частота различных осложнений в 1,5–3,4 раза выше, чем при ее позднем проявлении. Согласно рекомендациям Э.К. Айламазяна и М.А. Репиной [1], степень тяжести ПЭ ассоциируется с наличием протеинурии. В то же время у некоторых пациенток с эклампсией протеинурия отсутствует [4, 5, 8]. Различают ПЭ умеренной и тяжелой степени, ПЭ на фоне ранее существовавшей АГ, гестационную АГ и далее – эклампсию [3].

До сих пор остается открытым вопрос поражения миокарда и его патогенеза при АГ во время беременности и ПЭ [10]. Большинство авторов указывают на сохраненную фракцию выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) у пациенток с ПЭ и АГ, однако при оценке ФВ в должной мере не проводится оценка систолической функции ЛЖ [3, 11, 12].

Работы по оценке систолической функции сердца, в т.ч. у пациентов с сохраненной ФВ, проводились под руководством академика РАН В.А. Сандрикова [3, 12, 13]. В них были определены критерии эффективности терапии у пациентов различных нозологических групп на основании оценки динамики данных спекл-трекинг эхокардиографии (Эхо-КГ) в режиме 2DT, была показана невысокая информативность ФВ, доказана целесообразность расчета крайне актуальных для миокарда производных силы, времени и скорости с оценкой динамики сокращения миокардиальных волокон в продольном, циркулярном и радиальном направлениях [3, 12, 14–23].

Цель исследования – определить ранние маркеры систолической дисфункции ЛЖ у беременных с преэклампсией без протеинурии по данным спекл-трекинг эхокардиографии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 100 беременных с преэклампсией в возрасте $28,7 \pm 6,2$ года, наблюдавшихся в

специализированном роддоме при ГКБ № 15 им. О.М. Филатова.

Исходя из данных анамнеза (наличие АГ), пациентки были разделены на 2 группы: 1-я группа – 50 пациенток без АГ в анамнезе, 2-я группа – 50 пациенток с АГ до беременности (в пределах АГ 1 ст. на протяжении 3 лет до беременности). Распределение пациенток по группам с учетом возраста, срока гестации, цифр АД представлено в *таблице 1*.

Все пациентки, включенные в исследование, имели синусовый ритм и первую беременность. Критерием исключения была многоплодная беременность, при которой значительно ухудшался размер акустического окна, что затрудняло оценку в режиме серой шкалы и 2DT.

Группу контроля составили 50 беременных пациенток аналогичного срока гестации с нормальной систолической и насосной функцией сердца, а также нормальными показателями деформационных свойств миокарда. Данные в группе контроля совпадают с данными, полученными у беременных другими исследователями [19–24].

В режиме мониторинга оценивали частоту сердечных сокращений (ЧСС) в 12 отведениях на аппарате Schiller Cardiovit AT-1 (Schiller Healthcare India Ltd). Суточный мониторинг ЧСС и АД выполняли на бифункциональном мониторе МЭКГ-ДП-НС-01 (ДМС, Россия). Эхо-КГ выполняли на ультразвуковых сканерах Aplio Artida и Aplio 500 (Toshiba Medical System Corporation, Япония). Эхо-КГ выполняли по общепринятому протоколу с оценкой размеров полостей, внутрисердечной гемодинамики, систолической и насосной функции сердца, с обязательным индексированием показателей. В режимах 2DT оценивали глобальную продольную (GLS), радиальную (GRS), циркулярную (GCS) систолическую деформацию. Кинопетли формировали исходя из 16-сегментной модели ЛЖ по R. Lang [25]. Анализ параметров осуществлялся с помощью софта Wall Motion Tracking (WMT). Результаты изучения GLS, GCS, GRS представлялись в виде абсолютных величин параметров (*pus.*). Статистический анализ полученных результатов выполнялся с помощью программы 9.3 (SAS institute Inc., Cary, NC). Описательные статистические данные представлены как пропорция или средний диапазон вероятного отклонения. Сравнения между группами были сделаны с помощью Хи-квадрата или точного кри-

Таблица 1. Характеристика обследованных пациенток

Параметр	1-я группа	2-я группа	Различия с контролем	Контроль	Различия между группами
Возраст, годы	$28,4 \pm 4,50$	$30,4 \pm 5,7$	-	-	-
Срок гестации, недели	$36,7 \pm 2,31$	$36,8 \pm 2,30$	-	-	-
САД, ммHg	$127,3 \pm 5,42$	$135,4 \pm 4,88$	1,2*	$112 \pm 3,90$	-
ДАД, ммHg	$70,2 \pm 4,38$	$86,2 \pm 4,30$	2*	$69,9 \pm 3,4$	1-2*

* $p < 0,05$. Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление

Рисунок. Нормальные значения GLS, GCS, GRS в режиме 2DT



терия Фишера для категориальных переменных и теста суммы рангов Вилкоксона для непрерывных переменных. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За время нашего исследования Эхо-КГ была выполнена у 130 беременных женщин с ПЭ (группа контроля набрана раньше), однако у 30 пациенток (не включены в анализ) адекватно анализировать данные в 2DT не представлялось возможным из-за невысокого качества серошального изображения. В данном исследовании не оценивали параметры деформации миокарда в режиме 3DT, что существенно укорачивало время исследования, приближая его к комфортному для беременных женщин.

Группы 1-я и 2-я достоверно не отличались по возрасту и сроку гестации (табл. 1). Различий по величине систолического АД между группами также выявлено не было, однако пациентки с ПЭ, у которых АГ диагностировали до беременности, имели более высокие цифры диастолического АД, чем в 1-й группе.

По величине объемов ЛЖ, ФВ и сердечного выброса (СВ) между пациентками 1-й и 2-й групп и группой кон-

троля достоверных различий не было выявлено (табл. 2), однако мы предполагаем, что систолическая дисфункция миокарда присутствует у всех пациенток с ПЭ, в т. ч. при нормальных значениях ФВ и нормальной насосной функции сердца. Полученные нами показатели деформации миокарда ЛЖ у здоровых беременных (контрольная группа) не отличались от показателей здоровых небеременных пациенток.

Показатели GLS были достоверно ниже у женщин с ПЭ на фоне существовавшей до беременности АГ по сравнению с контрольной группой, однако 1-я и 2-я группы по величине GLS значимо не различались ($p = 0,04$). По сравнению с контролем у пациенток 2-й группы отмечалось увеличение GSC и GRS, а у беременных 1-й группы было отмечено только повышение GCS. Достоверных различий между группами на основании данных 2DT не было получено.

Уменьшение показателей GLS во 2-й группе, вероятнее всего, является проявлением нарушения раннего продольного расслабления кардиомиоцитов, в то время как изменения, которые наблюдались в параметрах радиальной и циркулярной деформации, носили компенсаторный характер, однако целостную картину (по сути, равнодействующую сил) в режиме 2DT получить

Таблица 2. Инструментальные данные пациенток и группы контроля

Параметр	1-я группа, n = 50	2-я группа, n = 50	Различия с контролем	Контроль (2D), n = 50	Различия между группами
КДО ЛЖ, мл	98,9 ± 11,82	97,5 ± 10,5	-	89 ± 12	-
КСО ЛЖ, мл	37,92 ± 6,22	37,4 ± 6,14	-	32 ± 8	-
ФВ ЛЖ, %	63,5 ± 3,22	62,7 ± 3,26	-	65 ± 5	-
СВ, л/мин	4,48 ± 0,54	4,30 ± 0,70	-	4,6 ± 0,62	-
GLS, %	-15,10 ± 1,4	-13,40 ± 1,50	2*	-17,0 ± 0,4	-
GCS, %	-24,01 ± 2,2	-23,40 ± 2,1	1,2*	-17,4 ± 0,5	-
GRS, %	33,6 ± 2,3	36,81 ± 1,22	2*	33,1 ± 1,4	-

* – $p < 0,05$. Примечание: КДО ЛЖ – конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО ЛЖ – конечно-систолический объем левого желудочка, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, СВ – сердечный выброс, GLS – глобальная продольная систолическая деформация, GRS – радиальная систолическая деформация, GCS – циркулярная систолическая деформация

проблематично. Для более глубокой оценки может быть полезен анализ global area (в режиме 3DT), что было продемонстрировано нами в параллельном исследовании, однако оценка GAS существенно увеличивала время исследования [26, 27], что не позволяло рутинно использовать анализ GAS у беременных, в отличие от параметров 2DT.

Следует отметить, что анализ движения кардиомиоцитов в режиме 2DT (GLS) может служить инструментом оценки скрытой систолической дисфункции миокарда ЛЖ во время беременности, однако малый стаж АГ до беременности в сочетании с невысокими цифрами АД (2-я группа) не позволил получить достоверных различий этого параметра между 1-й и 2-й группами.

ВЫВОДЫ

Систолическая функция ЛЖ у беременных с ПЭ должна быть оценена комплексно, с включением параметров спекл-трекинг эхокардиографии, что способствует выявлению субклинического поражения миокарда, несмотря на нормальные значения фракции выброса, отсутствие признаков ремоделирования миокарда и протеинурии.

Все пациентки с ПЭ без протеинурии с выявленной до беременности АГ в той или иной мере имеют проявления латентной систолической дисфункции миокарда ЛЖ.

Изменения деформационных свойств миокарда у пациенток с ПЭ, вероятнее всего, происходят из-за ПЭ и не являются следствием беременности.



ЛИТЕРАТУРА

- Айламазян Э.К., Репина М.А. Комментарии к клиническому протоколу «Гипертензия во время беременности, преэклампсия, эклампсия». *Журн акуш и женск бол*, 2012, 61(5): 3-9.
- Акушерство: Национальное руководство. Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007, 444.
- Российские рекомендации. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. М.: Всероссийское научное общество кардиологов, 2013, 40.
- Савельева Г.М., Шалина Р.И., Курцер М.А., Штабницкий А.М., Куртенок Н.В., Коновалова О.В. Эклампсия в современном акушерстве. *Акуш и гин*, 2010, 6: 4-9.
- Шалина Р.И. Гестоз. Современное состояние вопроса. *Акуш и гин*, 2007, 5: 27-33.
- Шилов А.М., Мельник М.В. Артериальная гипертензия и реологические свойства крови. М.: БАРС, 2005.
- Haram J, Svendsen E, Abildgaard U. The Hellp Syndrome, clinical issues and management. *ABMC Pregnancy Childbirth*, 2009, 9: 8.
- Martin JN Jr, Rose CH, Briery CM. Understanding and managing Hellp Syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am J Obstet Gynecol*, 2006, 195(4): 914-934.
- Melchiorre K, Sutherland GR, Baltabaeva A, Liberati M, Thilaganathan B. Maternal cardiac dysfunction and remodeling in women with preeclampsia at term. *Hypertension*, 2011, 57: 85-93.
- Tyldum EV, Backe B, Stoylen A, Slordahl SA. Maternal left ventricular and endothelial functions in preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2012, 91: 566-573.
- Сандриков В.А., Завалишин Н.Н., Чижов А.И., Рыкунов И.Е. Теоретические и практические подходы к инвазивной оценке сократительного миокарда и насосной функции левого желудочка сердца. *Анналы НЦХ РАМН*, 1995, 4: 2-28.
- Сандриков В.А., Кулагина Т.Ю., Гаврилов А.В. и др. Новый подход к оценке систолической и диастолической функции левого желудочка у больных с ишемической болезнью сердца. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*, 2007, 1: 44-53.
- Константинов Б.А., Сандриков В.А., Кулагина Т.Ю. Деформация миокарда и насосная функция сердца. Клиническая физиология кровообращения. 1-е издание. М.: ООО «Фирма Стром», 2006, 304 с.
- Geyer H, Caracciolo G, Abe H, Wilansky S, Carerj S, Gentile F, Nesser HJ, Khandheria B, Narula J, Sengupta PP. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: Fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*, 2010, 23: 351-369.
- Cho KI, Kim SM, Shin MS, Kim EJ, Cho EJ, Seo HS, Shin SH, Yoon SJ, Choi JH. Impact of gestational hypertension on left ventricular function and geometric pattern. *Circ J*, 2011, 75: 1170-1176.
- Biaggi P, Carasso S, Garceau P, Greutmann M, Gruner C, Tsang W, Rakowski H, Agmon Y, Woo A. Comparison of two different speckle tracking software systems: Does the method matter? *Echocardiography*, 2011, 28: 539-547.
- Di Beela G, Caeta M, Pingitore A et al. Myocardial deformation in acute myocarditis with normal left ventricular wall motion – a cardiac magnetic resonance and 2-dimensional strain echocardiography study. *Circ J*, 2010, 74(6): 1205-1213.
- Normal, hypertrophic and failing myocardium quantified by speckle-tracking global strain and strain rate imaging. *J. Amer. Soc. Echocardiogr.*, 2010, 23(7): 747-754.
- Dalen H, Thorstensen A, Aase SA, Ingul CB, Torp H, Vatten LJ, Stoylen A. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway. *Eur J Echocardiogr*, 2010, 11: 176-183.
- Kocabay G, Muraru D, Peluso D, Cucchini U, Mihaila S, Padayattil-Jose S, Gentian D, Iliceto S, Vinereanu D, Badano LP. Normal left ventricular mechanics by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. Reference values in healthy adults. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2014, 67: 651-658.
- Marwick TH, Leano RL, Brown J, Sun JP, Hoffmann R, Lysyansky P, Becker M, Thomas JD. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2009, 2: 80-84.
- Papadopoulou E, Kaladaridou A, Agrios J, Matthaïou J, Pamboukas C, Tomanidis S. Factors Influencing the twisting and untwisting properties of the left ventricle during normal pregnancy. *Echocardiography*, 2014, 31: 155-163.
- Savu O, Jurcut R, Giusca S, van Mieghem T, Gussi I, Popescu BA, Ginghina C, Rademakers F, Deprest J, Voigt JU. Morphological and functional adaptation of the maternal heart during pregnancy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012, 5:289-297.
- Juan Cong, Tingpan Fan, Xiaoqian Yang, Jared Wynn Squires, Guomei Cheng, Linlin Zhang. Structural and functional changes in maternal left ventricle during pregnancy: a three-dimensional speckle-tracking echocardiography study. *Cardiovascular Ultrasound* 2015, 13:6 doi:10.1186/1476-7120-13-6.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afalalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. 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: 233-270.
- Wen H, Liang Z, Zhao Y, Yang K. Feasibility of detecting early left ventricular systolic dysfunction using global area strain: a novel index derived from three-dimensional speckle-tracking echocardiography. *Eur J Echocardiogr*, 2011, 12: 910-6. doi: 10.1093/ejehocardi/jer162.
- Galderisi M, Esposito R, Schiano-Lomoriello V, Santoro A, Ippolito R, Schiattarella P, et al. Correlates of global area strain in native hypertensive patients: a three-dimensional speckle-tracking echocardiography study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2012, 13: 730-8. doi: 10.1093/ehjci/jes026.

Т.В. ВЛАСОВА¹, к.м.н., В.В. ШКАРИН¹, д.м.н., Е.В. СОЛОВЬЕВА¹, к.м.н., С.В. РОМАНОВА¹, к.м.н., Т.Ю. МАКАРОВА²¹ Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России² Частное учреждение здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Нижний Новгород ОАО «Российские железные дороги»

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ И ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СВЯЗИ:

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ КОМОРБИДНОГО БОЛЬНОГО

В статье отражено клиническое значение коморбидности, освещена ее эпидемиология, акцентировано внимание на наибольшей распространенности и прогностической значимости кардиоваскулярных и гастроинтестинальных патогенетических связей, осложняющих течение сердечно-сосудистой патологии развитием эрозивно-язвенных повреждений желудка и двенадцатиперстной кишки, первым проявлением которых нередко являются жизнеугрожающие желудочно-кишечные кровотечения. Подробно разобраны симптоматические гастродуоденальные язвенные поражения (СГДЯ), включая их современное определение, классификацию, эпидемиологию, клинические проявления и диагностику с подробным разбором особенностей патогенеза и течения у больных кардиоваскулярными заболеваниями. Анализируются СГДЯ, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, в т. ч. провоцирующиеся приемом низких доз ацетилсалициловой кислоты (НДА), рассматриваются факторы риска их возникновения и профилактика в группах высокого и умеренного желудочно-кишечного риска. Подчеркивается необходимость проведения дальнейших научных исследований актуальной проблемы «коморбидность» с целью повышения эффективности диагностики и лечения коморбидной патологии в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: коморбидность, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, желудочно-кишечный тракт, симптоматические гастродуоденальные язвенные поражения, желудочно-кишечные кровотечения, нестероидные противовоспалительные препараты, ацетилсалициловая кислота.

T.V. VLASOVA¹, PhD in medicine, V.V. SHKARIN¹, MD, E.V. SOLOVIEVA¹, PhD in medicine, S.V. ROMANOVA¹, PhD in medicine, T.Y. MAKAROVA²

¹ Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia² Private Healthcare Institution «Road Clinical Hospital at the station of Nizhny Novgorod of JSC «Russian Railways»

CARDIOVASCULAR AND GASTROINTESTINAL COMMUNICATION: PREDICTIVE VALUE FOR COMORBID PATIENT

The article provides the description of the clinical importance of comorbidity, its epidemiology, the attention is focused on the highest prevalence and prognostic significance of cardiovascular and gastrointestinal pathogenetic relations complicating the course of the cardiovascular pathology by development of erosive-ulcerative lesions of stomach and duodenum, the first manifestation of which are often life-threatening gastrointestinal bleeding. Symptomatic gastroduodenal ulcer lesions (SGUL) are described in detail including their modern definition, classification, epidemiology, clinical manifestations and diagnosis with a detailed analysis of features of pathogenesis and course of patients with cardiovascular diseases. SGUL induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs are analyzed including those induced by low-dose acetylsalicylic acid (NDA), risk factors for their occurrence and prevention in groups at high and moderate gastrointestinal risk are considered. The need for further scientific research of topical issues of «comorbidity» to improve diagnosis and treatment of comorbid pathology in public health practice are stressed.

Keywords: comorbidity, cardiovascular diseases, coronary heart disease, gastro-intestinal tract, symptomatic gastroduodenal ulcerative lesions, gastrointestinal bleeding, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acetylsalicylic acid.

В настоящее время отличительной особенностью современной клинической практики является частая встречаемость коморбидности. По данным А.Л. Верткина, основанным на материалах более 3 000 патологоанатомических секций ($n = 3\,239$) соматических больных, госпитализированных в многопрофильный стационар по поводу декомпенсации хронического заболевания (средний возраст $67,8 \pm 11,6$ года), частота коморбидности в целом составляет 94,2% [1].

В свою очередь, в реальной врачебной деятельности наиболее распространенное проявление коморбидности представляет собой сочетание у одного больного кардиоваскулярной и гастроинтестинальной патологии. Ярким примером патогенетической взаимосвязи сердечно-сосу-

дистых заболеваний и болезней желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является формирование симптоматических гастродуоденальных язвенных поражений (СГДЯ). СГДЯ – это неоднородная по патогенезу группа, объединенная общим признаком – образованием дефекта слизистой оболочки желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК) в ответ на воздействие различных ulcerогенных факторов [2–4]. Не будучи самостоятельной нозологической единицей, СГДЯ имеют целый ряд причин для своего возникновения. Они могут индуцироваться экстремальными, критическими ситуациями (*стрессовые язвы* при остром инфаркте миокарда (ОИМ), кровоизлияниях в головной мозг, нейрохирургических вмешательствах, черепно-мозговых травмах, распространенных ожогах,

обширных полостных операциях, тяжелых ранениях), приеме лекарственных препаратов (*лекарственные язвы*), тяжелыми соматическими (*язвы, патогенетически связанные с другими заболеваниями внутренних органов*) и эндокринными (*эндокринные язвы*) заболеваниями. Нередко приходится дифференцировать первичные ГДЯ с проявлением болезни Крона, распространенность которой в последнее время значительно возросла [2, 4, 5].

Острая и хроническая кардиоваскулярная патология способна вызывать образование СГДЯ, которые чаще всего относятся к стрессовым и патогенетически связанным с другими заболеваниями внутренних органов язвенным дефектам, а также к лекарственно ассоциированным [6]. В целом коварством СГДЯ является их преимущественно бессимптомный характер течения с развитием желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) как первого и вместе с тем, к сожалению, уже жизнеугрожающего клинического проявления.

По статистике, в России язвенной болезнью (ЯБ) страдает всего 8–10% населения, вместе с тем ЖКК, с некоторой поправкой на возможную его непептическую этиологию, возникает у 10–15% больных [6].

Около четверти кровотечений из верхних отделов ЖКТ развивается в результате острого эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной области при критических состояниях, приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), употреблении коррозионных веществ [6–10].

Клинически «стрессовые» острые повреждения слизистой оболочки желудка и ДПК при обострении ишемической болезни сердца (ИБС) диагностируются редко, однако в то же время установлено, что ЖКК у больных с указанной патологией встречаются в 8–25% случаев и сопровождаются 50–80% летальностью. Однако реальную частоту СГДЯ при ОИМ определить представляется затруднительным, т. к. для этого требуется проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) всем пациентам отделений кардиореанимации [6]. При стрессовых ситуациях СГДЯ чаще локализуются в теле желудка, реже – в антральном отделе и луковице ДПК, обычно характеризуются множественностью поражений [11]. ЖКК носит характер паренхиматозного, чаще возникает на 2–5-е сутки после госпитализации больного в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). ЖКК вдвое увеличивает риск летального исхода и удлиняет сроки лечения в ОРИТ в среднем на 4–8 дней [6].

Не связанными между собой факторами наиболее высокого риска развития ЖКК у критически болеющих, вне зависимости от основного заболевания, является дыхательная недостаточность, коагулопатия, искусственная вентиляция легких более 48 ч [6].

Обострение ИБС, в частности при ОИМ, особенно повторном, приводит к декомпенсации кровообращения в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны с последующим формированием острых эрозий и/или язв, способных вызвать значительное ЖКК. Механизм развития СГДЯ при обострении ИБС в целом отражает известный патогенез «стрессового» поражения слизистой желудка и

ДПК у критически больных, который практически не зависит от особенностей основного заболевания. Установлено, что СГДЯ возникают в результате пептического (кислотного) повреждения эпителиального слоя на фоне глубокой ишемии с угнетением всех механизмов гастропротекции: секреции бикарбонатов, муцина, пролиферации эпителия. Тяжелая патология провоцирует гипотонию, ишемию слизистой оболочки гастродуоденальной области, которые, в свою очередь, вызывают обратную диффузию ионов водорода, ацидоз, истощение буферных систем, гибель клеток эпителия. В результате повреждается целостность слизистой оболочки [6].

В России в 2003–2004 гг. С.В. Колобовым и О.В. Зайратьянцем было проведено фундаментальное исследование, посвященное изучению распространенности острых СГДЯ у больных с ОИМ. Данные 3 008 патологоанатомических вскрытий свидетельствуют о том, что острые эрозии и язвы желудка и ДПК обнаруживались у 10% больных, умерших от ОИМ. В свою очередь, частота эрозий составляла 48,7%, язв – 24%, петехиальных кровоизлияний – 20,4%. Более чем у 20% умерших эти повреждения привели к ЖКК с развитием острой постгеморрагической анемии [6].

Несомненно, острая сердечно-сосудистая патология требует особо пристального внимания практических врачей в отношении своевременности ее диагностики и раннего выявления возможных осложнений ее течения, в т. ч. со стороны ЖКТ, включая СГДЯ. Большей частью ведением пациентов с острыми кардиоваскулярными заболеваниями, как неосложненного, так и осложненного течения, занимаются доктора стационарного звена здравоохранения, во многом определяющего формирование благоприятного прогноза для больных. В амбулаторной клинической практике и в условиях плановой госпитализации чаще встречаются лица с хроническими заболеваниями, в т. ч. сердечно-сосудистыми, с их обострениями и развившимися осложнениями, в частности и гастроинтестинальными в виде образования эрозивно-язвенных дефектов.

Вторичные язвы, возникшие на фоне других заболеваний и патогенетически с ними связанные, также отнесены к СГДЯ и определены в классификации как *гастродуоденальные язвы при заболеваниях внутренних органов*. Чаще вторичные язвы обнаруживаются у больных с сердечно-сосудистой патологией – при декомпенсации хронической сердечной недостаточности, гипертонической болезни и атеросклерозе брюшного отдела аорты и ее висцеральных ветвей. При подобных СГДЯ наблюдается четкая патогенетическая связь язвенного дефекта с основным заболеванием, зависимость появления гастродуоденальной язвы от его обострения и вместе с тем отмечается ее ремиссия на фоне достигнутого улучшения по основному диагнозу [11].

Трофические язвы, развивающиеся вследствие дестабилизации кровообращения, как правило, локализуются в желудке, бывают множественными, нередко встречаются гигантские язвы диаметром более 3 см. Для них характерны кровотечения, которые оказываются ведущим сим-

птомом язвенного поражения у пациентов с кардиальной декомпенсацией [11].

Крупные язвы желудка, возникающие у лиц старше 60 лет на фоне атеросклероза брюшной аорты и ее висцеральных ветвей, относят к «старческим». Для «старческих» язв характерны короткий анамнез, стертость клинических проявлений и большая площадь изъязвления (иногда до 6–8 см). Язвы могут осложняться кровотечением, нередко являющимся причиной смерти. «Старческие» язвы представляют собой трудность в дифференциальной диагностике злокачественных изъязвлений [11].

Отдельную группу составляют сердечно-сосудистые пациенты с вторичными гастроинтестинальными поражениями, развивающимися в результате назначения дезагрегантной и антикоагулянтной терапии. Учитывая преобладание пожилого возраста среди больных с кардиоваскулярными заболеваниями, проблема НПВП-индуцированных гастроэнтеропатий сегодня становится еще более актуальной и вместе с тем междисциплинарной в силу распространенности у лиц старше 60 лет сопутствующей ревматической патологии и, соответственно, необходимости дополнительного приема ими НПВП для лечения суставного синдрома.

Язвы желудка или ДПК выявляются у 15–25% лиц, регулярно получающих НПВП. При длительном (более 6 недель) использовании НПВП гастро- и дуоденопатии формируются у 70% пациентов. Риск ЖКК у принимающих НПВП возрастает в 3–5 раз, прободений язв – в 6 раз, риск смерти от осложнений, связанных с поражением ЖКТ – в 8 раз. По данным J. Fries (1996), примерно у 1% больных, постоянно употребляющих препараты этого класса, уже в течение года развиваются ЖКК или перфорация язвы. В 1997 г. в США от НПВП-индуцированной гастропатии погибло 16 500 человек (данные Национального центра статистики здоровья, 1998 г.), что превышало число умерших от таких социально-значимых заболеваний, как бронхиальная астма и болезнь Ходжкина [10].

Одним из широко применяемых в кардиологии антитромботических препаратов является ацетилсалициловая кислота (АСК). Дезагрегантный и ulcerогенный механизм действия АСК – единый и заключается в первичной блокаде циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) тромбоцитов, в результате которой, с одной стороны, снижается продукция тромбоксана A₂ и достигается антитромботический эффект и, с другой – нарушается синтез противовоспалительных простагландинов в слизистой оболочке ЖКТ, и, соответственно, создаются благоприятные условия для образования в нем эрозивно-язвенных дефектов [7–10]. К другим механизмам гастроэнтеротоксического действия НПВП и АСК, в частности, относятся: прямое раздражающее действие на слизистую оболочку желудка и ДПК, снижение кровотока в ней, уменьшение выработки желудочной слизи и бикарбонатов, стимуляция секреции соляной кислоты, усиление апоптоза, изменение гастродуоденальной моторики, повышение образования свободных радикалов, фактора некроза опухолей, увеличение хемотаксиса нейтрофилов [12].

Эффективность АСК в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний не вызывает сомнений и доказана в многочисленных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (степень доказательности: класс I, уровень A). Однако при ее назначении всегда необходимо помнить о возможном развитии НПВП-индуцированных гастроэнтеропатий, заканчивающихся иногда острыми ЖКК с летальным исходом у лиц, относящихся к группе высокого и среднего риска по возникновению гастроинтестинальных осложнений.

Даже минимальные дозы АСК (75 мг/сут) повышают риск формирования гастродуоденальных эрозий и язв в два раза. 30–40% больных, получающих АСК в указанной дозировке, имеют эрозии слизистой оболочки желудка [13].

Группу высокого риска НПВП-ассоциированных гастропатий составляют лица с наличием в анамнезе ЯБ (включая язвы, осложненные ЖКК или перфорацией), ЖКК и перфорации, принимающие НДА или любые иные анти тромботические средства и/или антикоагулянты. Группу умеренного риска формируют пациенты пожилого возраста, имеющие в анамнезе диспепсию, курение, прием глюкокортикостероидов (ГКС), инфицированные пилорическим хеликобактером (*H. pylori*). Риск ЖКК возрастает с увеличением дозы НПВП, при одновременном приеме нескольких НПВП, злоупотреблении алкоголем, назначении НПВП перед едой, полипрагмазии и т. д. [13, 14].

НПВП-гастропатия – это выявляемое при ЭГДС повреждение слизистой верхних отделов ЖКТ, с формированием эрозий и язв желудка и/или ДПК и развитием опасных, угрожающих жизни пациента осложнений – ЖКК, перфорации язв, нарушения проходимости ЖКТ [13, 14].

Для НПВП-ассоциированных гастропатий типично развитие эрозий, чаще множественных или язв, локализованных преимущественно в антральном отделе желудка. В отличие от банальной ЯБ язвы ДПК встречаются существенно реже (соотношение примерно 1:4). НПВП-ассоциированные язвы чаще единичные, относительно небольшого размера и неглубокие. Множественные язвы, вопреки существующему мнению, наблюдаются относительно редко [13, 14].

НПВП-ассоциированные гастропатии возникают на ранних сроках от начала их приема (в первые 3 мес.), с наибольшей вероятностью развития в первый месяц применения НПВП [13, 14].

При НПВП-ассоциированных язвах субъективная симптоматика зачастую отсутствует, формируются так называемые «немые» язвы. По статистике, до 40% больных с НПВП-индуцированными эрозивно-язвенными изменениями слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ не предъявляют жалоб, в связи с чем ЭГДС является единственным достоверным методом диагностики НПВП-гастропатии и контроля противоязвенной терапии при данной патологии [13, 14].

НПВП-ассоциированные гастропатии склонны к частому рецидивированию в том случае, если прием препаратов этой группы в дальнейшем будет продолжен [13, 14].

НПВП-энтеропатия – это патология тонкого кишечника, возникающая по причине приема НПВП и характеризующаяся нарушением проницаемости кишечной стенки

с экссудацией белка и диапедезом эритроцитов, что приводит к железодефицитной анемии и гипоальбуминемии, а также к повреждению слизистой с развитием эрозий, язв и их осложнениями – кровотечением и перфорацией, появлением характерных кольцевидных стриктур («мембраны») и нарушением проходимости кишечника [10].

Для предотвращения возникновения НПВП-индуцированных гастропатий при высоком риске развития ЖКТ-осложнений из НПВП следует отдавать предпочтение селективным ингибиторам ЦОГ-2 (коксибам) в комбинации с ингибиторами протонной помпы (ИПП) на всем протяжении приема НПВП. При умеренном риске НПВП-ассоциированных эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК возможно назначение неселективных НПВП с обязательным их сочетанием с ИПП или монотерапии коксибами без присоединения ИПП [13, 14].

С целью профилактики АСК-ассоциированных гастродуоденальных осложнений пациентам, входящим в группу высокого риска по развитию данной патологии, до назначения дезагрегантов необходимо провести тестирование на *H. pylori* и в случае его обнаружения – эрадикационную терапию. В дальнейшем на протяжении всего приема АСК показана терапия ИПП с учетом их возможного лекарственного взаимодействия (пантопразол, рабепразол). Лицам, не относящимся к группе высокого желудочно-кишечного риска, но имеющим более одного из следующих факторов – возраст ≥ 60 лет, прием ГКС и НПВП, диспепсия или симптомы рефлюкс-эзофагита – также рекомендовано длительное получение ИПП [15].

Завершая статью, хотелось бы отметить, что в настоящее время знание патогенеза заболевания и возможных межорганных патофизиологических и патогенетических связей является предиктором благоприятного прогноза для больного и позволяет предотвратить развитие целого ряда осложнений, в т. ч. жизнеугрожающих.

Современный пациент – большей частью коморбидный пациент. Сегодня коморбидность поистине рассматривается как междисциплинарная проблема. Одновременно у одного больного могут сосуществовать несколько патогенетически связанных между собой заболеваний различных органов и систем. В определенном проценте случаев коморбидность встречается и в гастроэнтерологии, в которой развитие именно СГДЯ является особо наглядным тому подтверждением.

СГДЯ могут осложнять течение многих острых состояний и хронических нозологических единиц и также быть индуцированными приемом лекарственных препаратов, в частности НПВП, включая НДА. Особая актуальность гастроинтестинальных катастроф присутствует в кардиологии. Во всем мире, и в России в частности, сердечно-сосудистые заболевания прочно продолжают удерживать лидирующие позиции в структуре общей заболеваемости и смертности населения. В качестве одной из причин, способствующих тяжелому течению сердечно-сосудистой патологии и увеличению летальности, может быть рассмотрено наличие у пациента кардиоваскулярных и гастроинтестинальных связей, приводящих к развитию осложнений в виде ЖКК, значительно ухудшающих прогноз и представляющих угрозу для жизни. Профилактика и своевременная диагностика гастродуоденальных и тонкокишечных нарушений являются прогностически значимыми для коморбидного больного и определяющими его продолжительность и качество жизни.

Учитывая бесспорное влияние коморбидности на течение внутренней патологии, практические врачи все больше начинают нуждаться в создании новых клинических рекомендаций по диагностике и лечению коморбидных заболеваний, что формирует основу для дальнейшего научного изучения настоящей актуальной проблемы.



ЛИТЕРАТУРА

- Верткин А.Л., Скотников А.С. Коморбидность. *Лечащий врач*, 2013, 6: 66-69.
- Калинин А.В., Логинов А.Ф. Симптоматические гастродуоденальные язвы. *Фарматека*, 2010, 2(196): 38-45.
- Аргунова И.А. Симптоматические гастродуоденальные язвы (лекция для врачей общей практики). *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*, 2014, 13(3): 125-134.
- Шептулин А.А. Симптоматические гастродуоденальные язвы. *Медицинский Совет*, 2015, 4: 72-75.
- Костюкевич О.И., Карнута Г.Г. Симптоматические (вторичные) гастродуоденальные язвы в клинической практике. *РМЖ*, 2016, 17: 1153-1157.
- Верткин А.Л., Вовк Е.И., Наумов А.В., Иванов В.С., Отпущенко А.В., Семенова П.А. Лечение и профилактика поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в терапевтической практике. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2009, 1: 22-28.
- Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Парцвания-Виноградова Е.В. Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными средствами: патогенетически обоснованные подходы к профилактике и терапии. *Фарматека*, 2016, 2(315): 49-54.
- Мороз Е.В., Каратеев А.Е. Ребамипид: эффективная медикаментозная профилактика НПВП-энтеропатии возможна. *Современная ревматология*, 2016, 10(4): 97-105.
- Кайбышева В.О. НПВП-гастропатия как одна из основных причин острых желудочно-кишечных кровотечений. *Ремедиум Приволжье*, 2016, 9(149): 26.
- Шкарин В.В., Власова Т.В., Кизова Е.А., Попова Н.А., Горбунова М.Л., Макарова Т.Ю., Кравец Е.Г. НПВП-ассоциированная патология желудочно-кишечного тракта. Учебное пособие для врачей. Н. Новгород: Издательство Нижегородского гос. медицинской академии. 2016. 56 с.
- Калинин А.В. Симптоматические гастродуоденальные язвы и язвенная болезнь: в чем сходство и в чем различия? *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2008, 18(1): 59-68.
- Laponte JR, Ibanez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf*, 2004, 27: 411-420.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Ивашкин В.Т., Чичасова Н.В., Алексеева Л.И., Карпов Ю.А., Евсеев М.А., Кукушкин М.Л., Данилов А.Б., Воробьева О.В., Амелин А.В., Новикова Д.С., Драпкина О.М., Копенкин С.С., Абузарова Г.Р. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике. Современная ревматология», 2015, 9(1): 4-23.
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2014, 6: 89-94.
- Осипенко М.Ф., Скалинская М.И., Волошина Н.Б., Соловьев М.В. Выбор ингибитора протонной помпы в условиях антитромбоцитарной терапии у коморбидного пациента. *Медицинский Совет*, 2016, 5: 64-69.

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ОСЛОЖНЕННОЙ ТРАНЗИТОРНЫМИ ИШЕМИЧЕСКИМИ АТАКАМИ

Данная статья посвящена актуальной проблеме кардиологии – цереброваскулярным осложнениям гипертонической болезни (ГБ) в виде транзиторных ишемических атак (ТИА). ТИА являются предикторами инсульта, необратимых нарушений головного мозга. С целью своевременного предотвращения необратимой патологии необходимо более детально анализировать возможные аспекты, вызывающие осложнения цереброваскулярного характера у больных ГБ.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, транзиторные ишемические атаки, коморбидность.

V.L. YUN, G.N. GOROKHOVSKAYA, MD, Prof., A.I. MARTYNOV, MD, Prof., academician of RAS, E.Yu. MAYCHUK, MD, Prof.
Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, MoH RF

A RETROSPECTIVE STUDY OF PATIENTS WITH HYPERTENSION COMPLICATED BY TRANSIENT ISCHEMIC ATTACKS

This article is devoted to actual problem of cardiology – cerebrovascular complications of hypertension in the form of transient ischemic attack (TIA). TIAs are predictors of stroke, irreversible brain disorders. In order to prevent irreversible pathology will require further analyze the possible aspects that cause complications cerebrovascular in nature in hypertensive patients.

Keywords: hypertention, transient ischemic attacks, comorbidity.

Гипертоническая болезнь (ГБ) – самое распространенное сердечно-сосудистое заболевание во многих странах мира. Несмотря на современные возможности интенсивного лечения ГБ, отмечен рост ее осложнений, в т. ч. цереброваскулярной сосудистой патологии, одной из форм которой являются транзиторные ишемические атаки (ТИА) головного мозга.

Проблема ГБ и ТИА в настоящее время остается весьма актуальной. Неконтролируемое повышенное артериальное давление (АД) приводит к риску возникновения ТИА и другим сосудистым катастрофам. Контроль АД является необходимым звеном в профилактике всех сосудистых осложнений (инсультов, инфарктов), при этом ключевым моментом является своевременная диагностика патологических нарушений [1, 2]. На данный момент имеющиеся в арсенале практикующих врачей методы обследования больного, в т. ч. методы нейровизуализации и др., помогают определить данные патологические состояния, при этом необходимость понимания и верификации изменений в системе кровообращения, характерных как для ГБ с ТИА, так и для других заболеваний, приводящих к тяжелым и необратимым последствиям, только возрастает.

Цель исследования: ретроспективный анализ пациентов с ГБ, осложненной ТИА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании участвовал 71 больной. Все обследованные больные были разделены на две группы: основную и группу сравнения. Основную группу (I) составили 37 больных ГБ с ТИА, группу сравнения (II) – 34 больных ГБ без ТИА.

Группы были сопоставимы по полу – основная группа состояла из 78% (n = 29) женщин и 22% (n = 8) мужчин, средний возраст которых составил $63,34 \pm 2,47$ и $58,75 \pm 5,27$ года соответственно. В группе сравнения из 34 больных было 73% (n = 25) женщин и 27% (n = 9) мужчин, средний возраст составил $67,76 \pm 2,37$ и $60,78 \pm 3,61$ года соответственно.

Различия по возрасту между группами оказались статистически незначимыми ($p > 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате ретроспективного анализа было выявлено наиболее длительное существование ГБ – 10 и более лет в I группе у 16 больных (43%), во II группе – у 15 больных (44%), что характеризует необходимость в стационарном лечении больных с более длительным существованием ГБ в анамнезе.

В I группе количество лиц молодого возраста было больше в 1,5 раза, чем во II группе, что указывает на встречаемость ТИА в более раннем возрастном периоде.

По средней длительности ГБ различия между группами были статистически незначимыми ($p > 0,05$), что свидетельствует об отсутствии связи возникновения случаев ТИА у пациентов с ГБ с ее длительностью существования у больного. ТИА могут возникать и в более молодом возрасте, без отягощенного анамнеза по ГБ.

У всех больных была проведена оценка коморбидного состояния больных ГБ с ТИА и без них.

Как известно, наличие коморбидности значительно изменяет течение основного заболевания и оказывает существенное влияние на диагностику и лечение [3, 4]. Коморбидность представляет собой обычное явление в

пожилом возрасте и имеет тенденцию к нарастанию с возрастом, однако в последнее время участились случаи встречаемости коморбидного состояния и у лиц моложе 60 лет [5].

Основными причинами смертности при коморбидной патологии в 90% случаев являются острые и хронические формы кардио- и цереброваскулярных заболеваний. При инсульте основными причинами коморбидности являются заболевания органов кровообращения, которые связаны со значительно более высокой частотой инвалидизации пациентов после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [6].

В исследовании Schmidt et al. (2014) тяжелая коморбидность в 2,5 раза увеличивала смертность при ишемическом инсульте и в 1,7 раза при геморрагическом инсульте как в остром, так и в отдаленном периоде.

Возраст и высокая степень коморбидности оцениваются как предикторы неблагоприятного исхода инсульта. К настоящему времени накоплен достаточно большой объем литературных данных об инсульте как осложнении ГБ, о ТИА таких данных совсем немного.

В нашем исследовании результаты относительно коморбидности были не менее значимыми, чем об инсультах. Проведенный анализ показал, что коморбидность у больных с ТИА характерна для 89% больных, и у 11% больных в возрасте 35–40 лет отмечалось некое коморбидное состояние. Наиболее часто встречающаяся комбинация коморбидного состояния у больных ГБ с ТИА: ишемическая болезнь сердца (ИБС), атеросклеротический кардиосклероз, стенокардия напряжения, сахарный диабет (СД) (46%, $n = 15$). Другие комбинации коморбидности были распределены по принципу убывания: ИБС, ожирение – 36%, $n = 12$; ИБС, СД, ожирение – 12%, $n = 4$; СД и ожирение – 6%, $n = 2$. Встречались случаи наличия у больных мерцательной аритмии, постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), перенесенного ранее ОНМК, ТИА в анамнезе, что также достоверно отягощало течение ГБ с ТИА.

Коморбидность больных ГБ с ТИА имела тенденцию к увеличению в зависимости от возраста больных – возрасту 85–95 лет соответствовал самый высокий индекс коморбидности Charlson – $7,83 \pm 0,48$.

В России распространенность СД у больных с инсультом составляет 12–21%. У пациентов с СД отмечается резкое повышение риска смертности от цереброваскулярных заболеваний по сравнению с общей популяцией

По данным Р.М. Rothwell [7], в половине случаев ТИА инсульт может развиваться в течение 7 дней. В нашем исследовании ишемический инсульт с последующим летальным исходом отмечен у 3-х пациентов в возрасте от 75 до 95 лет: у двух из них инсульт возник через 5 и 7 дней после поступления с диагнозом ГБ с ТИА, у одного пациента – через 12 дней. У данных больных выявлена наиболее выраженная коморбидность – в виде комбина-

ции из четырех заболеваний: ГБ, ИБС (атеросклеротический кардиосклероз и ПИКС, стенокардия напряжения III ФК, недостаточность кровообращения (НК) II А ст., постоянная мерцательная аритмия), СД, ожирение.

Возраст и высокая степень коморбидности оцениваются как предикторы неблагоприятного исхода инсульта. К настоящему времени накоплен достаточно большой объем литературных данных об инсульте как осложнении ГБ, о ТИА таких данных совсем немного

Основой сочетания данных заболеваний является атеросклероз, поэтому нередко, особенно в пожилом возрасте, наблюдается сочетанное поражение сосудов различных бассейнов. Установлена достоверная связь между атеросклеротическим поражением систем коронарных и церебральных артерий, проявляющаяся клинически, например, как сочетание ИБС, артериальной гипертензии и развитие инсульта у лиц с расстройствами сердечной деятельности [8]. Наблюдения в нашем исследовании показали, что и при преходящих нарушениях мозгового кровообращения возникают кардиальные дисфункции.

У пациентов с ишемическим инсультом также отмечались худшие исходы с сопутствующими осложнениями ИБС: НК, мерцательная аритмия с более выраженным нарушением функционирования и более высоким показателем смертности по сравнению с больными без данной патологии. В нашем исследовании также нашло подтверждение влияние сердечно-сосудистой коморбидности на прогноз и исход у больных ГБ с ТИА (в особенности развитые осложнения основного заболевания).

Одним из возможных механизмов ухудшения неблагоприятного исхода может быть нарушение коллатерального кровообращения у пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями. В исследовании О. Bang [9] показано, что качество коллатерального кровообращения позволяет прогнозировать исход у пациентов с окклюзией проксимальных внутричерепных сосудов, особенно если результаты визуализированных исследований демонстрируют значительный объем ишемизированного участка. В связи с тем, что ТИА у пациентов с мерцательной аритмией возникает в результате внезапной окклюзии церебральных артерий кардиоэмболом, времени для формирования коллатерального кровоснабжения может быть недостаточно. В итоге это может приводить к образованию необратимых изменений в виде обширных инфарктов головного мозга, что частично объясняет ухудшение исхода у больных с тяжелой коморбидностью [10].

Выявленные в анамнезе случаи инфарктов миокарда, как и инсульты, и повторные ТИА также приводят к дестабилизации церебральной перфузии. В исследовании В.В. Велькова [11] при остром инсульте ПИКС зарегистрирован у 36%. По данным С.А. Румянцевой [12], распространенность ПИКС у пациентов с инсультом в среднем

составляет 11–29%. По результатам нашего исследования встречаемость ПИКС у больных ГБ с ТИА равна 16%, перенесенных ОНМК – 19%, ТИА в анамнезе – 30% при сравнении со II группой: ПИКС – в 21% случае, ОНМК – в 3%, ТИА в данной группе не отмечались.

В последнее время появились данные о влиянии СД на микрососудистое русло головного мозга [13]. В России распространенность СД у больных с инсультом составляет 12–21%. У пациентов с СД отмечается резкое повышение риска смертности от цереброваскулярных заболеваний по сравнению с общей популяцией. В нашем исследовании СД встречался в 46% случаев в I группе – с достоверным влиянием на развитие ТИА у больных ГБ. ГБ с ТИА и нарушения углеводного обмена патогенетически взаи-

мосвязаны и являются следствием инсулинорезистентности и гиперинсулинемии [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ТИА у больных ГБ развивается на фоне коморбидного состояния, представленного наиболее часто встречающейся комбинацией ИБС, атеросклеротического кардиосклероза, стенокардии напряжения, СД и наиболее отягощающей течение в виде ИБС (атеросклеротический кардиосклероз и ПИКС, стенокардия напряжения III ФК, НК II А ст., постоянная мерцательная аритмия), СД, ожирения, с ОНМК и ТИА в анамнезе, что дополнительно повышает риск летального исхода. 

ЛИТЕРАТУРА

- Hata Y, Muratani H, Kimura Y et al. Offic ce BP variability as a predictor of acute myocardial infarction in elderly patients receiving antihypertensive therapy. *J. Hum. Hypertens.*, 2002, 16(2): 141–146.
- Kannel W. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study. *Am. J. Hyper.*, 2000, 13(Pt. 2): 3–10.
- Верткин А.Л., Скотников А.С. Коморбидность. *Лечащий врач*, 2013, 06: 66–68.
- Верткин А.Л., Скотников А.С. Коморбидность. *Лечащий врач*, 2013а, 08: 78–82.
- Болевич С.Б., Сохова О.А., Елисеев Е.В., Кабаева Е.В. Коррекция энергодифицита у пациентов с сосудистой коморбидностью. *Журнал неврологии Б.М. Маньковского*, 2013, 1(1): 55–60.
- Танашян М.М., Лагода О.В., Ключников С.А. Коморбидность в ангионеврологической практике. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, 2012, 6(3): 47–52.
- Rothwell PM, Warlow CP. Timing of TIAs preceding stroke: time window for prevention is very short. *Neurology*, 2005, 64(5): 817–820.
- Скворцова В.И., Боцина А.Ю., Кольцова К.В. и др. Артериальная гипертензия и головной мозг. *Журн. неврол. и психиатр.*, 2006, 10: 68–78.
- Bang O, Saver J, Alger J. Determinants of the distribution and severity of hypoperfusion in patients with ischemic stroke. *Neurology*, 2008, 71: 1804–1811.
- Александров А.А. Мерцательная аритмия и сахарный диабет в борьбе за майку лидера. *Consilium medicum*, 2010, 12: 28–36.
- Вельков В.В. Предикторы: инфаркты и инсульты можно предотвратить, если вовремя оценить их риск. *Дальневосточный медицинский журнал*, 2008, 3: 122–126.
- Румянцев С.А., Силина Е.В., Свищева С.П., Комаров А.Н. Медицинские и организационные проблемы до- и постинсультной инвалидизации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. Выпуск 2*, 2013, 111(9): 43–49.
- Волченкова Т.В., Колчу И.Г., Исакова Е.В. Эпидемиология церебрального инсульта у больных сахарным диабетом второго типа по данным регистра сахарного диабета Московской области. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*, 2010, 5–6: 33–36.
- Гераскина Л.А., Фонакин А.В. Транзиторные ишемические атаки: современный взгляд на актуальную проблему. *Трудный пациент*, 2011, 9(5): 28–32.

МИНПРОМТОРГ ПОДДЕРЖИТ РОССИЙСКИХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ КОРОНАРНЫХ СТЕНТОВ

В Минпромторге 14 марта 2017 г. состоялось совещание по вопросу поддержки отечественных производителей коронарных стентов, которое провел глава ведомства Денис Мантуров.

На совещании обсуждались возможности увеличения присутствия российских производителей на рынке коронарных стентов и катетеров. Российские компании за последние три года показывают растущие объемы производства, а также рост инвестиционной активности в данной промышленной сфере, отмечают в министерстве.

Участники мероприятия согласились с необходимостью разработки и реализации комплексных мер поддержки российских производителей коронарных стентов и катетеров. Это позволит обеспечить конкурентный доступ к закупкам государственных бюджетных учреждений федерального и регионального уровня, что может послужить хорошим примером развития медицинской отрасли.

Доля российских коронарных стентов выросла с 3% в 2014 г. до 18% в 2016 г. Этому в том числе способствовали меры поддержки, предусмотренные Госпрограммой «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 гг. по направлениям субсидирования клинических испытаний имплантируемых медицинских изделий и организации производства медицинских изделий.

ИНГИБИТОРЫ ФДЭ-5 СНИЖАЮТ РИСК СМЕРТИ НА 30% У ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ ПАЦИЕНТОВ

У мужчин, перенесших инфаркт миокарда и принимающих лекарственные препараты против эректильной дисфункции, риск госпитализации и смерти из-за сердечной недостаточности оказался ниже, чем у пациентов, не нуждающихся в терапии эректильной дисфункции. Об этом говорится в исследовании, результаты которого будут представлены на ежегодной научной сессии Американского кардиологического сообщества. Ученые из Каролинского института (Стокгольм) провели когортное исследование среди мужчин младше 80 лет, госпитализированных в связи с первичным инфарктом миокарда в 2007–2013 гг. У 7,1% из 43 145 участников исследования была диагностирована эректильная дисфункция в течение 6,2 лет наблюдения, им были назначены ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5).

Согласно собранному данным, на фоне применения ФДЭ-5 показатель смертности и госпитализации в результате сердечной недостаточности был соответственно на 30 и 36% ниже, чем в группе контроля. При этом не было зафиксировано связи между использованием аллпростадила в терапии эректильной дисфункции и снижением риска смерти и госпитализации из-за осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. 